

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

DISSERTATION

Failure to Rescue nach Major Hepatektomie beim perihilären  
Cholangiokarzinom

Failure to rescue after major hepatectomy for perihilar  
cholangiocarcinoma

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Cecilia Filiz Atik

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.03.2023

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>VORWORT</b> .....	IV
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	V
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	VI
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	VII
<b>1 ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	VIII
<b>1.1 Abstrakt</b> .....	VIII
<b>1.2 Abstract</b> .....	X
<b>2 EINLEITUNG</b> .....	1
<b>2.1 Definition und Epidemiologie</b> .....	1
<b>2.2 Risikofaktoren für die Entstehung</b> .....	3
<b>2.3 Histologie und Immunhistochemie</b> .....	4
<b>2.4 Klassifikation</b> .....	4
<b>2.5 Symptomatik</b> .....	8
<b>2.6 Diagnostik</b> .....	8
<b>2.7 Therapie</b> .....	10
<b>2.8 Postoperative Komplikationen und Prognose</b> .....	20
<b>2.9 Failure to Rescue (FTR)</b> .....	22
<b>2.10 Fragestellung der vorliegenden Arbeit</b> .....	23
<b>3 METHODEN</b> .....	24
<b>3.1 Studiendesign</b> .....	24
<b>3.2 Definition FTR</b> .....	24
<b>3.3 Ein – und Ausschlusskriterien</b> .....	25
<b>3.4 Datenerhebung</b> .....	25

3.5	<b>Patient*innencharakteristika und Stammdaten.....</b>	<b>25</b>
3.6	<b>Prä- und perioperative Daten .....</b>	<b>26</b>
3.7	<b>Operationsmethoden und Histopathologie.....</b>	<b>26</b>
3.8	<b>Postoperative Morbidität, Mortalität und Komplikationsmanagement.....</b>	<b>27</b>
3.9	<b>Literaturrecherche .....</b>	<b>27</b>
3.10	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>28</b>
4	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>31</b>
4.1	<b>Identifikation von FTR nach leberchirurgischen Eingriffen.....</b>	<b>31</b>
4.2	<b>Beschreibung der Gesamtkohorte.....</b>	<b>34</b>
4.3	<b>Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC .....</b>	<b>37</b>
4.4	<b>Patient*innenmerkmale bei Minor (Gr. 0 – II) und Major (Gr. III a– V) Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC .....</b>	<b>39</b>
4.5	<b>Patient*innencharakteristika der Major Gruppe nach Major Hemihepatektomie beim PHC bezüglich FTR (Failure to Rescue) und R (Rescue).....</b>	<b>42</b>
4.6	<b>Patient*innencharakteristika der Major Gruppe nach Major Hepatektomie rechts beim PHC bezüglich FTR (Failure to Rescue) und R (Rescue).....</b>	<b>46</b>
4.7	<b>Zusammenhang zwischen unabhängigen Faktoren und Outcome .....</b>	<b>49</b>
4.8	<b>Einfluss der Portalvenenresektion auf das Auftreten von Major Komplikationen und FTR .....</b>	<b>53</b>
4.9	<b>Überlebensanalyse der FTR Kohorte.....</b>	<b>54</b>
5	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>55</b>
5.1	<b>Resümee der Ergebnisse .....</b>	<b>55</b>
5.2	<b>FTR und Definitionsmerkmale .....</b>	<b>56</b>
5.3	<b>Gründe für das Auftreten von FTR nach leberchirurgischen Eingriffen.....</b>	<b>56</b>
5.4	<b>Einfluss der Resektionsseite.....</b>	<b>58</b>
5.5	<b>Einfluss der Portalvenenresektion .....</b>	<b>60</b>
5.6	<b>Präoperativ erhöhte CA 19-9 Serumwerte und Alter der Patient*innen .....</b>	<b>60</b>
5.7	<b>Präoperative Vorbereitung bei Patient*innen mit geriatrischem Syndrom .....</b>	<b>63</b>

<b>5.8</b>	<b>Unterschiede in den Mortalitätsraten zwischen östlichen und westlichen Zentren .</b>	<b>64</b>
<b>5.9</b>	<b>Ausblick: Mögliche Reduzierung von FTR Raten durch ERAS Programme.....</b>	<b>65</b>
<b>5.10</b>	<b>Präoperative Chemotherapie .....</b>	<b>66</b>
<b>5.11</b>	<b>Limitationen der Arbeit .....</b>	<b>67</b>
<b>5.12</b>	<b>Fazit und Ausblick.....</b>	<b>68</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>69</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>87</b>
	<b>MEIN LEBENS LAUF WIRD AUS DATENSCHUTZRECHTL. GRÜNDEN IN DER ELEKTRONISCHEN VERSION MEINER ARBEIT NICHT VERÖFFENTLICHT ..</b>	<b>88</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>89</b>
	<b>BESCHEINIGUNG STATISTIK .....</b>	<b>90</b>

# **VORWORT**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden akzeptiert in:

Fachzeitschrift SURGERY am 07.10.2021, Titel: Factors associated with failure to rescue after major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma – A 15-year single-center experience.

Autoren: Christian Benzing, M.D., Moritz Schmelzle, M.D., Cecilia F. Atik, Felix Krenzien, M.D., Alexa Mieg, Lena M. Haiden, Annika Wolfsberger, M.D., Wenzel Schöning, M.D., Prof., Uli Fehrenbach, M.D., Johann Pratschke, M.D., Prof.

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AJJC	engl.: American Joint Committee on Cancer
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
CA 19-9	Carbohydrat Antigen 19-9 (engl.:Carbohydrate-Antigen 19-9)
CCA	Cholangiokarzinom (engl.: cholangiocellular carcinoma)
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall (engl.: contrast enhanced ultrasound)
CK	Zytokeratin (engl.: Cytokeratin)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
dCC	distales Cholangiokarzinom (engl.: distal cholangio carcinoma)
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)
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
FLR(V)	zukünftiges Restlebervolumen (engl.: future liver remnant (volume))
FNA	Feinnadelaspiration
FTR	engl.: Failure to Rescue
HCC	hepatozelluläres Karzinom (engl.: hepatocellular carcinoma)
iCC	intrahepatisches Cholangiokarzinom (engl.: intrahepatic cholangiocarcinoma)
ICG	Indocyaningrün
IL-6	Interleukin 6
KI	Konvidenzintervall
LiMAx	engl.: maximum liver function capacity

MDCT	Multidetektor-Computertomografie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokrine Tumore
OR	Odds-Ratio
OS	Gesamtüberleben (engl.: overall survival)
PBD	präoperative biliäre Drainage
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie
PHC	Perihiläres Cholangiokarzinom (engl.: perihilar cholangiocarcinoma)
PHLF	Post-Hepatektomie-Leberversagen (engl.: post hepatectomy liver failure)
PSM	Propensity Score Matching
PTBD	perkutane transhepatische biliäre Drainage
PTC(D)	perkutane transhepatische Cholangiographie/Cholangiodrainage
PVE	Portalvenenembolisation
R Gruppe	Rescue Gruppe
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TNM	T=Tumor, N=Nodus (lat.: Nodus lymphoideus, dt.: Lymphknoten), M=Metastase
UICC	franz.: Union internationale contre le cancer

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anatomische Klassifikation von Cholangiokarzinomen der Leber und der Gallenwege.....	2
Abbildung 2: Bismuth-Corlette Klassifikation .....	7
Abbildung 3: Drainageformen .....	14
Abbildung 4: Lebersegmente und ihre Resektionsmöglichkeiten.....	17
Abbildung 5: Topografie der Hilusregion mit Tumor.....	18
Abbildung 6: Suchvorgang der Datenbankrecherche und Auswahl der Quellen.....	31
Abbildung 7: Einfluss der Resektionsseite auf FTR nach Major Hepatektomie beim PHC.....	51
Abbildung 8: Einfluss des Alters > 65 Jahre auf FTR nach Major Hepatektomie beim PHC.....	51

Abbildung 9: Einfluss des Tumormarkers CA 19-9 auf FTR nach Major Hepatektomie rechts beim PHC .....	52
Abbildung 10: Überlebensanalyse der Rescue und der FTR Gruppe .....	54

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC in der siebten Auflage (29) .....	6
Tabelle 2: Einteilung der Stadien nach TNM-UICC/AJCC in der siebten Auflage (29).....	6
Tabelle 3: Bismuth-Corlette Klassifikation (32) .....	7
Tabelle 4: Postoperative Komplikationen nach Dindo und Clavien (124) .....	22
Tabelle 5: Übersicht analysierter Studien .....	32
Tabelle 6: Charakteristika aller Patient*innen nach Major Hepatektomie beim PHC .....	34
Tabelle 7: Spezifische Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC .....	38
Tabelle 8: Patient*innenmerkmale mit keinen oder Minor Komplikationen (Grad 0 – II) sowie Major Komplikationen (Grad III a – V) nach Major Hepatektomie beim PHC .....	40
Tabelle 9: Patient*innencharakteristika mit Major Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC .....	43
Tabelle 10: Patient*innencharakteristika der Major Gruppe nach erweiterter Hemihepatektomie rechts beim PHC bezüglich FTR (Failure to Rescue) und R (Rescue) .....	46
Tabelle 11: Multivariate logistische Regressionsanalyse der unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten von Major Komplikationen .....	50
Tabelle 12: Multivariate logistische Regressionsanalyse der unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten von FTR .....	50
Tabelle 13: Multivariate logistische Regressionsanalyse der unabhängigen Risikofaktoren für FTR nach Major Hepatektomie rechts beim PHC .....	52
Tabelle 14: Propensity Score Matching Kohorte .....	53

# 1 ZUSAMMENFASSUNG

## 1.1 Abstrakt

**Hintergrund:** Perihiläre Cholangiokarzinome (PHC) bedeuten heutzutage weiterhin eine onkologische sowie chirurgische Herausforderung. Die radikale chirurgische Resektion stellt die einzig kurative Therapieoption dar. Dieses Vorgehen ist allerdings mit hoher perioperativer Morbidität und Mortalität verbunden. Patient\*innen, die postoperativ Major Komplikationen erleiden, haben trotz chirurgischer oder radiologischer Interventionen zur Behandlung dieser Komplikationen, ein erhöhtes Risiko im weiteren Verlauf zu versterben. Dies wird als Failure to Rescue (FTR) bezeichnet. Genaue Gründe für das postoperative Auftreten von FTR bei PHC gibt es aktuell nicht. Die vorliegende Studie hat zum Ziel unabhängige Risikofaktoren hierfür zu identifizieren.

**Methoden:** In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden 287 Patient\*innen eingeschlossen, die aufgrund eines PHC zwischen 2005 und 2019 eine Major Hepatektomie in kurativer Absicht erhielten. Hierfür wurden demografische, sowie peri – und postoperative Daten erhoben und analysiert. Nach anschließender Literaturrecherche bezüglich FTR und PHC wurden mithilfe multivariabler logistischer Regressionsanalysen unabhängige Risikofaktoren für das postoperative Auftreten von FTR bei PHC identifiziert.

**Ergebnisse:** Insgesamt traten bei 186 (65 %) von 287 Patient\*innen Major Komplikationen (Dindo-Clavien Grad  $\geq$  III a) nach Major Hepatektomie beim PHC auf. Von dieser Gruppe an Patient\*innen mit Major Komplikationen erlitten 44 Patient\*innen (24 %) ein FTR. Das Alter  $>$  65 Jahre (OR = 4.001, 95% KI: 1.025-15.615, P-Wert = 0.046) und die Resektionsseite (erweiterte Hemihepatektomie rechts) (OR = 17.040, 95 % KI: 1.926-150.782, P-Wert = 0.011) konnten als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie beim PHC gefunden werden. Bei Patient\*innen, die eine Rechtsresektion der Leber erhielten, konnten ebenfalls das Alter  $>$  65 Jahre (OR = 4.976, 95 % KI: 1.203 – 20.585, P-Wert = 0,027) sowie ein präoperativ erhöhter Tumormarker CA 19-9 (OR = 4.505, 95 % KI: 1.130 – 17.966, P-Wert = 0.033) als unabhängige Risikofaktoren für das postoperative Auftreten von FTR festgestellt werden.

**Schlussfolgerung:** Sowohl ältere Patient\*innen, als auch Patient\*innen mit Major Hepatektomie rechts sowie präoperativ erhöhten CA 19-9 Werte, haben ein höheres Risiko für das postoperative Auftreten von FTR. Aus diesem Grund sollten Patient\*innen präoperativ sehr genau evaluiert werden, da gerade das Alter und erhöhte CA 19-9 Werte mit einer vermehrten Gebrechlichkeit (engl.: frailty) einhergehen, die sich sowohl im reduzierten Ernährungszustand als auch durch verminderte Fitness widerspiegeln kann. Dies akzentuiert umso mehr die Notwendigkeit diese Patient\*innen in spezielle präoperative Rehabilitationsprogramme wie ERAS (engl.: Enhanced Recovery After Surgery) einzubinden, um künftig das postoperative Auftreten von FTR reduzieren zu können.

## 1.2 Abstract

**Background:** Perihilar cholangiocarcinomas (PHC) nowadays still remain an oncological and surgical challenge. Major hepatectomy remains the only curative option. These procedures are, however, accompanied by high perioperative morbidity and mortality rates. Patients who suffer from major postoperative complications are at risk to die in the postoperative course, despite surgical, radiological and medical interventions. This is referred to as failure to rescue (FTR). Currently, there are no reasons known why patients with PHC develop FTR after resection. This study aims at identifying independent risk factors for the occurrence of FTR after major hepatectomy for PHC.

**Methods:** This retrospective cohort study includes 287 patients undergoing major hepatectomy for PHC in curative intent between 2005 and 2019. Demographic as well as peri- and postoperative details were collected and analyzed. After performing a literature overview regarding FTR and PHC, a multivariate regression analysis was conducted in order to identify independent risk factors for FTR in PHC.

**Results:** A total of 186 (65 %) out of 287 patients suffered from major complications (Dindo-Clavien  $\geq$  III a) after major hepatectomy for PHC. Out of these 186 patients, 44 patients (24 %) developed FTR. Age  $>$  65 years (OR = 4.001, 95% CI: 1.025-15.615, p - value = 0.046) and resection side (right hepatectomy) (OR = 17.040, 95 % CI: 1.926-150.782, p - value = 0.011) were identified as independent risk factors for the occurrence of FTR after major hepatectomy in PHC patients. Among patients who had undergone a right sided hepatectomy, preoperative Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9, OR = 4.505, 95 % CI: 1.130 – 17.966, p - value = 0.033) as well as age  $>$  65 years (OR = 4.976, 95 % KI: 1.203 – 20.585, P-Wert = 0,027) were found to be independently associated with FTR.

**Conclusion:** All older patients as well as patients scheduled for right-sided major hepatectomy and patients with increased preoperative CA 19-9 levels are at risk for developing FTR. Therefore, a thorough preoperative assessment should be performed before surgery. Especially age and increased CA19-9 levels might indicate frailty including general conditional problems such as malnutrition or decreased overall fitness levels. This might outline the importance of special programs regarding preoperative rehabilitation programs such as the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) program.

## **2 EINLEITUNG**

Die einzige kurative Therapieoption für das perihiläre Cholangiokarzinom (PHC) ist die radikale chirurgische Entfernung des Tumors im Sinne einer Major Hepatektomie mit extrahepatischer Gallengangsresektion [1]. Eine Major Hepatektomie ist definiert als die Resektion von vier oder mehr Lebersegmenten [2]. Diese Resektionen sind aufgrund von mehreren operations- als auch patientenspezifischen Faktoren mit einer hohen postoperativen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [3,4]. In den letzten Jahren war insbesondere die Analyse von Faktoren zum Verständnis der hohen postoperativen Mortalität nach Major Hepatektomie Gegenstand der Forschung [5]. Das Ziel muss eine Verbesserung der Auswahl der Patient\*innen sowie des perioperativen Managements sein, um Mortalitätsraten von ca. 15% nach rechtsseitiger Hemihepatektomie [6] beim PHC in Zukunft senken zu können. Hierzu ist es wichtig, die diesbezüglich wichtige Terminologie zu kennen und ähnliche Begriffe voneinander unterscheiden zu können. In der aktuellen Literatur gibt es einige Begrifflichkeiten, welche sich gegenseitig bedingen bzw. bei denen es inhaltlich große Überschneidungen gibt. Hierzu zählen beispielsweise die schweren Komplikationen, die postoperative Mortalität und Failure to Rescue (FTR) [7]. Die Abgrenzung dieser Begriffe untereinander ist von großer Bedeutung, um die Zielsetzung und die Analyse der vorliegenden Arbeit verstehen und interpretieren zu können. Die postoperative Mortalität bezieht sich immer auf die Grundgesamtheit aller operierten Patient\*innen. FTR hingegen bezieht sich grundsätzlich auf alle Patient\*innen mit schweren Komplikationen [7]. Man betrachtet somit alle Patient\*innen, welche ab dem Zeitpunkt des Entwickelns schwerer Komplikationen fortan einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, infolge dieser Komplikationen zu versterben. Dies wiederum führt anschließend zu der Frage, welche Faktoren nun darüber entscheiden, ob die schweren Komplikationen erfolgreich therapiert werden können und die Patient\*innen „gerettet“ werden, oder ob diese Komplikationen nicht beherrscht werden können und die Patient\*innen versterben und es zum FTR kommt.

### **2.1 Definition und Epidemiologie**

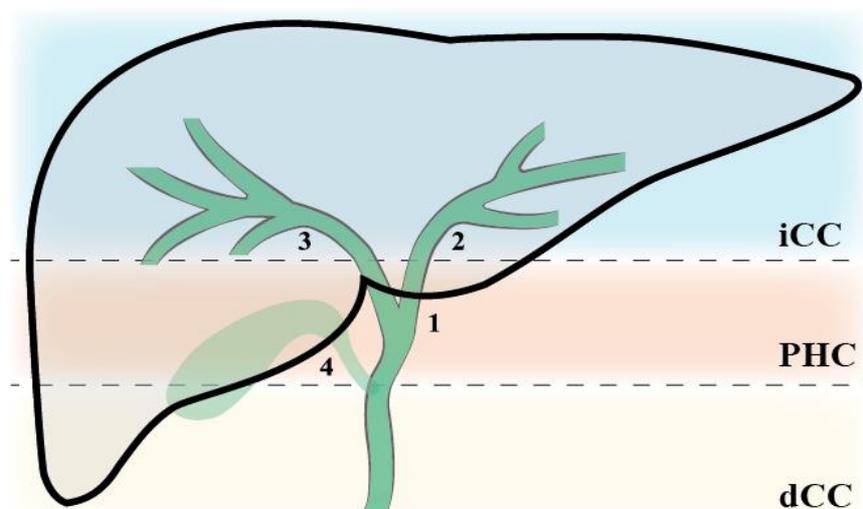
Betrachtet man die weltweit steigende Inzidenz für Krebserkrankungen, so fällt auf, dass der primäre Leberkrebs dabei die zweithäufigste Todesursache durch maligne Tumorerkrankungen darstellt [8]. Zumeist handelt es sich dabei um hepatozelluläre Karzinome (engl.: hepatocellular carcinoma, HCC) (80 %), gefolgt von Cholangiokarzinomen (engl.: cholangiocellular carcinoma,

CCA) (15 %) [8] mit großen regionalen Unterschieden in ihrer Vorkommenswahrscheinlichkeit [9]. Die weltweit unterschiedlichen Inzidenzen für CCA lassen sich sehr wahrscheinlich auf unterschiedliche Risikofaktoren zurückführen [10], allerdings ist der genaue Entstehungsmechanismus noch Gegenstand aktueller Forschung [11]. Cholangiokarzinome sind Neoplasien, die durch eine maligne Veränderung der Cholangiozyten charakterisiert sind [12,13]. Männer sind in der Regel häufiger betroffen als Frauen und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 50 Jahren [12]. CCA sind äußerst aggressive Tumore, die knapp 3 % aller gastrointestinalen Tumore ausmachen [14] und je nach ihrer anatomischen Ausbreitung in verschiedene Subtypen eingeteilt werden können (9).

### 2.1.1 Anatomische Einteilung

Je nach Lokalisation entlang des hepatobiliären Systems werden Cholangiokarzinome in drei verschiedenen Subtypen eingeteilt: das intrahepatische Cholangiokarzinom (engl.: intrahepatic cholangiocarcinoma, iCC), das perihiläre cholangiozelluläre Karzinom (engl.: perihilar cholangiocarcinoma, PHC) und das distale cholangiozelluläre Karzinom (engl.: distal cholangiocarcinoma, dCC) [12,17]. Das PHC stellt mit ca. 50 % hierbei die häufigste Entität unter den Cholangiokarzinomen dar, gefolgt vom dCC mit ca. 40 % und dem iCC mit knapp 10 % [9,18]. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Entität des PHC.

**Abbildung 1: Anatomische Klassifikation von Cholangiokarzinomen der Leber und der Gallenwege**



Eigene Darstellung in Anlehnung an Blechacz [12]. **1** Hepatikusgabel und Ductus hepaticus communis (DHC), **2** Ductus hepaticus sinister, **3** Ductus hepaticus dexter. Die türkise Fläche stellt die Lokalisation bei einem intrahepatischen Cholangiokarzinom (iCC) dar, sie befinden sich meist proximal der Gallengänge **2**. Ordnung des

rechten und des linken Gallengangs. Die orangene Fläche zeichnet die Region bei einem perihilären Cholangiokarzinom (**PHC**) ab, diese sind in der Hilusregion zwischen den Gallengängen 2. Ordnung des rechten und linken Gallengangs sowie des Ductus cysticus lokalisiert. Das distale Cholangiokarzinom (**dCC**) befindet sich typischerweise im DHC bis hin zur Ampulla Vateri und ist in der Abbildung als gelbe Fläche markiert.

1965 beschrieb Gerald Klatskin im American Journal of Medicine zum ersten Mal das Vorkommen von Adenokarzinomen der Hepatikusgabel (Zusammenfluss des rechten und linken Ductus hepaticus) [19]. Diese von ihm entdeckte Sonderform der extrahepatischen Gallengangskarzinome wird heute als Klatskin-Tumor bzw. vorwiegend als PHC bezeichnet [20]. Perihiläre Cholangiokarzinome stellen derzeit hinsichtlich Diagnostik und Therapie eine der herausforderndsten Neoplasien des Gastrointestinaltraktes dar [20].

## **2.2 Risikofaktoren für die Entstehung**

Unabhängig vom Subtyp wird vermutet, dass für die Entstehung von Cholangiokarzinomen auf molekularpathologischer Ebene zumeist eine chronische Entzündung verantwortlich ist, die ihrerseits Mediatoren wie Interleukin 6 (IL6) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) hervorruft und somit Kaskaden der Tumorzellentstehung (Mutationen in Protoonkogenen, Tumorsuppressorgenen und DNA-Mismatch-Repair-Genen) begünstigt [11]. Für das HCC und das iCC konnten bislang mehrere modifizierbare (Alkohol und Tabakkonsum) sowie nicht modifizierbare Risikofaktoren (genetische Suszeptibilität, Leberzirrhose, virale Hepatitiden und metabolische Stoffwechselstörungen) für die Entstehung von chronischer Entzündung eruiert werden [21]. Für Cholangiokarzinome im Allgemeinen gelten Risikofaktoren wie die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) mit oder ohne chronisch entzündliche Darmerkrankungen (wie Colitis Ulcerosa), parasitäre Infektionen (Opisthochis viverrini und Clonorchis sinensis), chronische Typhusinfektionen, Choledocholithiasis, Thorotrast-Exposition und Choledochuszysten sowie das Caroli Syndrom [21,22] - die PSC stellt in der westlichen Hemisphäre allerdings den bedeutendsten Risikofaktor für die Entwicklung eines PHC dar [23]. Darüber hinaus konnten noch weitere Einflussfaktoren wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 identifiziert werden [19]. Dabei gilt zu bedenken, dass die meisten Studien bei der Frage nach der genauen Entstehung von CCA nicht zwischen den einzelnen Subtypen iCC und PHC unterscheiden, was eine genauere Stratifizierung von Risikofaktoren erschwert [24]. Desweiteren wurde in Studien von einer großen Anzahl sporadisch auftretender PHC berichtet, die nicht eindeutig bestimmten prädisponierenden Faktoren zugeordnet werden konnten [22,25].

### **2.3 Histologie und Immunhistochemie**

Neben der anatomischen Einteilung der Cholangiokarzinome ist auch die histologische Aufarbeitung der Tumore wichtig, um ein besseres Verständnis für das Wachstum, die Risikofaktoren in der Entstehung und der Therapie zu erhalten [26]. Abhängig vom makroskopischen Wachstumsverhalten, lassen sich CCA in massebildende, intraduktale und periduktal-infiltrierende Tumore einteilen [11]. In bis zu 95 % der Fälle sind PHC Adenokarzinome [27], die sich aus einer Entdifferenzierung von Cholangiozyten ergeben. Allerdings zeigen neuere Studien auch eine Entstehung der PHC aus peribiliären Drüsen und hepatischen Vorläuferzellen [12]. Selten finden sich Plattenepithel – oder kleinzellige Karzinome [12]. Die meisten CCA sind massebildend und haben laut einiger Studien eine bessere Prognose nach Resektion als periduktal-infiltrierende Tumore, die ihrerseits häufig durch eine Infiltration entlang der Gallengänge charakterisiert sind [28]. Die histologischen Differenzierungsgrade lassen sich in Gx (keine Beurteilung durchführbar), G1 (gut differenziert), G2 (moderat differenziert), G3 (schlecht differenziert) und G4 (undifferenziert) einteilen [29]. Außerdem kann histologisch ein möglicher Lymphknotenbefall (N), eine Perineuralscheiden (Pn) – oder Gefäßinvasion (V) beurteilt, sowie der R-Status nach der Resektion eines Tumors (R0 = kein Residualtumor, R = mikroskopischer Residualtumor, R2 = makroskopischer Residualtumor) bestimmt werden [29]. PHC wachsen häufiger infiltrativ entlang der Perineuralscheiden als die anderen Subtypen [30]. Betrachtet man die Expression immunhistologischer Merkmale von PHC, so fällt eine vermehrte Ausschüttung von Adhäsionsmolekülen der Cadherin-Familie, Zytokeratinen (CK7, CK8, CK18, CK19, 34βE12) und Muzinen (MUC2, MUC5, MUC6) bei dauerhafter chronischer Entzündung der Cholangiozyten auf, die zu einer Entdifferenzierung der Zellen beiträgt [31].

### **2.4 Klassifikation**

Eine mögliche Klassifizierung von Cholangiokarzinomen stellt zum Beispiel die Einteilung nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC, franz.: Union Internationale Contre le Cancer) bzw. das Manual for Staging of Cancer des American Joint Committee on Cancer (AJCC) dar. Sie stellen einen Standard zur Evaluierung von Tumorpatient\*innen dar und erlauben somit einen prognostischen Blick sowie die Definition von möglichen Therapieoptionen. Parameter für die UICC sind die Tumorausdehnung und Infiltration (T), die Anzahl befallener Lymphknoten (N) sowie eventuell vorhandene Metastasen (M).

In der siebten Auflage wurden zum ersten Mal das PHC und das dCC getrennt voneinander klassifiziert [32]. Die Unterschiede der achten zur siebten Auflage bestehen im Wesentlichen aus der Anpassung des T4 Stadiums (Portalvenen – sowie bilaterale Gallengangs-Infiltration auf Segmentebene zählt zu Stadium IIIb und nicht mehr zu IVa) und des Lymphknotenstatus (positive Lymphknoten hinter dem Ligamentum duodenale gelten als Metastasen (M1) und vier oder mehr positive Lymphknoten zählen in der aktuellsten Auflage zum N2 Status) [32]. Allerdings wird eine Überlegenheit der achten Auflage gegenüber der siebten Auflage weiterhin in Studien diskutiert, da beide Klassifizierungen nicht genau zwischen einem iCC mit Einbeziehung des Leberhilums und einem PHC mit intrahepatischer Infiltration differenzieren [28].

Auch die Prognose des Langzeitüberlebens scheint sich durch die neue Einteilung einiger Stadien nicht deutlich zu verbessern [28,33]. Da eine genaue Einteilung des Tumors bei dieser Art der Klassifizierung erst postoperativ und nach histologischer Untersuchung bestimmt werden kann und der Großteil der Patient\*innen gar nicht erst für eine kurativ intendierte Resektion in Frage kommt [32], gibt es aktuell Vorschläge zur Verbesserung der Einteilung von PHC, die mit einer besseren Prognosewahrscheinlichkeit einhergehen könnten [34]. Um dies zu erreichen wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Konzepte erarbeitet, die weiterer Evaluation bedürfen [33–35].

Die Tabellen 1 und 2 beziehen sich jeweils auf die siebte Auflage der UICC/AJCC, da die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten nach der siebten Auflage ausgewertet wurden.

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC in der siebten Auflage (29)**

<b>T - Stadium</b>	
Tis	Carcinoma in situ
T 1	Tumor beschränkt sich auf die Gallengänge, eine Ausweitung auf die muskuläre oder fibröse Schicht ist möglich
T 2 a	Tumor überschreitet die Gallengangswände und infiltriert das umliegende Fettgewebe
T 2 b	Tumor infiltriert das umliegende Leberparenchym
T 3	Tumor infiltriert unilateral Äste der Portalvene oder der Leberarterie
T 4	Infiltration des Tumors in den Hauptast der Vena portae oder ihrer Äste bilateral <i>oder</i> Infiltration des Tumors in die Arteria hepatica communis <i>oder</i> Infiltration des Tumors in Gallengänge 2. Ordnung unilateral mit kontralateraler Beteiligung der Vena portae oder Arteria hepatica communis

<b>N - Status</b>	
N 0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N 1	Regionale Lymphknotenmetastasen entlang des Ductus cysticus, des Ductus hepaticus communis, der Vena portae oder der Arteria hepatica communis

<b>M - Status</b>	
M 0	Keine Fernmetastasen
M 1	Fernmetastasen

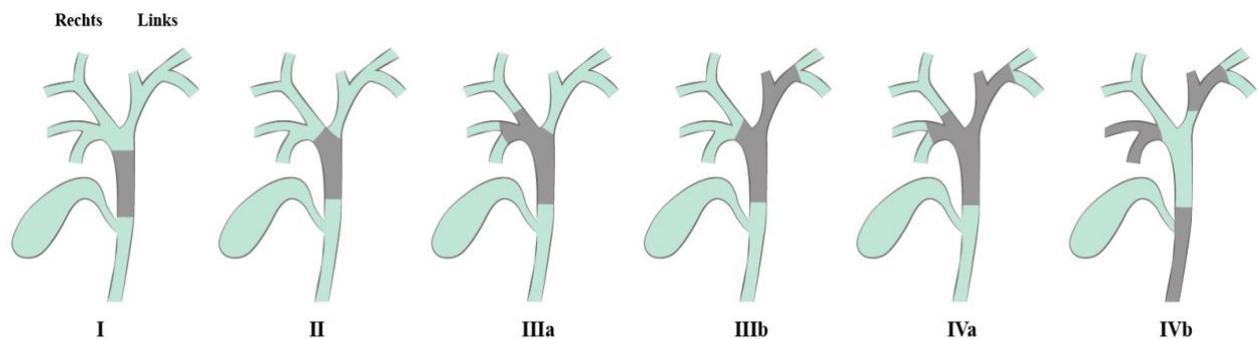
**Tabelle 2: Einteilung der Stadien nach TNM-UICC/AJCC in der siebten Auflage (29)**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Stadium</b>
Tis	N0	M0	Stadium 0
T 1	N0	M0	Stadium I
T 2 a und T 2 b	N0	M0	Stadium II
T 3	N0	M0	Stadium III A
T 1 - 3	N1	M0	Stadium III B
T 4	Jedes N	M0	Stadium IV A
T 1 - 4	Jedes N	M1	Stadium IV B

## 2.4.1 Spezielle Klassifikation der PHC

Speziell für das PHC gibt es noch ein weiteres Klassifikationssystem, das erstmals in den 70er Jahren von Bismuth und Corlette implementiert wurde und noch heute eine breite Anwendung findet [35]. Die Bismuth-Corlette Klassifikation stellt das genaue Ausmaß der Tumordinfiltration entlang des hepatobiliären Gangsystems in den Vordergrund [35]. Allerdings finden weitere prognostische Faktoren wie das eventuelle Vorliegen von Metastasen, Lymphknoteninfiltration, Gefäßinvasion oder Leberteilatrophie keine Berücksichtigung, sodass sich somit die Aussagekraft zum Gesamtüberleben der Patient\*innen durch die Bismuth-Corlette Klassifikation verringert [36]. Die Bismuth-Corlette Klassifikation ist der Abbildung 2 und der Tabelle 3 zu entnehmen. Anwendung findet sie vor allem in der operativen Therapieplanung – zum Beispiel sollte bei Patient\*innen mit Typ I und II nach Bismuth-Corlette nebst der extrahepatischen Gallengangsresektion immer auch eine Leberteilresektion angestrebt werden [37].

**Abbildung 2: Bismuth-Corlette Klassifikation**



Eigene Darstellung nach Bismuth et al. [38]. Grau gefärbte Flächen stellen das Tumorgewebe dar.

**Tabelle 3: Bismuth-Corlette Klassifikation (32)**

Typ	Beschreibung
I	Tumor infiltriert den Ductus hepaticus communis
II	Tumor infiltriert die Hepatikusgabel, jedoch nicht die Aufzweigungen rechts und links
IIIa	Tumor infiltriert die Hepatikusgabel und den Ductus hepaticus dexter
IIIb	Tumor infiltriert die Hepatikusgabel und den Ductus hepaticus sinister
IV	Tumor infiltriert die Hepatikusgabel, den Ductus hepaticus dexter und sinister sowie die Segmentabgänge oder es besteht ein multifokaler Tumor der Gallengänge

## **2.5 Symptomatik**

Die meisten Patient\*innen mit einem PHC bleiben zunächst lange asymptomatisch [12,39]. Oft zeigen die Betroffenen unspezifische Symptome wie Nachtschweiß, Müdigkeit, Gewichtsverlust oder Oberbauchschmerzen [17]. Leitsymptom und zumeist auch erstes Symptom ist bei ca. 90 % aller Patient\*innen der schmerzlose Ikterus, der je nach Kompression des Tumors auf die Gallenwege stärker oder schwächer ausfallen kann und mit einer Erhöhung des konjugierten Bilirubins einhergeht [16,40]. Bei ca. 55 % der Patient\*innen mit einem schmerzlosen Ikterus handelt es sich um ein intrahepatisches, und bei ca. 45 % um ein extrahepatisches Problem [16]. Inwiefern Patient\*innen symptomatisch werden, hängt oft auch von der Größe und Ausdehnung des Tumors ab [40,41]. Folglich kann es dadurch zu einer Entfärbung des Stuhls, einer Braunfärbung des Urins und zu starkem Juckreiz kommen. Bei ca. 10 % der Patient\*innen findet sich zusätzlich eine akute Cholangitis [12].

## **2.6 Diagnostik**

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik bei PHC erfolgt die Diagnostik häufig erst in fortgeschrittenen Stadien des Tumorleidens [42]. Teilweise sind PHC auch Zufallsbefunde, die durch eine abnorme Leberfunktion bzw. erhöhte Leberparameter in der Labordiagnostik detektiert werden [43].

### **2.6.1 Laborchemie**

Neben der unspezifischen Erhöhung von Parametern wie der Alanin-Aminotransferase (ALAT), der Aspartat-Aminotransferase (ASAT), dem Bilirubin, der Gamma-Glutamyltransferase oder dem C-reaktives Protein (CRP) können PHC auch zu einem Anstieg von Tumormarkern führen [44]. Tumormarker wie das Carbohydrat Antigen 19-9 (CA 19-9) und das Carcinoembryonale Antigen (CEA) gehören mittlerweile zur Basisdiagnostik bei einem Verdacht auf ein PHC [45,46]. CA 19-9 wird unter anderem von Epithelzellen des Magens, des Pankreas, des Kolons und des Endometriums ausgeschüttet und korreliert ab einer bestimmten Konzentration mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer gastrointestinalen Malignität [42]. Die Sensitivität vom CA 19-9 liegt zwischen 33 – 93 % und die Spezifität bei 67 – 98 % mit einem positiven prädiktiven Wert von 16 – 40 % [47]. Der CEA Wert liegt mit seiner Sensitivität bei 33 bis 84 %

und der Spezifität bei 50 – 87.8 % [42]. Die Genauigkeit und der prognostische Aussagewert der Tumormarker wird in Studien weiterhin diskutiert, da z.B. auch benigne Prozesse wie das Mirizzi Syndrom, eine Autoimmunpankreatitis oder auch die PSC mit einer Erhöhung des Tumormarkers CA 19-9 einhergehen können [48].

### **2.6.2 Nicht-invasive Diagnostik**

Besonders für Cholangiokarzinome ist die Bildgebung von zentraler Bedeutung, da hier sowohl die Diagnose, die chirurgische Therapieplanung, das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie als auch die Nachsorge zusammenfließen [49]. Bei Verdacht auf ein PHC stellt der Ultraschall zunächst die schnellste und verfügbare nicht-invasive Standarddiagnostik dar [47]. Auch der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (engl.: contrast enhanced ultrasound, CEUS) kann dabei helfen, im ersten Schritt ein iCC von einem PHC zu unterscheiden [16]. Weiterführende nicht-invasive Bildgebungen bestehen aus der Computertomografie (CT) mit Kontrastmittel und der Magnetresonanztomografie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) [50]. Die CT eignet sich besser um die lokale Tumorausdehnung oder die Gefäßinvasion (Portalvene sowie Leberarterie) [50] zu bewerten, wohingegen der Vorteil der MRCP in der besseren Beurteilung der duktaalen Tumorausbreitung liegt [49]. Auch der Lymphknotenstatus lässt sich ähnlich der Fernmetastasen nicht genau mit einer CT untersuchen [26], allerdings scheint hier die Multidetektor-Computertomografie (MDCT) oder auch die Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT) sensitivere Ergebnisse zu erzielen [47,50]. Um die Resektabilität des Tumors zu prüfen und die Operation bestmöglich planen zu können werden häufig mehrere nicht-invasive bildgebende Verfahren kombiniert [51].

### **2.6.3 Invasive Diagnostik**

In den meisten Fällen folgt der Schnittbildgebung eine invasive Diagnostik zur weiteren Abklärung und chirurgischen Therapieplanung, die aus einer endoskopisch retrograden Cholangiografie (ERC), einer perkutanen transhepatischen Cholangiografie (PTC) und/oder einem endoskopischen Ultraschall (EUS) bestehen kann [47]. Anhand dieser Methoden wird das Ausmaß von tumorbedingten Stenosen bestimmt und es kann eruiert werden, ob beispielsweise eine biliäre Drainage oder eine Stentanlage indiziert ist [47,51]. Desweiteren können sowohl mit einer ERC, einer PTC und einem EUS zytologische Proben gewonnen werden - diese eignen sich

besonders gut in Fällen von nicht-resektablen Tumoren oder auch präoperativ, wenn die Diagnose durch nicht-invasive Bildgebung nicht eindeutig gestellt werden konnte [47]. Mit einem EUS können hingegen Lymphknoten gut beurteilt werden, weshalb dieser heute den Goldstandard in der Evaluierung des Lymphknotenstatus darstellt [17]. Der EUS ermöglicht außerdem eine Feinnadelaspiration (FNA). Allerdings konnte in Studien eine hohe Rate an falsch-negativen Ergebnissen in Biopsien und Zytologien gezeigt werden [47,52]. Bei weiterhin bestehendem Verdacht sollte dies jedoch die Therapie in keinem Fall verzögern [47]. Zusammenfassend beinhaltet die Diagnose eines PHC immer eine verdächtige Läsion oder Strikturen am Leberhilum (gesichert entweder durch CT, MRT, MRCP oder endoskopischen Verfahren), erhöhte präoperative CA 19-9 Werte über 100 U/ml und eine positive Zytologie oder Biopsie [43,49].

## **2.7 Therapie**

Grundsätzlich stellt die radikale Resektion eines PHC die einzig kurative Therapieoption dar [43,51]. Hierfür existieren unterschiedliche chirurgische Möglichkeiten [43]. Allerdings gelten aufgrund des schon meist fortgeschrittenen Tumorstadiums nur 20 – 35 % der PHC als potentiell resektabel [39,53]. Trotz vorangegangener invasiver und nicht-invasiver Diagnostik, entscheidet sich oft erst intraoperativ, ob ein Tumor resektabel ist oder nicht, da sich das Ausmaß der Tumordinfiltration in die Gallenwege häufig erst während der chirurgischen Exploration zeigt und präoperativ unterschätzt wird [43,51]. Auch die Lebertransplantation kann in bestimmten Fällen eine mögliche Option darstellen [14,51].

### **2.7.1 Leberresektion oder Lebertransplantation**

Bei einer Leberresektion aufgrund eines PHC ist das primäre Ziel tumorfreie Resektionsränder (R0) mit größtmöglichem Erhalt des Leberrestgewebes und dessen Funktion zu erreichen [54,55]. Dies stellt aufgrund der Nähe des Tumors zu Pfortader und Leberarterie sowie der Lage des Tumors am Leberhilum eine chirurgische Herausforderung dar [56]. Grundsätzlich gelten Fernmetastasen, der bilaterale Befall von Gallengangssegmenten 2. Ordnung oder eine Leberzirrhose als Kontraindikationen für eine kurative Resektion des Tumors [14]. Aufgrund des zentralen und infiltrativen Wachstums eines PHC basiert die radikale, kurativ intendierte Resektion auf einer Entfernung der Hepatikusgabel, des extrahepatischen Gallengangs bis hin zum Pankreaskopf und einer ausgedehnten Leberteilektomie der betroffenen Seite [39,51,54,55].

Zumeist wird zusätzlich eine lokale Lymphadenektomie [57] und die biliäre Rekonstruktion mittels biliodigestiver Anastomose via Roux-en-Y Hepatikojejunostomie durchgeführt [51].

Die Lebertransplantation mit (neo-) adjuvanter (Radio-)Chemotherapie ist eine Option für Patient\*innen mit nicht-resektablen Tumorbefunden < 3 cm ohne intra – und extrahepatische Metastasen, sofern sie in frühen Stadien der Erkrankung erkannt werden [14]. Aktuell wird die Rolle der Lebertransplantation bei PHC im Rahmen von Studien wie der product-002-Studie (Studiennummer: DRKS00013276) weiterhin untersucht [51].

## **2.7.2 Präoperative Interventionen und Untersuchungen**

Zumeist bedeutet eine radikale Resektion eines PHC eine Major Hepatektomie links oder rechts [58] (siehe 2.7.3). Ob das möglich ist oder nicht, hängt nicht nur vom allgemeinen Zustand der Patient\*innen und deren Komorbiditäten ab [6]. Nach einer Leberresektion muss gewährleistet sein, dass das verbliebene Gewebe der Leber ausreicht, um alle lebenswichtigen Funktionen ausüben zu können [59]. Um das vorab zu überprüfen oder um das Ergebnis dahingehend zu verbessern, haben sich verschiedene Verfahren etabliert, die im Folgenden erläutert werden.

### ***2.7.2.1 Einschätzung des postoperativen Leberrestgewebes***

Das postoperativ verbleibende Leberrestgewebe (engl.: future liver remnant, FLR) ist der limitierende Faktor bei einer Leberresektion [59]. Fällt das zukünftige Leberrestvolumen (engl.: future liver remnant volume, FLRV) zu gering aus, kann das postoperativ zu einem Leberversagen bei den betroffenen Patient\*innen führen [60]. Das FLRV wird heutzutage meist mittels CT oder MRT Volumetrie berechnet und als FLR in Prozent angegeben (FLR-Volumen/präoperatives Gesamtvolumen der Leber) [59]. Laut Yamamoto et al. basiert dieses Verfahren auf 2 Konzepten – entweder setzt man das errechnete FLR Volumen ins Verhältnis zu einem standardisierten Lebervolumen bezogen auf die Körpergröße oder man errechnet das FLR anhand des Verhältnisses von FLR Volumen zu individuellem präoperativen Lebervolumen der Patient\*innen [59]. Letzteres war lange Zeit schwierig umzusetzen, da die Tumormasse nicht genau genug bestimmt werden konnte [59] - dies habe sich aber laut Studien mit der Weiterentwicklung von Volumetrie Programmen in der Bildgebung verbessert [61,62]. Empfohlen wird ein Restlebergewebe von ca. 25 % des Ausgangswertes bei Patient\*innen mit normaler Leberfunktion

und bis zu 40 % Restlebergewebe bei Patient\*innen mit Leberfunktionseinschränkungen wie dies beispielsweise beim PHC der Fall sein kann [43]. Da das errechnete FLR Volumen besonders bei Patient\*innen mit vorgeschädigter Leber die postoperative Funktion der Leber nicht immer akkurat vorhersagen kann, gibt es zusätzliche Untersuchungen, welche die Einschätzung der Restleberfunktion erleichtern [59].

### **LiMAX Test**

Die maximale Leberfunktionskapazität kann mit dem LiMAX Test (engl.: maximum liver function) mittels eines nicht-invasiven C13-Atemtests bestimmt werden [63]. Er basiert auf leberspezifischen Enzymen der Biotransformation (Cytochrom P450, Isoenzym CYP1A2) und ihren Metabolisierungsfähigkeiten [64]. Die Aktivität dieses Enzyms wird nach intravenöser Gabe von nicht-radioaktivem <sup>13</sup>C-Methacetin, das ausschließlich von CYP1A2 verstoffwechselt wird, mit der in der Ausatemluft der Patient\*innen gemessenen Konzentration des Abbauproduktes <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> von <sup>13</sup>C-Methacetin bestimmt. [64] Mit dem Ergebnis lassen sich dann Rückschlüsse auf die metabolische Funktion der Leber ziehen [61]. Der Test kann sowohl vor und nach einer Leberresektion durchgeführt werden [63].

### **Indocyaningrün (ICG) Eliminationstest (Clearance Test)**

Das postoperative FLR kann auch über die hepatozelluläre Aufnahme und Ausscheidung des Farbstoffes Indocyaningrün (ICG) bestimmt werden [65]. Indocyanin ist ein Farbstoff, der nicht metabolisiert wird und direkt in den enterohepatischen Kreislauf über die Galleflüssigkeit eliminiert wird [59,66]. Je nachdem wie schnell das geschieht, lässt sich darüber auf die Leberfunktion schließen [65]. Dazu wird die Plasmakonzentration 15 Min. nach intravenöser Gabe des Farbstoffes bestimmt [66]. Allerdings gilt hier zu beachten, dass die allermeisten Patient\*innen mit einem PHC durch den Aufstau von Gallenflüssigkeit eine Hyperbilirubinämie aufweisen [59]. Da Bilirubin und ICG um dieselbe Bindungsstelle am exkretorischen Galle-Transporter (z.B. OATP8) konkurrieren, und Bilirubin eine höhere Affinität besitzt, ist die Aussagekraft der ICG Erhöhung im Plasma der Patient\*innen nach dem Eliminationstest häufig begrenzt [59]. Der Test sollte in diesen Fällen erst nach stattgehabter biliärer Drainage erfolgen [59].

### **2.7.2.2 Präoperative Verfahren zur Leberaugmentation**

Reicht das FLRV nicht aus oder ist die errechnete Funktion des FLR zu gering, stehen mehrere Optionen zur Leberaugmentation zur Verfügung, um eine Resektion des PHC dennoch durchzuführen und ein postoperatives Leberversagen zu verhindern [67].

#### **Portalvenenembolisation (PVE)**

Die Portalvenenembolisation (PVE) stellt heutzutage das Standardverfahren zur Verbesserung der FLR Größe dar [6,39,51,68,69]. Dabei wird entweder die rechte oder linke Lebervene embolisiert, sodass der nicht-embolisierte Anteil der Leber über Umgehungskreisläufe hyperperfundiert wird, dadurch hypertrophiert und somit die FLR Funktion erhöht wird [39]. Dieses Konzept basiert auf der Beobachtung, dass PHC und iCC bei portaler Gefäßinvasion auf der ipsilateralen Seite zu einer Atrophie von Leberlappen und auf der kontralateralen Seite zu einer Leberlappenhypertrophie führen können [69]. An der Charité Universitätsmedizin Berlin wird die PVE des rechten Leberlappens regelhaft vor erweiterter Rechtsresektion beim PHC durchgeführt [70]. Bei erweiterter Linksresektion der Leber, muss eine PVE nicht unbedingt stattfinden, da das FLR häufig ausreichend ist [51]. Die PVE gilt als sicheres Verfahren mit einer geringen Rate an postinterventionellen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und Fieber [69] und wird in der Regel einige Wochen vor der geplanten Resektion durchgeführt [39]. Allerdings scheint die PVE nicht in allen Fällen zu funktionieren – bei Patient\*innen mit Leberzirrhose oder anderen chronischen Lebererkrankungen konnte kein ausreichendes Ansprechen auf die Intervention gezeigt werden [71,72].

#### **ALPPS**

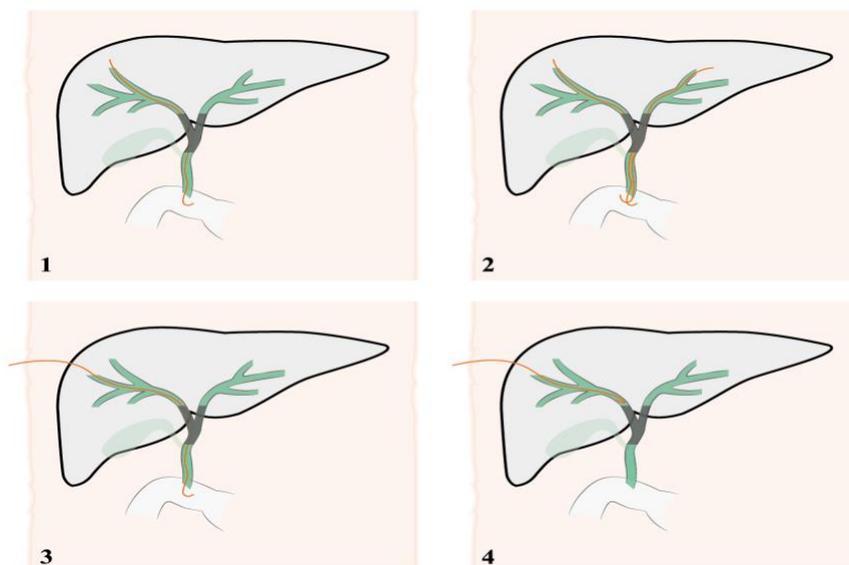
Die In-Situ-Split Resektion der Leber mit Pfortaderligatur (ALPPS, engl.: Associating Liver Partition with Portal vein ligation for Staged hepatectomy) beschreibt das zweizeitige Vorgehen zur Leberresektion durch eine Induktion der Leberhypertrophie bei initial nicht resektablen Tumorbefunden [73]. Im ersten Schritt wird eine Ligatur des Pfortaderastes der Resektionsseite in Kombination mit einer Parenchymdissektion entlang der geplanten Resektionslinie („In-Situ-Split“) vorgenommen [39,74] und nach abgewarteter Hypertrophie der gesunden Leber im zweiten Schritt die Leberresektion durchgeführt [75]. Seit der viel versprechenden Einführung der Methode 2007, gab es allerdings auch einige Kritik an der ALPPS, da sich dieses Verfahren nicht für alle Tumorentitäten zu eignen scheint [73]. Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität von ALPPS beim PHC, wird sie heute nur noch unter bestimmten

Voraussetzungen (z.B. als Rescue-ALPPS bei mangelnder Hypertrophie nach PVE) durchgeführt [51]. Die häufigsten Indikationen für eine ALPPS stellen aktuell Lebermetastasen dar [73].

### 2.7.2.3 Biliäre Drainagemöglichkeiten

Patient\*innen mit einem PHC präsentieren sich zumeist mit einem schmerzlosen Ikterus als Leitsymptom der Tumorerkrankung [76]. Da zu diesem Zeitpunkt bereits eine Hyperbilirubinämie vorliegt und Patient\*innen laut einiger Studien dadurch vermehrt zu Infektionen, postoperativem Leberversagen, intraoperativem Blutverlust und Niereninsuffizienz neigen, hat sich die präoperative biliäre Drainage (PBD) als Lösung dieses Problems durch Absenken der Bilirubin-Konzentration etabliert [77–79]. Allerdings wird die PBD kontrovers diskutiert [80]. Nicht für alle Patient\*innen ist die PBD vorteilhaft und birgt, je nach Methode, unterschiedliche Nachteile [77]. Die am häufigsten genutzten Verfahren für eine PBD sind die perkutane transhepatische Drainage (PTBD) oder auch perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) genannt, sowie die endoskopische biliäre Drainage (EBD) [81]. Die verschiedenen Drainageformen können der Abbildung 3 entnommen werden.

**Abbildung 3: Drainageformen**



Eigene Darstellung in Anlehnung an Yongjiang Ba et al. [82]. Die Drainagen sind jeweils in orange dargestellt, die Gallenwege in grün. 1 Einseitige Ableitung ins Duodenum mittels EBD 2 Zweiseitige Ableitung ins Duodenum mittels EBD 3 Interne (Duodenum) und externe (transkutane) PTBD/PTCD 4 Externe PTBD/PTCD

## **PTBD/PTCD**

Bei der PTBD bzw. der PTCD wird mittels Bildgebung (Ultraschall oder Röntgenstrahlen) der dilatierte intrahepatische Gallengang aufgesucht, von perkutan punktiert und mit einem Katheter versehen, der den Abfluss der Gallenflüssigkeit entweder ins Duodenum (interne Ableitung, je nach Position auch Yamakawa Drainage genannt) und/oder transkutan (extern) gewährleistet [82].

## **EBD**

Bei den endoskopisch biliären Drainagen (EBD) wird eine endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) mit anschließender Stenteinlage in den obstruierten hepatobiliären Gang durchgeführt [81]. Alternativ kann bei Problemen der Kontrastmittelausscheidung oder bei zu dickflüssiger Galle, die ein Verlegen der Stents zur Folge haben könnte, auch eine endoskopische nasobiliäre Drainage (ENBD) mittels Katheter erfolgen [82].

Durch eine PBD kann also versucht werden, eine sichere präoperative Situation für die Patient\*innen herzustellen, da eine Cholestase nicht nur mit einer Veränderung der Leberfunktion und des Leberparenchyms einhergeht, sondern auch das Risiko für eine Cholangitis erhöht, wodurch dann wiederum ein postoperatives Leberversagen mit erhöhter postoperativer Morbidität und Mortalität hervorgerufen werden kann [79,83,84]. Auch eine PVE erzielt bei vorbestehender Cholangitis weniger gute Ergebnisse, da das FLR unter diesen Umständen nicht gut anwachsen kann [72]. Obwohl der Nutzen von PBD im Sinne einer Senkung des Gesamtbilirubins und somit einer Verbesserung des postoperativen Ergebnisses in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte, gibt es weiterhin Kritik zu Risiken und Nutzen der Verfahren [77,85,86]. Laut Teng et al. werden Faktoren wie die Tumorgröße, Bilirubinwerte, das FLR oder auch die Bismuth-Corlette Klassifikation nicht einheitlich oder nur teilweise vor Indikationsstellung überprüft, was eine individuelle Entscheidung für oder gegen eine PBD erschwert [77]. Ob eine biliäre Dekompression durchgeführt wird, hängt meist stark von der Höhe des Gesamtbilirubinwertes ab und variiert je nach Erfahrungen der zuständigen spezialisierten Zentren [77,82]. Ist die Entscheidung für eine PBD ausgefallen sollte im nächsten Schritt geprüft werden, welche Art der biliären Dekompression gewählt wird [87]. Mögliche Nachteile der PTBD/PTCD sind ein erhöhtes Risiko für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt, erhöhte Morbidität, Streuung von Tumorzellen und Infektionen [88–93]. Der Vorteil besteht im direkten Zugang zu den Gallengängen [39,81]. Die EBD ist dafür weniger invasiv, allerdings mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer Cholangitis oder/und Pankreatitis assoziiert [76,94,95].

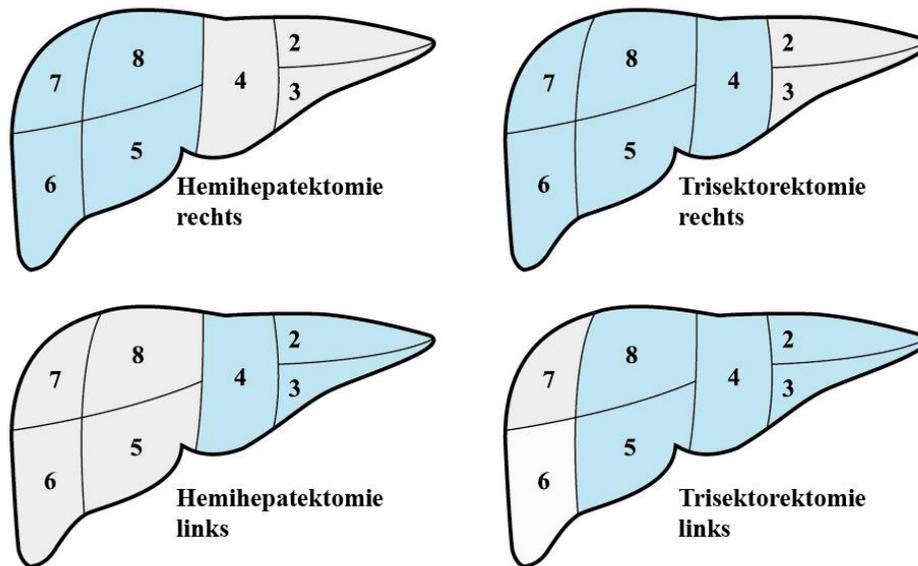
Grundsätzlich eignen sich beide Verfahren gleich gut zur Senkung des Gesamt-Bilirubins im Serum [82]. Allerdings kommen einige Studien aufgrund des geringen Risikos für eine Cholangitis bzw. Pankreatitis zu dem Schluss, dass sich die PTBD/PTCD trotz genannter Nachteile als bevorzugte Methode beim PHC durchgesetzt hat [77,80,82]. Sofern sich ein Patient oder eine Patientin nicht für eine PTBD/PTCD eignet, sollte eine E(N)BD durchgeführt werden [82]. Dennoch fehlen weiterhin Studien die das Langzeitüberleben von Patient\*innen mit kurativ intendierter Resektion und stattgehabter PTBD/PTCD oder EBD miteinander vergleichen, um definitive Aussagen über die Wahl einer geeigneten Drainage treffen zu können [76].

### **2.7.3 Major Hepatektomie, (erweiterte) Hemihepatektomie und Trisektorektomie**

Tumorfremie Schnittränder (R0) gehen bei kurativ intendierter Leberresektion beim PHC mit einem verbesserten Langzeitüberleben einher [56,96]. Im Hinblick auf das gefäß – und gallengangsinfiltrierende Wachstumsverhalten dieser Tumore [97], sollte die Wahl der chirurgischen Resektion anhand oben genannter Vorbereitungen geplant werden um eine R0 Situation zu erreichen [96]. Welches chirurgische Konzept in Frage kommt, hängt von der Lokation des Primärtumors ab [35,38]. Als Orientierung wird die Bismuth-Corlette Klassifikation zu Hilfe genommen – für Bismuth Typ III b ergibt sich so grundsätzlich eine Hemihepatektomie links, für Bismuth Typ I,II und III a eine Hemihepatektomie rechts [98,99]. Einen Spezialfall stellen die Bismuth Typen IV dar - hier gilt die Seite der dominanteren Tumorausprägung, vorliegende Gefäßinfiltration und Leberparameter der Leberfunktion als Auswahlkriterien für die Resektionsseite [98,100–102]. Laut Benzing et al., können Tumore, die sich besonders zentral befinden, entweder als Hemihepatektomie rechts oder links reseziert werden – bestehen beispielsweise Lymphknotenmetastasen und lässt das Alter und die Fitness der Patient\*innen keine Rechtsresektion zu, so sollte eine Linksresektion durchgeführt werden [103].

Aus Radikalitätsgründen kann sowohl die Hemihepatektomie rechts und links erweitert oder auch als Trisektorektomie durchgeführt werden [104]. Eine erweiterte Hemihepatektomie rechts überschreitet hierbei die Segmentresektion 5, 6, 7 sowie 8 und eine erweiterte Hemihepatektomie links geht über die Resektion der Segmente 2,3 sowie 4 hinaus [104]. Die ausgedehnteste Leberresektion ist die Trisektorektomie, bei der rechts die Segmente 4, 5, 6, 7, 8 und links die Segmente 2, 3, 4, 5, 8 entfernt werden [104]. Die Resektionsformen sind in Abbildung 4 erläutert. Der Begriff der Major Hepatektomie beschreibt in diesem Zusammenhang ganz allgemein die Entfernung von vier oder mehr Segmenten [2].

**Abbildung 4: Lebersegmente und ihre Resektionsmöglichkeiten**

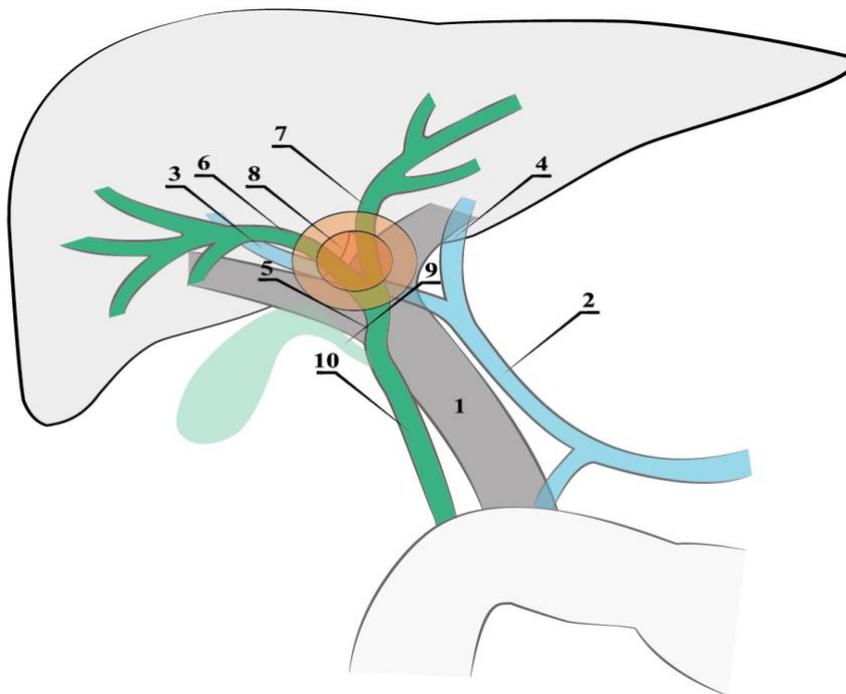


Eigene Abbildung in Anlehnung an Strasberg et al. [104]. Die Lebersegmente mit den Zahlen 2 bis 8 nach Couinaud beziffert. Die türkise Fläche stellt das Ausmaß der Resektion dar. Der Lobus caudatus (Segment 1) liegt dorsal und ist auf der Abbildung somit nicht zu sehen.

### **2.7.3.1 (Erweiterte) Hemihepatektomie rechts vs. (erweiterte) Hemihepatektomie links**

Die erweiterte Hemihepatektomie rechts bietet primär den Vorteil einer höheren Wahrscheinlichkeit der R0 Resektion durch die anatomische rechtsseitige Lage der Gallengangsgabel mit Tumor im Ligamentum hepatoduodenale sowie der hohen Radikalität der Operation und dem damit verbundenen größeren Resektionsabstand zwischen Tumorgewebe und Leberrestgewebe [12,39,105]. Dies liegt einerseits an der Länge des linken Gallengangs im Vergleich zum rechten Gallengang und andererseits an der erschwerten tumornahen Präparation der rechten Leberarterie mit erhöhtem Risiko der Tumorzellverschleppung als bei der Präparation der linken Leberarterie, die sich meist distaler vom Tumor befindet [51,106]. Desweiteren ist die Herstellung der biliodigestiven Anastomose bei einer erweiterten Rechtsresektion erleichtert und auch die rechte Leberarterie lässt sich so unkomplizierter und mit ausreichend Abstand zum Tumor En-bloc reseziieren [38,51,55]. In Abbildung 5 ist die Anatomie der tumortragenden Hilusregion mit angrenzenden Gefäßen und Gallenwegen dargestellt.

**Abbildung 5: Topografie der Hilusregion mit Tumor**



Eigene Darstellung in Anlehnung an Oertli [107]. **1** Vena portae **2** Arteria hepatica communis **3** Arteria hepatica dextra **4** Arteria hepatica sinistra **5** Ductus hepaticus communis **6** Ductus hepaticus dextra **7** Ductus hepaticus sinistra **8** Tumor in der Hilusregion **9** Ductus cysticus **10** Ductus hepatocholedochus

Da der Sicherheitsabstand zum makroskopischen Tumorgewebe mindestens 0,5 bis 1 cm betragen sollte, führen ausgedehntere Resektionen der Gallengänge bis auf Segmentebene zu komplexen Rekonstruktionen der Gallengangostien [1]. Ein weiterer Nachteil der erweiterten Hemihepatektomie rechts ist der hohe Anteil des mitresezierten gesunden Parenchyms und der damit einhergehende Verlust des FLRV, welches bei Patient\*innen mit vorgeschädigter Leber zu einem postoperativen Leberversagen führen kann [1]. Eine Indikation zur Linksresektion wird bei einer Atrophie der Segmente II und III sowie einer stark linksseitige Dominanz des Tumors gestellt – dies ist bei ca. 25 – 30 % aller Patient\*innen der Fall [108]. Die Trisektorektomie links ist aufgrund der relativ kurzen rechten Portalvene vor der Bifurkation und der komplizierten Portalvenenbifurkationsrekonstruktion eine chirurgische Herausforderung [108], die mit einem erhöhten R1 Risiko assoziiert ist [105]. Deshalb kann, wenn die Bestimmung des FLR als ausreichend eingestuft wird, auch bei Bismuth Typ III b oder Typ IV eine nicht anatomisch erweiterte Rechtsresektion erwogen werden [1]. Allerdings geht das dann mit einer Verkleinerung des Sicherheitsabstandes und vermehrten Anastomosen von Gallengangostien einher, die ihrerseits postoperativ zu Komplikationen führen können [1]. Auf der anderen Seite besteht ein großer Vorteil der Hemihepatektomie links im meist ausreichenden postoperativen FLRV und dem

damit verbundenen Verzicht auf eine präoperative PVE [51,69]. Laut Franken et al. konnte ein postoperatives Leberversagen vermehrt bei erweiterter Hemihepatektomie rechts als links beobachtet werden, welches durch den vermehrten Einsatz von postoperativer PVE aber immer seltener wird [3]. Linksresektionen scheinen zwar mit einer erniedrigten postoperativen Morbidität, dafür aber mit längeren Operationszeiten und vermehrten perioperativen Galleleckagen einherzugehen [109].

### **Resektion des Lobus caudatus**

Die zentrale Lage des Lobus caudatus (Segment 1) und die Nähe zur Hepatikusgabel macht die Infiltration des Lobus caudatus durch ein PHC sehr wahrscheinlich [110]. Desweiteren leiten die Gallengänge des Lobus caudatus in Richtung der Gallengangsgabel ab, wodurch vermehrt Rezidive bei einer Nicht-Entfernung des Segments 1 beobachtet werden konnte [105]. In einigen Studien konnte ein Überlebensvorteil durch Mitentfernung des Lobus caudatus gezeigt werden, weshalb dieses Verfahren heute zur Standardmethode bei Hemihepatektomie rechts oder links zählt [111–113].

#### ***2.7.3.2 Biliäre und vaskuläre Rekonstruktion***

Eine Infiltration der Portalvene galt lange Zeit als Kontraindikation für eine kurativ intendierte Resektion [108]. Heutzutage hat sich die Pfortaderresektion als Standardmethode etabliert [96]. Generell ist auch eine En-bloc Resektion der Pfortadergabel mit Tumor und End-zu-End Anastomose im Sinne einer onkologisch radikalen Rechtsresektion möglich und kann anschließend mit einem Gefäßinterponat versorgt werden [1]. Anders sieht es hingegen bei einer Linksresektion aus, da hier die Rekonstruktion der rechten Leberarterie und der Portalvene nötig ist und mit einem höheren Grad an postoperativer Morbidität sowie Mortalität und intraoperativen Schwierigkeiten bei Transpositionen und Gefäßinterponaten einhergeht [1,114,115]. Da beim PHC meist mehrere Gallengangostien miteinander anastomosiert werden müssen, gestaltet sich auch die biliäre Rekonstruktion herausfordernd [116]. Das liegt oft an der individuellen Gallengangsanatomie speziell der rechten Leberlappen und auch an dem Vorhandensein vermehrter Ostien nach Linksresektion durch den zumeist kürzeren rechten Hauptgallengang, wodurch teilweise 4 oder mehr zu anastomosierende Ostien entstehen [1].

### **2.7.3.3 Hiläre En-bloc Resektion**

Bei jeglicher Resektion des Tumors kann es auch bei negativen Schnitträndern zu anschließenden Rezidiven kommen [108]. Dies liegt sehr wahrscheinlich an einer mikroskopischen Tumorzell dissemination während der Präparation an der Pfortader in der tumortragenden Hilusregion – die Adventitia der Pfortader liegt zumeist weniger als 1 mm vom Tumorgewebe entfernt [117]. Da die Infiltration der Portalvene einen entscheidenden prognostischen Faktor darstellt, etablierte Neuhaus et al. 1999 die hiläre En-bloc Resektion in no-touch Technik. Bei diesem Vorgehen wird bei einer erweiterten Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie rechts die Pfortaderbifurkation zusammen mit den extrahepatischen Gallengängen, der rechten Leberarterie und den Lebersegmente 1,4,5,6,7 und 8 entfernt, wodurch eine risikobehaftete Präparation der Gefäße am Hilus umgangen wird [106]. Dafür wird die Arteria hepatis communis links des Ligamentum hepatoduodenale isoliert und die rechte Leberarterie direkt nach der Aufzweigung abgesetzt [106]. Anschließend wird nach Resektion der distalen Gallenwege, die Pfortader inklusive der rechten Aufzweigung abgesetzt und der verbleibende Teil der Pfortader mit ihrem linken Abgang End-zu-End anastomosiert [106]. Neuhaus et al. konnte so die bereits bei anderen gastrointestinalen Tumoroperationen etablierte no-touch-Technik [118] auf die Klatskinchirurgie anwenden und ein 3 – und 5 – Jahresüberleben von 70 % und 58 % im Vergleich zu 40 % und 29 % bei Standardmethoden erzielen [106]. Allerdings ist dieses Verfahren nicht anwendbar bei (erweiterten) Linksresektion, da hier die rechte Leberarterie in Tumornähe zwingend mobilisiert und somit präpariert werden muss, was wiederum eine Tumorzellverschleppung wahrscheinlicher macht [106]. Außerdem konnten eine erhöhte postoperative Mortalität und ein vermehrtes Vorkommen von postoperativen Leberinsuffizienzen beobachtet werden [106].

## **2.8 Postoperative Komplikationen und Prognose**

Perihiläre Cholangiokarzinome sind durch ihre aggressive Tumorbilogie und die ungünstige anatomische Lage mit einer eher schlechten Prognose vergesellschaftet und haben trotz kurativ intendierter Resektion, 5 – Jahresüberlebensraten zwischen 10 und 35 % [119–122]. Die Radikalität der Operation sowie eine präoperativ bestehende Leberfunktionseinschränkung führen zu Morbiditätsraten von bis zu 50 – 80 % und Mortalitätsraten zwischen 5 – 18 % [5,39,83,123–126]. Das Langzeitüberleben hängt von der Möglichkeit der Resektion ab. Im Vergleich zu anderen malignen Tumoren, ist die Überlebensrate nach erweiterter Hemihepatektomie trotz aller Möglichkeiten in der operativen Versorgung eher schlecht - im Schnitt liegt sie zwischen 25 und

50 % [53,58,85,127] und es treten gehäuft Rezidive (in ca. 50 % der Fälle) innerhalb weniger Jahre nach Resektion auf [57,128,129]. Ungünstige Prognosefaktoren sind eine schlechte Differenzierung des Tumorgewebes, eine R1 Resektion sowie Lymphknotenmetastasen - allerdings ist ein Langzeitüberleben auch mit Lymphknotenmetastasen möglich [130–132]. In diesen Fällen scheint eine adjuvante Chemotherapie sinnvoll zu sein [85,133]. Die BICALP Studie zeigte in einer Subgruppenanalyse einen Überlebensvorteil bei adjuvanter Chemotherapie mit Capecitabin [134]. Derzeit stehen noch Untersuchungen der ACTTICA-1-Studie (Studiennummer DRKS00006427) aus – hier wird aktuell die Wirksamkeit von Cisplatin und Gemcitabin mit einer Capecitabin Monotherapie verglichen [135].

### **2.8.1 Die Dindo-Clavien Klassifikation**

Zur Besserung Validierung und Dokumentation der postoperativ auftretenden Komplikationen, wurde 1992 erstmals die Klassifikation nach Dindo und Clavien etabliert [136]. Die überarbeitete Version von 2004 ist der Tabelle 4 zu entnehmen. Die unterschiedlichen Komplikationen wie Infektionen, Herzrhythmusstörungen, Erhöhung der Nierenparameter, Nierenversagen, Galleleckagen, Biliome, neurologische Störungen, Anastomoseninsuffizienzen, Pankreatitis oder Pneumonie werden nach Organsystem (kardiologisch, respiratorisch, neurologisch, gastrointestinal, renal) den unterschiedlichen Komplikationsgraden zugeteilt und ermöglichen so einen guten Überblick über den postoperativen Verlauf der Patient\*innen [123,136]. Etwa 50 % aller Patient\*innen entwickeln Major-Komplikation  $\geq$  Grad III a nach Dindo-Clavien, die einer (chirurgischen) Intervention bedürfen [125,136]. Die häufigsten Komplikationen nach erweiterter Hemihepatektomie sind Galleleckagen, Anastomoseninsuffizienzen und postoperatives Leberversagen [6,39], die durch eine präoperativ vorliegende Cholangitis oder Cholestase begünstigt werden [79].

**Tabelle 4: Postoperative Komplikationen nach Dindo und Clavien (124)**

<b>Grad</b>	<b>Komplikation</b>
Grad I	Jegliche Abweichung vom unkomplizierten postoperativem Verlauf OHNE notwendige endoskopische, radiologische, chirurgische oder pharmakologische Intervention <i>oder</i> Jegliche Abweichung vom unkomplizierten postoperativen Verlauf mit Anwendung pharmakologischer Therapien (Analgetika, Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte oder Physiotherapie) sowie unkomplizierte Wundinfektionen
Grad II	Wie Grad I allerdings mit erweitertem pharmakologischen Substanzklassenbedarf sowie Bluttransfusionen oder parenterale Ernährung
Grad III	Notwendigkeit der chirurgischen, radiologischen oder endoskopischen Intervention
Grad III a	Wie Grad III OHNE Allgemeinanästhesie
Grad III b	Wie Grad III MIT Allgemeinanästhesie
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich hämorrhagischen und ischämischen Insulten sowie Subarachnoidalblutungen) mit der Notwendigkeit eines Intensiv-Aufenthaltes
Grad IV a	Organversagen (< 1 betroffenes Organ)
Grad IV b	Multiorganversagen
Grad V	Tod der Patient*innen

## **2.9 Failure to Rescue (FTR)**

Da die Major Hepatektomie beim PHC bei einem Teil der Patient\*innen schwere postoperative Verläufe zur Folge hat und das Komplikationsmanagement nicht immer erfolgreich ausgeht, führt dies zwangsläufig zu einem Patient\*innenkollektiv, welches trotz aller bestehenden therapeutischen Möglichkeiten verstirbt [137]. Von den Patient\*innen mit schweren Komplikationen (Grad III a bis V), gibt es also einen Teil an Patient\*innen (Grad V) der dementsprechend unter die englische Begrifflichkeit „Failure to Rescue“, zu deutsch Patient\*innen, die nicht gerettet werden konnten, fällt (138). Failure to Rescue (FTR) wird heute vor allem in der hepatobiliären Chirurgie als Qualitätsparameter genutzt [140–144] und bezieht sich laut Silber et al. und Ghaferi et al. auf die Mortalitätsraten von Patient\*innen mit schweren Komplikationen [145,146]. FTR Faktoren können in krankenhausspezifische und patient\*innenspezifische Parameter unterteilt werden. Die Größe und die Erfahrung des hepatobiliären Zentrums sind laut mehrerer Studien entscheidende nicht-patient\*innenabhängige FTR Faktoren nach leberchirurgischen Eingriffen [143,144,147–150].

## 2.10 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Wie eingangs erwähnt (Kapitel 2 – Einleitung), finden sich in der Fachliteratur einige Begriffsdefinitionen, welche nicht ganz einfach voneinander abgrenzbar sind. Hierzu zählen beispielsweise die schweren postoperativen Komplikationen, die postoperative Mortalität allgemein und FTR. Hier sei im Hinblick auf die Zielsetzung der Arbeit nochmals auf die Wichtigkeit einer klaren Unterscheidung dieser Begriffe hingewiesen: die postoperative Mortalität bezieht sich auf alle operierten Patient\*innen [4], wohingegen sich FTR nur auf Patient\*innen mit schweren Komplikationen bezieht [7]. Diese Betrachtung soll es ermöglichen, Faktoren zu analysieren, welche beim Eintreten von schweren Komplikationen darüber entscheiden, ob diese Komplikationen überstanden werden können, oder ob sie zum Tode bzw. zum FTR führen. Sowohl die Komplexität der chirurgischen Maßnahmen als auch die individuellen Risikofaktoren von Patient\*innen mit PHC bestimmen letztendlich das Überleben bzw. die Prognose [148,151,152]. Aktuell existieren keine Studien, die sich mit Risikofaktoren für das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie beim PHC auseinandersetzen. Daraus ergeben sich folgende Forschungsfragen:

1. Gibt es in der Literatur bereits Definitionen für das Auftreten von FTR nach Hepatektomie bezüglich anderen Tumorentitäten des hepatobiliären Systems?
2. Gibt es patient\*innenabhängige Faktoren, die sich auf das FTR nach leberchirurgischen Eingriffen beim PHC auswirken?
3. Gibt es therapiebezogene Faktoren, die sich auf das FTR nach leberchirurgischen Eingriffen beim PHC auswirken?
4. Ergibt sich aus der Zusammenschau dieser Faktoren eine Möglichkeit der Modifikation dieser Risiken bezüglich des FTR und somit einer Verbesserung der Mortalitätsrate?

Ein besseres Verständnis für das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie beim PHC ist unerlässlich, um die zukünftige Therapie zu verbessern und das Auftreten möglicher Komplikationen zu verhindern. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Beantwortung oben genannter wissenschaftlicher Fragen und der Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten von FTR bei Patient\*innen mit einem PHC nach leberchirurgischen Eingriffen.

## **3 METHODEN**

### **3.1 Studiendesign**

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die an der Chirurgischen Klinik am Campus Virchow und Campus Mitte der Charité der Universitätsmedizin Berlin nach den Richtlinien der Helsinki-Deklaration von 1975 erstellt und von der Ethikkommission unter der Fallnummer EA2/006/16 und EA 1/358/16 freigegeben wurde. Für diese Studie wurden alle Patient\*innen erfasst, die zwischen Januar 2005 und August 2019 eine Leberresektion aufgrund eines perihilären Cholangiokarzinoms erhielten. Insgesamt wurden die Daten von 287 Patient\*innen verarbeitet.

### **3.2 Definition FTR**

Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie bei PHC definiert. Die Begrifflichkeit FTR wurde erstmals von Silber et al. 1992 als postoperative Mortalität bei Patient\*innen mit Cholezystektomie oder einer transurethrale Prostatektomie bis zu 30 Tage nach Entlassung beschrieben [145]. Da es bisher aber keine einheitliche Definition für das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie bei PHC gibt, wurde zunächst eine Literaturrecherche diesbezüglich durchgeführt (siehe 2.9). Diese ergab unterschiedliche Definitionen für FTR nach leberchirurgischen Eingriffen, allerdings keine speziell für das PHC. Allen Beschreibungen von FTR gemein ist die Identifizierung von FTR als das Versagen medizinischer Eingriffe und Interventionen, die den Tod der Patient\*innen verhindern sollten [143,153]. Dabei liegt zwingend eine Grunderkrankung der Patient\*innen vor, die diese medizinischen Eingriffe (z.B. Operationen) erst nötig gemacht haben [154]. An dieser allgemeingültigen Definition für das postoperative Auftreten von FTR wurde sich auch in dieser Arbeit orientiert. Speziell für das PHC ergab sich aus der Literaturrecherche somit das postoperative Auftreten von FTR bis zu 90 Tage nach der Operation und einem Komplikationsgrad nach Dindo-Clavien von mindestens III a. In dieser Studie wurden alle Patient\*innen mit Major-Komplikationen, welche postoperativ verstarben (Grad V nach Dindo-Clavien) zur FTR Gruppe gezählt. Die Vergleichsgruppe sind alle Patient\*innen mit Major-Komplikationen, welche nicht verstarben (Rescue Gruppe; Komplikationen Grad III a – VI b).

### **3.3 Ein – und Ausschlusskriterien**

Zu den Einschlusskriterien zählten die kurativ intendierte Leberresektion, die über eine Hepatektomie rechts (Segmente 5 – 8) oder links (Segmente 2 – 4) hinausging, sowie die postoperativ histologisch gesicherte Diagnose eines PHC. Patient\*innen, die bereits intrahepatische oder extrahepatische Metastasen sowie eine lokale Peritonealkarzinose aufwiesen, wurden nicht miteingeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patient\*innen, die eine palliative Resektion erhielten. Auch bereits stattgehabte Leberteileresektionen, extrahepatische Gallengangsresektionen ohne Leberteileresektion, multiviszerale Eingriffe wie die Hepatoduodenopankreatektomie (HPD), Peritonealresektionen oder der Nachweis einer anderen postoperativ histopathologisch gesicherten Tumorentität wurden als Ausschlusskriterien definiert.

### **3.4 Datenerhebung**

Grundlage der Erhebung der Daten waren alle Patient\*innen, die zwischen Januar 2005 und August 2019 aufgrund eines PHC operiert wurden und die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Die Daten wurden aus den digitalen Krankenakten der Charité (SAP ERB 6.0 und SAP Netweaver 7.5, Oracle 12.2, SAP Walldorf, Deutschland) erhoben und unter Zuhilfenahme des Programmes Microsoft Excel für MacOS (Version 16.33, Microsoft, Redmond, Washington, USA) gespeichert und datenschutzkonform mit einer Identifikationsnummer anonymisiert und weiterverarbeitet. Die hier erhobenen Daten wurden hauptsächlich aus Arztbriefen, Anästhesie Protokollen, Operations – und Pathologieberichten sowie Radiologiebefunden generiert.

### **3.5 Patient\*innencharakteristika und Stammdaten**

Zu den erhobenen Patient\*innencharakteristika gehörten generelle Stammdaten wie Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI, Berechnungsformel: Körpergewicht/Körpergröße) und der American Association of Anesthesiologists (ASA) Score, die aus dem Stammbblatt und den Pflegeberichten der Patient\*innenakte hervorgingen. Persönliche Patient\*innendaten wie Name, Geburtsdatum oder Geschlecht, die eine eindeutige Zuordnung erlaubt hätten, wurden anonymisiert und datenschutzkonform mit der Medical Record Number der SAP Software verarbeitet. Desweiteren wurde unter anderem die mit der Dindo-Clavien Klassifikation

identifizierte postoperative Morbidität, die gesamte Länge des Krankenhausaufenthaltes, die 30 – und 90-Tages Mortalität sowie die Dauer des Intensivaufenthaltes und die Notwendigkeit perioperativer Bluttransfusionen analysiert.

### **3.6 Prä- und perioperative Daten**

Alle Patient\*innen erhielten präoperativ eine Schnittbildgebung (entweder CT oder MRT) von Thorax und Abdomen zum Tumor-Staging. Gewicht, Größe und ASA Score wurden aus den Anästhesieprotokollen entnommen. Zur Optimierung der Restleberfunktion und Vermeidung cholangitischer Komplikationen wurde präoperativ in der Regel eine biliäre Drainage mittels endoskopischer retrograder Cholangiografie (ERC) oder perkutaner transhepatischer Cholangiodrainage (PTCD) durchgeführt. Welche Form der biliären Dekompression Anwendung fand, wurde für alle Patient\*innen individuell entschieden. Zur präoperativen Routinediagnostik gehörten außerdem die Tumormarker Carbohydrat Antigen 19-9 (CA 19-9) und Carcinoembryonic antigen (CEA) sowie Leber – und Cholestaseparameter. Vor einer Hemihepatektomie rechts wurde in der Regel ein Portalvenenembolisation zur Augmentation des künftigen Leberrestgewebes und ein LiMAX Test zur Bestimmung der künftigen Leberrestfunktion durchgeführt. Bei Vorliegen einer histologisch gesicherten Leberzirrhose oder Leberfibrose sowie einer primär sklerosierenden Cholangitis wurden diese als vorbestehende Lebererkrankungen definiert.

### **3.7 Operationsmethoden und Histopathologie**

Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patient\*innen erhielten eine erweiterte Hemihepatektomie rechts (mind. Segment 5 – 8) oder links (mind. 2 – 4) bzw. eine Major-Leberresektion [155] und wurden dementsprechend in zwei Gruppen nach Resektionsseite unterteilt. Die hierfür notwendigen Details wurden aus Operationsberichten und Anästhesieprotokollen erhoben. Aus genannten Berichten wurden ebenfalls Informationen zu vaskulärer Resektion und Rekonstruktion, sowie Lymphadenektomie verarbeitet. Die endgültige Diagnose eines PHC erfolgte erst nach der Untersuchung des resezierten Gewebes durch die Pathologen. Die Klassifizierung der Tumore erfolgte sowohl nach TNM als auch nach UICC zum jeweiligen Operationszeitpunkt. Desweiteren wurden das Grading, der Lymphknotenstatus und die mikrovaskuläre Infiltration des Tumors berücksichtigt.

### **3.8 Postoperative Morbidität, Mortalität und Komplikationsmanagement**

Die postoperative Mortalität bezog sich in dieser Studie auf bis zu 90 Tage nach dem Zeitpunkt der Operation. Die postoperative Morbidität wurde gemäß der Dindo-Clavien Klassifikation eingeteilt, wobei Komplikationen mit dem Grad  $\geq$  III a als schwere Komplikationen gewertet wurden. Informationen diesbezüglich wurden den Operationsberichten, Entlassbriefen und radiologischen Interventionsberichten entnommen. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurde definiert als der Zeitraum zwischen Resektion und Termin der Entlassung in Tagen. Die 30 - und 90 -Tagesmortalität bezog sich auf die verstorbenen Patient\*innen innerhalb der 30 – 90 Tage postoperativ.

Es konnten folgende postoperative Komplikationen identifiziert werden: Galleleckagen, Nachblutungen, Abszesse, Cholangitiden, Pfortaderthrombosen, Anastomoseninsuffizienzen, Infektionen sowie postoperatives Leberversagen, welches anhand der Internationalen Study Group of Liver Surgery (engl.: ISGLS) eingeteilt wurde [156]. Außerdem beobachtet wurden kardiale Komplikationen, akutes Nierenversagen und Pleuraergüsse sowie Pneumonien.

Zum Komplikationsmanagement zählten in dieser Studie interventionelle Drainagen, Revisionsoperationen, Endoskopien, Wundrevisionen und perkutane Cholangiodrainagen (PTCD). Postoperativ wurden alle Patient\*innen für mindestens eine Nacht auf die Intensivstation aufgenommen. Bei allen Patient\*innen wurde nach dem „fast track“ Prinzip verfahren, bzw. wurden sie in das „Enhanced Recovery After Surgery“ (ERAS) (zu deutsch: die beschleunigte Genesung nach Operationen) Programm [157] aufgenommen, welches an unserem Institut seit 2017 besteht. Dieses beinhaltet die frühe Mobilisation und Ernährung sowie das schrittweise Entfernen peripherer oder zentraler Zugänge [157].

### **3.9 Literaturrecherche**

Um herauszufinden ob bezüglich des FTR bei anderen hepatobiliären Tumoren bzw. anderen Subtypen der Cholangiokarzinome bereits Definitionen der Begrifflichkeit FTR und Risikofaktoren für das postoperative Auftreten von FTR zum Vergleich vorliegen, wurde zunächst eine Literatursichtung durchgeführt. Die Suche fand am 24.09.2021 mit dem Advanced Search Builder in Pubmed statt. Die Suchbegriffe “Failure to Rescue” “failure Rescue” wurden mit dem Booleschen Operator AND und folgenden MeSH – sowie Suchbegriffen verknüpft: “cholangiocarcinoma”, „Klatskin tumor“, „perihilar cholangiocarcinoma“, „intrahepatic

cholangiocarcinoma“, „liver resection“, „major hepatectomy“, „distant cholangiocarcinoma“, „hepatocellular carcinoma“, „biliary surgery“. (Beispielhafte Suchanfrage: ((("failure"[All Fields] OR "failures"[All Fields]) AND ("Rescue"[All Fields] OR "Rescued"[All Fields] OR "Rescues"[All Fields] OR "rescuing"[All Fields]) AND ("cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "cholangiocarcinoma"[All Fields] OR "cholangiocarcinomas"[All Fields])) AND (y\_5[Filter])). Der Publikationszeitraum der Suche bezog sich auf die letzten 10 Jahre. Weitere Filter waren Ergebnisse in englischer Sprache und ein Patient\*innenkollektiv über 18 Jahren. Einschlusskriterien waren eine konkrete Definition der Begrifflichkeit FTR sowie die Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten von FTR nach leberchirurgischen Eingriffen aufgrund von Tumoren der Leber oder der Gallenwege. Ausgeschlossen wurden Metaanalysen und Übersichtsarbeiten sowie Studien, die sich mit dem FTR nach Operationen des Pankreas oder des Duodenums beschäftigten. Die Ergebnisse wurden nach der Suche mithilfe des Literaturverwaltungsprogramms Mendeley Desktop für MacOS (Version 1.19.8) bezüglich ihrer FTR Endpunkte analysiert und katalogisiert. Die ausgewerteten Studien wurden in Zusammenschau mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen und anschließend bezüglich ihrer Gemeinsamkeiten und Unterschiede diskutiert.

### **3.10 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics for Macintosh (Version 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Unter Benutzung von Microsoft Word für MacOS (Version 16.38, Microsoft, Redmond, Washington, USA) wurden die Tabellen dieser Arbeit erstellt. Die Abbildungen und Grafiken wurden mit Adobe Illustrator 21 for Macintosh (Version 25.4.1, Adobe Inc., USA) geschaffen. Wenn nicht anders angegeben, wurden alle Tests zweiseitig sowie mit einem festgelegten Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

#### **3.10.1 Gesamtkohorte und Untergruppen**

Nach der deskriptiven Analyse der Gesamtkohorte, erfolgte anschließend die deskriptive Auswertung der Gruppen Major - und Minorkomplikationen sowie der Gruppen „Failure to Rescue“ und „Rescue“. Allgemeine Patient\*innencharakteristika der in dieser Studie eingeschlossenen Patient\*innen wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

Kontinuierliche Parameter wurden als Median und Range angegeben und mit dem nicht-parametrischen Man-Whitney-U Test miteinander verglichen. Kategoriale Daten wurden als Häufigkeiten in Anzahl und Prozent angegeben mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson ausgewertet.

### **3.10.2 Binär logistische Regression**

Zur Identifikation der unabhängigen Risikofaktoren für FTR wurde eine binär logistische Regressionsanalyse herangezogen. Die Zielvariable FTR wurde aufgrund ihrer binären Kennzeichnung in SPSS mit „FTR liegt vor“ oder „FTR liegt nicht vor“ angegeben. Zunächst wurde der Einfluss jeweils einer unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable (FTR) in einem univariaten Modell bestimmt. In die Berechnung des multivariaten Modells aufgenommen wurden alle Variablen mit einem p-Wert  $< 0,2$  aus der univariaten Analyse zur Kontrolle des jeweiligen gegenseitigen Einflusses unterschiedlicher unabhängiger Variablen. Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen wurden als Odds-Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervall (95 % KI) angegeben. Hatte die unabhängige Variable einen positiven Effekt auf die Zielvariable, ergab sich eine  $OR > 1$ . Bei einer  $OR < 1$  bedeutete dies einen negativen Effekt auf die Zielvariable und eine  $OR = 1$  entsprach keinem Einfluss auf die Zielvariable [158,159].

### **3.10.3 Propensity Score Matching (PSM)**

Da Pfortaderresektionen maßgeblich mit der Resektionsseite korrelieren (Pfortaderresektionen werden hauptsächlich bei Rechtsresektionen vorgenommen), wurde in der vorliegenden Arbeit eine PSM Analyse mit R Studio (Version 1.2.5033, Boston, MA, USA) durchgeführt. Dies diente zur Einschätzung des Effekts der Pfortaderresektion auf die postoperative Mortalität und Morbidität [160,161]. Als Einflussvariablen wurden die Confounder bzw. Patient\*innenmerkmale wie Alter und Resektionsseite gewählt. Den Patient\*innen aus den Vergleichsgruppen wurden Patient\*innen aus der jeweils anderen Gruppe zugeteilt (1:1 Matching). Matchingpartner waren hier Patient\*innen, mit ähnlichem oder gleichem Propensity Score (nearest neighbour matching, caliper = 0,05).

#### **3.10.4 Überlebensanalyse**

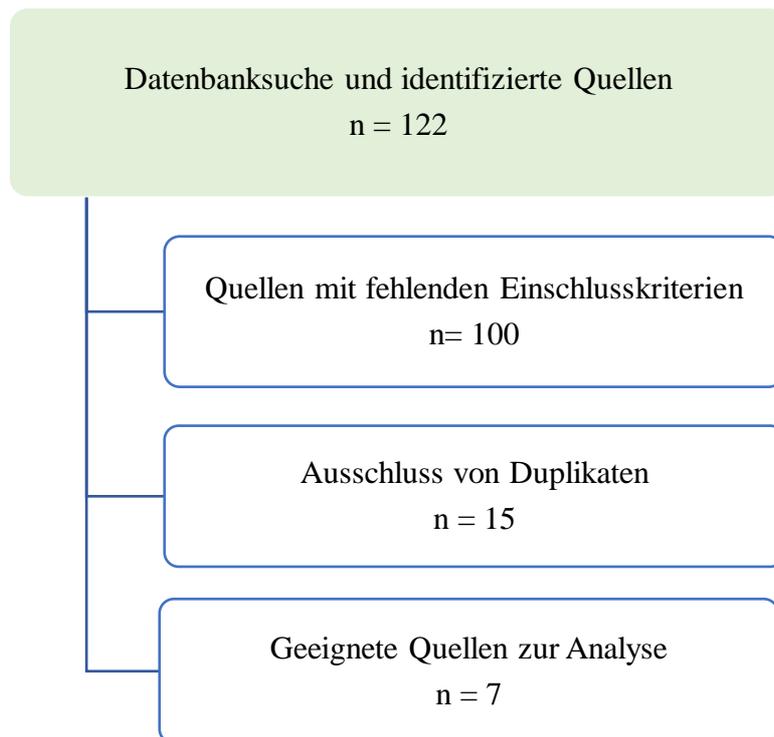
Die Analyse des Überlebens der Gruppen Failure to Rescue (FTR) und Rescue (R) fand unter Zuhilfenahme des Kaplan-Meier-Verfahrens Anwendung. Die Überlebenszeiten wurden als medianes Überleben in Monaten aufgezeichnet. Als Minimum wurden 0 und als Maximum 6 Monate ausgewählt. Der Gruppenvergleich wurde mittels Log-Rank-Test durchgeführt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Identifikation von FTR nach leberchirurgischen Eingriffen

Insgesamt konnten 108 Quellen nach der Datenbanksuche gefunden werden. Der genaue Suchvorgang ist in Abbildung 6 vorgestellt. Nach Entfernung aller Quellen, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten ( $n = 100$ ) oder sich als Duplikate ( $n = 15$ ) herausstellten, konnten insgesamt 7 Studien zur weiteren Analyse erfasst werden. Eingeschlossen wurden Studien der letzten 10 Jahre, die als primären oder sekundären Endpunkt die Untersuchung und Definition von FTR nach leberchirurgischen Eingriffen aufgrund von malignen Tumoren der Leber und der Gallenwege zum Ziel hatten. Ausgeschlossen wurden Studien, die FTR nach chirurgischen Eingriffen des Pankreas und/oder Duodenums untersuchten.

**Abbildung 6: Suchvorgang der Datenbankrecherche und Auswahl der Quellen**



**Tabelle 5: Übersicht analysierter Studien**

<b>Studie, Jahr</b>	<b>Studiencharakter</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Definitionsparameter für FTR</b>	<b>Endpunkte für FTR</b>
Krautz et al., 2020 [148]	retrospektiv, multizentrisch	31.114	In-Haus-Mortalität, Dindo-Clavien $\geq$ Grad III	Häufigkeit FTR, Faktoren assoziiert mit FTR, Vergleich Zentrenvolumina
Saadat et al., 2021 [7]	prospektiv, monozentrisch	6.191	30-Tages-Mortalität, Dindo-Clavien $\geq$ Grad III	Häufigkeit u. zeitliches Auftreten FTR, Faktoren assoziiert mit FTR
Elfrink et al., 2021 [162]	retrospektiv, multizentrisch	4.961	30-Tages-Mortalität, Dindo-Clavien $\geq$ Grad III	Häufigkeit FTR, Faktoren assoziiert mit FTR, Vergleich Zentrenvolumina
Ardito et al., 2020 [149]	retrospektiv, multizentrisch	1.935	90-Tages-Mortalität, Dindo-Clavien $\geq$ Grad III	Häufigkeit FTR, Faktoren assoziiert mit FTR, Vergleich Zentrenvolumina
Chen et al., 2018 [147]	retrospektiv, multizentrisch	4.902	90-Tages-Mortalität, Dindo-Clavien $\geq$ Grad III	Häufigkeit FTR, Faktoren assoziiert mit FTR, Vergleich Zentrenvolumina
Buettner et al., 2016 [150]	retrospektiv, multizentrisch	5.075	In-Haus-Mortalität, Dindo-Clavien $\geq$ Grad III	Häufigkeit FTR, Faktoren assoziiert mit FTR, Vergleich Zentrenvolumina
Spolverato et al., 2014 [163]	retrospektiv, multizentrisch	9.874	In-Haus-Mortalität, Major Komplikationen	Häufigkeit FTR, Faktoren assoziiert mit FTR, Vergleich Zentrenvolumina

Bis auf eine monozentrisch, prospektive Studie [7] wurden alle anderen Studien [7,147–150,162,163] an mehreren Zentren umgesetzt. 6 Studien [147–150,162,163] wurden retrospektiv erhoben und die Operationen der Patient\*innen erfolgten in allen Studien zwischen den Jahren 1991 und 2018. Die größte Fallzahl betrug 31.114 [148], wohingegen die kleinste Fallzahl 1.935 [149] eingeschlossene Patient\*innen betrug. Die Publikationsdaten der Studien reichen von 2014 bis 2021 [7,147–150,162,163].

In allen 7 Studien fanden sich Definitionen für FTR und mögliche assoziierte Risikofaktoren für das Auftreten von FTR nach hepatobiliären Eingriffen (Major, - und Minor Hepatektomien,

Trisektorektomien, Hepatolobektomien). Das FTR wurde in allen Studien als Mortalität nach chirurgischer Intervention entweder innerhalb des Krankenhausaufenthaltes oder bis zu 90 Tage danach sowie mit Hilfe der Dindo-Clavien Klassifikation definiert. Allerdings benutzte die Studie von Spolverato et al. keine Klassifikation (wie z.B. Dindo-Clavien) für die postoperativen Komplikationen, sondern beschrieb lediglich das Auftreten von Major Komplikationen und definierte sie im Einzelnen (z.B. akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt, gastrointestinale Blutungen) [163]. Anzumerken ist, dass in den Studien nicht immer zwischen den einzelnen Tumorentitäten des hepatobiliären Systems unterschieden wurde. So beschreiben 4 Studien [7,147,150,163] lediglich eine Malignität oder Metastasen der Leber als Grunderkrankung. Die Studien [148,162] definierten zusätzlich auch Cholangiokarzinome als Patient\*innencharakteristika. Ardito et al. [149] untersuchte hingegen das Auftreten von FTR nach Leberresektion bei HCC. Alle Studien benannten Leberresektionen als die primäre, chirurgische und therapeutische Versorgung der Patient\*innen.

Fünf Studien [147–150,163] kamen zu dem Ergebnis, dass das FTR stark von der Größe und der Erfahrung des behandelnden Zentrums abhängig ist und identifizierten somit patient\*innenunabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von FTR nach Hepatektomien. So beschreibt Chen et al. einen Zusammenhang zwischen dem Pflegeschlüssel und der hausinternen Expertise bezüglich Hepatektomien und dem Auftreten von FTR [147]. Bei Erhöhung beider Faktoren, zeigte sich hier eine Absenkung des Risikos für FTR [147]. Krautz et al. berichtet ebenfalls von einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten von FTR und der Größe des behandelnden Zentrums, allerdings gelte dies nur für Major Hepatektomien [148]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Studie von Buettner et al., in der das Risiko für Major Komplikationen und FTR mit dem Volumen des Zentrums und der Häufigkeit an durchgeführten Hepatektomien in Verbindung steht [150]. Ardito et al. beschreibt ebenfalls, dass lediglich der patient\*innenunabhängige Faktor Zentrumsgröße und Anzahl der durchgeführten Operationen FTR beeinflusst, und dass patient\*innenabhängige Faktoren wie Komorbiditäten, Leberzirrhose und Ausmaß der Resektion nicht mit dem FTR korrelieren [149]. Auch in der Studie von Spolverato et al. werden den behandelnden Zentren unterschiedliche Raten für postoperatives FTR zugeschrieben, je nachdem wie viele Patient\*innen sie behandelten [163]. Zu einer anderen Schlussfolgerung kommen die Studien von Saadat et al. und Elfrink et al., beide benennen patient\*innenabhängige Faktoren wie Komorbiditäten und postoperative Komplikationen sowie interventionsabhängige Faktoren wie das Resektionsausmaß als Parameter für das Auftreten von FTR [7,162].

## 4.2 Beschreibung der Gesamtkohorte

### 4.2.1 Patient\*innenmerkmale

Insgesamt wurde zwischen Januar 2005 und August 2019 bei 287 Patient\*innen mit PHC, bei welchen die Ein- und Ausschlusskriterien zutrafen, eine erweiterte Leberresektion in kurativer Intention durchgeführt. Das mediane Alter der Patient\*innen betrug 65 Jahre (33 - 86 Jahre), der überwiegende Anteil der Patient\*innen war männlichen Geschlechts (n = 174, 60 %). Die Mehrheit der Patient\*innen waren nicht oder milde vorerkrankt (ASA Score 1 bis 3 94 %, n = 270). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Patient\*innencharakteristika der Gesamtkohorte.

**Tabelle 6: Charakteristika aller Patient\*innen nach Major Hepatektomie beim PHC**

	<b>Resezierte perihiläre Cholangiokarzinome n = 287</b>
Alter <sup>1</sup>	65 (33 - 86)
Alter > 65 Jahre <sup>2</sup>	
Ja	146 (51)
Nein	141 (49)
Body-Mass-Index <sup>1</sup>	24.6 (16 - 40.8)
Geschlecht <sup>2</sup>	
Männlich	173 (60)
Weiblich	114 (40)
ASA Klassifikation <sup>2</sup>	
1	13 (5)
2	163 (57)
3	107 (37)
4	4 (1)
Bismuth-Corlette <sup>2</sup>	
I	13 (5)
II	20 (7)
IIIa	73 (26)
IIIb	55 (20)
IV	119 (42)
UICC Stadium <sup>2</sup>	
I	12 (4)
II	103 (37)
IIIa	32 (11)
IIIb	128 (45)
IVa	7 (3)
Resektionsränder <sup>2</sup>	
R0	191 (68)
R1	91 (32)

**Fortsetzung Tabelle 6:**

Lymphknotenstatus <sup>2</sup>	
N0	149 (53)
N+	132 (47)
Microvaskuläre Invasion <sup>2</sup>	
Ja	48 (19)
Nein	206 (81)
Histopathologische Differenzierung <sup>2</sup>	
Grad 1	15 (5)
Grad 2	190 (68)
Grad 3	75 (27)
Perineuralscheideninfiltration <sup>2</sup>	
Ja	208 (87)
Nein	30 (13)
Lymphangiosis carcinomatosa <sup>2</sup>	
Ja	102 (41)
Nein	149 (59)
T Stadium <sup>2</sup>	
Tis	1 (0)
1	19 (7)
2 a	83 (29)
2 b	95 (33)
3	82 (29)
4	7 (2)
Vorbestehende Lebererkrankung <sup>2*</sup>	195 (68)
Präoperative Chemotherapie <sup>2</sup>	10 (4)
Präoperatives Bilirubin (mg/dl) <sup>1</sup>	1.24 (0.19 - 19.8)
Postoperativ erhöhtes Bilirubin (mg/dl) <sup>1</sup>	2.6 (0.36 - 44.8)
Präoperative Portalvenenembolisation <sup>2</sup>	133 (46)
Resektionsseite <sup>2</sup>	
Hepatektomie links	107 (37)
Erweiterte Hepatektomie links	42 (15)
Trisektorektomie links	65 (23)
Hepatektomie rechts	180 (63)
Erweiterte Hepatektomie rechts	13 (5)
Trisektorektomie rechts	167 (58)
Chirurgisches Vorgehen <sup>2</sup>	
Standard Major Hepatektomie	142 (49)
Hiläre En-bloc-Resektion	146 (51)
Portalvenenresektion <sup>2</sup>	
Ja	164 (57)
Hepatektomie rechts	150 (92)
Hepatektomie links	13 (9)
Nein	123 (43)
Hepatektomie rechts	30 (24)
Hepatektomie links	93 (76)
Rekonstruktion der Leberarterie	5 (2)

### **Fortsetzung Tabelle 6:**

Postoperative Komplikationen (Dindo-Clavien) <sup>2</sup>	
Keine	30 (10)
I	12 (4)
II	59 (21)
IIIa	84 (29)
IIIb	51 (18)
IVa	6 (2)
IVb	1 (0)
V	44 (15)
Präoperative biliäre Dekompression <sup>2</sup>	247 (86)
Präoperative Cholangitis <sup>2</sup>	114 (40)
Zeit von der Diagnose bis zur Resektion (Tage) <sup>1</sup>	33 (1 - 288)
Carbohydrat Antigen 19-9 (kU/l) <sup>1</sup>	79.0 (0 - 32670)
Intensivstationsaufenthalt (Tage) <sup>1</sup>	4.0 (1 - 123)
Krankenhausaufenthalt (Tage) <sup>1</sup>	23.0 (3 - 213)
30 - Tages - Mortalität <sup>2</sup>	22 (8)
90 - Tages - Mortalität <sup>2</sup>	42 (15)
Wiederaufnahme <sup>2</sup>	61 (21)

1 Darstellung in Median und Spannweite, 2 Darstellung in Anzahl und Prozent (%)

#### **4.2.2 Tumorstadium und Histologie**

Hinsichtlich des Tumorstadiums war ein großer Anteil an Bismuth IV Tumoren zu verzeichnen (42 %, n = 119), dies korrespondierte mit einem hohen Prozentsatz an fortgeschrittenen UICC-Stadien (III a – IV a, n = 167, 59 %, Tabelle 6). Bei einem Großteil der Patient\*innen konnten tumorfreie Resektionsränder (R 0) erreicht werden (68 %, n = 191), bei 32 % (n = 91) gelang dies nicht. In der histopathologischen Auswertung lagen hauptsächlich mäßig bis schlecht differenzierte Präparate (95 %, n = 265) mit Perineuralscheideninfiltration (87 %, n = 208) vor. Positive Lymphknoten fanden sich bei knapp der Hälfte der Patient\*innen (47 %, n = 132).

#### **4.2.3 Präoperative Merkmale**

Bei 68 % (n = 195) der Gesamtkohorte fand sich zum Zeitpunkt der Operation eine vorbestehende Lebererkrankung (Tabelle 6). 10 Patient\*innen (4 %) erhielten präoperativ eine Chemotherapie, 133 (46 %) eine Portalvenenembolisation zur Leberaugmentation und 247 Patient\*innen (68 %) eine biliäre Drainage zur Dekompression der Leber bei präoperativ im Median erhöhten Bilirubinwerten von 1.24 mg/dl (0.19 - 19.8 mg/dl). Der Wert für das Carbohydrat Antigen 19-9 (CA 19-9) wurde im Median bei 79.0 (kU/l) (0 - 32670 kU/l, Tabelle 6).

#### **4.2.4 Operationstechnische Charakteristika**

Genau 180 (63%) Patient\*innen der Gesamtkohorte erhielten eine Leberrechtsresektion mit Portalvenenresektion (92 %, n = 150), 107 (37 %) Patient\*innen eine Leberlinksresektion mit Portalvenenresektion (9 %, n = 13). Die Rechtsresektion wurde bei 13 Patient\*innen (5 %) erweitert oder als Trisektorektomie rechts (n = 167, 58 %) durchgeführt, bei der Linksresektion erhielten 42 Patient\*innen (15 %) eine Major Hepatektomie bzw. eine Trisektorektomie links (n = 65, 23 %). 146 Patient\*innen (51 %) wurden hilär En-bloc reseziert (Tabelle 6).

#### **4.2.5 Postoperative Morbidität und Mortalität**

Die postoperative Morbidität betrug 89 % (n = 257), wobei davon 186 Patient\*innen mit Major-Komplikationen (64 %) (Dindo-Clavien III a – V) und 71 Patient\*innen (25 %) mit Minor-Komplikationen (Dindo-Clavien I – II) beobachtet wurden. Bei 30 Patient\*innen (10 %) wurden keine postoperativen Komplikationen festgestellt. Im Median belief sich der Intensivstationsaufenthalt aller Patient\*innen auf 4 Tage (1 – 123 Tage) und die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes auf 23 Tage (3 - 213 Tage). Die 90-Tages-Mortalität wurde mit 15 % (n = 42) erhoben (Tabelle 6).

#### **4.3 Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC**

In Tabelle 7 sind die spezifischen Komplikationen nach Major Hepatektomie abgebildet. Auffällig waren hier vor allem das gehäufte postoperative Auftreten von Infektionen (n = 142, 49 %), Pleuraergüssen (n = 97, 34 %) sowie Galleleckagen (n = 84, 28 %). Bei 51 Patient\*innen (18 %) konnten postoperative Cholangitiden, bei 75 Patient\*innen (26 %) ein Leberversagen und bei 19 % ein akutes Nierenversagen (n = 65) beobachtet werden. Nicht so häufige Komplikationen waren hingegen die Portalvenenthrombose (n = 24, 8 %), die verspätete Magen-Darm-Passage (n = 8, 3 %), intraabdominale Abszesse (n = 27, 9 %) oder kardiale Komplikationen (n = 30, 11 %) (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Spezifische Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC**

<b>Resezierte perihiläre Cholangiokarzinome</b>	
<b>n = 287</b>	
Galleleck <sup>1</sup>	
Ja	84 (28)
Nein	203 (70)
Verspätete Magen-Darm-Passage <sup>1</sup>	
Ja	8 (3)
Nein	279 (97)
Portalvenenthrombose <sup>1</sup>	
Ja	24 (8)
Nein	263 (92)
Postoperative Hämorrhagie <sup>1</sup>	
Ja	32 (11)
Nein	255 (89)
Intraabdomineller Abszess <sup>1</sup>	
Ja	27 (9)
Nein	261 (91)
Cholangitis <sup>1</sup>	
Ja	51 (18)
Nein	236 (82)
Pleuraerguss <sup>1</sup>	
Ja	97 (34)
Nein	190 (66)
Kardiale Komplikationen <sup>1</sup>	
Ja	30 (11)
Nein	257 (89)
Pneumonie <sup>1</sup>	
Ja	39 (14)
Nein	248 (86)
Infektion <sup>1</sup>	
Ja	142 (49)
Nein	145 (51)
Neurologische Komplikationen <sup>1</sup>	
Ja	35 (13)
Nein	252 (87)
Postoperatives Leberversagen <sup>1</sup>	
Ja	75 (26)
Nein	212 (74)
Anastomoseninsuffizienz <sup>1</sup>	
Ja	35 (12)
Nein	261 (91)
Akutes Nierenversagen <sup>1</sup>	
Ja	56 (19)
Nein	231 (81)
Anderes <sup>1</sup>	
Ja	119 (42)
Nein	168 (58)

<sup>1</sup> Darstellung in Median und Spannweite

#### **4.4 Patient\*innenmerkmale bei Minor (Gr. 0 – II) und Major (Gr. III a– V) Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC**

Bei Betrachtung der Gesamtkohorte und ihrer Unterteilung in postoperative Komplikationen nach Major Hepatektomie in Schweregrade nach Dindo-Clavien, fielen 186 Patient\*innen mit Major und 101 Patient\*innen mit Minor Komplikationen auf. Die Unterschiede der beiden Gruppen und ihrer Komplikationen sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Beide Gruppen zeigten keine Unterschiede hinsichtlich relevanter soziodemografischer Variablen wie Alter, Geschlecht oder ASA Klassifikation.

##### **4.4.1 Präoperative Interventionen und Merkmale**

168 Patient\*innen (90 %) zeigten Major Komplikationen nach einer präoperativen Drainage, wohingegen dies bei 79 Patient\*innen (78 %) nicht der Fall war (Tabelle 8). Auch die präoperative Portalvenenembolisation machte einen signifikanten Unterschied (p - Wert 0,015) zwischen Patient\*innen mit Major Komplikationen (52 %, n = 96) und Patient\*innen mit Minor Komplikationen (37 %, n = 37) (Tabelle 8). Nicht signifikant variierten die Gruppen in Bezug auf die präoperative Chemotherapie, den präoperativ erhöhten Bilirubinwert oder eine präoperativ vorliegende Cholangitis. Auch eine vorbestehende Lebererkrankung ergab keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 8).

##### **4.4.2 Resektionsseite und chirurgisches Vorgehen**

Zwischen Patient\*innen mit Major Komplikationen (Grad III a – V) und Patient\*innen ohne bzw. Minor Komplikationen (Grad 0 – II), zeigte sich ein Unterschied (p – Wert 0,004) bezüglich des chirurgischen Vorgehens (Major Komplikationen bei 68 % der Patient\*innen mit Rechtsresektionen vs. 31 % der Patient\*innen mit Linksresektionen) (Tabelle 8). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Portalvenenresektion oder der Resektion der A. hepatica communis (Tabelle 8).

##### **4.4.3 Histologische Merkmale**

Weitere signifikante Unterschiede der beiden Gruppen betreffen den Lymphknotenstatus mit einem p-Wert von 0,046. Bei 93 Patient\*innen (51 %) mit schweren Komplikationen wurden histologisch positive Lymphknoten gefunden, wohingegen dies bei 39 Patient\*innen (39 %) in der

Gruppe der Minor Komplikationen beobachtet wurde. Keine signifikante Varianz hatten hingegen das UICC Stadium oder tumorfreie Schnittränder.

**Tabelle 8: Patient\*innenmerkmale mit keinen oder Minor Komplikationen (Grad 0 – II) sowie Major Komplikationen (Grad III a – V) nach Major Hepatektomie beim PHC**

	<b>Alle Patient*innen n = 287</b>	<b>Keine oder Minor Komplikationen (grade 0 – II) n = 101</b>	<b>Major Komplikationen (grade III a – V) n = 186</b>	<b>P - Wert</b>
Alter <sup>1</sup>	65 (33 - 86)	64 (38 - 83)	65 (33 - 83)	0.699
Alter > 65 Jahre <sup>2</sup>				0.556
Ja	146 (51)	49 (49)	97 (53)	
Nein	141 (49)	52 (52)	89 (48)	
Body-Mass-Index <sup>1</sup>	24.6 (16 - 40.8)	24.2 (16 - 40.8)	25.0 (17.6 - 38.3)	
Geschlecht <sup>2</sup>				0.327
Männlich	173 (60)	56 (56)	116 (62)	
Weiblich	114 (40)	44 (44)	70 (38)	
ASA Klassifikation <sup>2</sup>				0.766
1	13 (5)	5 (5)	8 (4)	
2	163 (57)	61 (60)	102 (55)	
3	107 (37)	34 (34)	73 (39)	
4	4 (1)	1 (1)	3 (2)	
Bismuth-Corlette <sup>2</sup>				0.112
I	13 (5)	4 (4)	9 (5)	
II	20 (7)	4 (4)	16 (9)	
III a	73 (26)	19 (19)	54 (30)	
III b	55 (20)	21 (21)	34 (19)	
IV	119 (42)	50 (51)	69 (38)	
UICC Stadium <sup>2</sup>				0.251
I	12 (4)	5 (5)	7 (4)	
II	103 (37)	42 (42)	61 (34)	
III a	32 (11)	12 (12)	20 (11)	
III b	128 (45)	37 (37)	91 (50)	
IV a	7 (2)	4 (4)	3 (2)	
Resektionsränder <sup>2</sup>				0.735
R 0	191 (68)	69 (69)	122 (67)	
R 1	91 (32)	31 (31)	60 (33)	
Lymphknotenstatus <sup>2</sup>				0.046
N 0	149 (53)	61 (61)	88 (49)	
N +	132 (47)	39 (39)	93 (51)	
Mikrovaskuläre Infiltration <sup>2</sup>				0.740
Ja	48 (19)	18 (20)	30 (18)	
Nein	206 (81)	72 (80)	134 (82)	
Histopathologische Differenzierung <sup>2</sup>				0.846
Grad 1	15 (5)	6 (6)	9 (5)	

**Fortsetzung**  
**Tabelle 8:**

Grad 2	190 (68)	69 (69)	121 (68)	
Grad 3	75 (27)	25 (25)	50 (30)	
Perineuralscheiden- infiltration <sup>2</sup>				0.073
Ja	208 (87)	63 (82)	145 (90)	
Nein	30 (13)	14 (18)	16 (10)	
Lymphangiomas carcinomatos <sup>2</sup>				0.637
Ja	102 (41)	32 (39)	70 (42)	
Nein	149 (59)	51 (61)	98 (58)	
T Stadium <sup>2</sup>				0.660
Tis	1 (0)	0 (0)	1 (1)	
1	19 (7)	7 (7)	12 (7)	
2 a	83 (30)	32 (32)	51 (27)	
2b	95 (33)	33 (33)	62 (33)	
3	82 (29)	25 (25)	57 (31)	
4	7 (2)	4 (4)	3 (2)	
Vorbestehende Lebererkrankung <sup>2*</sup>	195 (68)	75 (74)	120 (65)	0.091
Präoperative Chemotherapie <sup>2</sup>	10 (4)	1 (1)	9 (5)	0.090
Präoperatives Bilirubin (mg/dl) <sup>1</sup>	1.24 (0.19 - 19.8)	1.2 (0.33 - 19.8)	1.5 (0.3 - 12.1)	0.973
Postoperativ erhöhtes Bilirubin (mg/dl) <sup>1</sup>	2.6 (0.36 - 44.8)	2.2 (0.5 - 17.0)	3.2 (0.6 - 45)	< 0.001
Präoperative Portalvenen- embolisation <sup>2</sup>	133 (46)	37 (37)	96 (52)	0.015
Resektionsseite <sup>2</sup>				0.004
Hepatektomie links	107 (37)	49 (49)	58 (31)	
Erweiterte Hepatektomie links	42 (15)	39 (39)	46 (25)	
Trisektorektomie links	65 (23)	10 (10)	12 (7)	
Hepatektomie rechts	180 (63)	52 (52)	128 (68)	
Erweiterte Hepatektomie rechts	13 (5)	52 (52)	124 (67)	
Trisektorektomie rechts	167 (58)	0 (0)	4 (1)	
Chirurgisches Vorgehen <sup>2</sup>				0.030
Standard Major Hepatektomie	142 (49)	57 (56)	106 (57)	
Hiläre En-bloc Resektion	146 (51)	44 (44)	80 (43)	

**Fortsetzung**  
**Tabelle 8:**

Portalvenenresektion <sup>2</sup>				0.154
Ja	164 (57)	52 (52)	112 (60)	
Nein	123 (43)	49 (49)	74 (40)	
Rekonstruktion der Leberarterie	5 (2)	1 (1)	4 (2)	0.474
Präoperative biliäre Dekompression <sup>2</sup>	247 (86)	79 (78)	168 (90)	0.005
Präoperative Cholangitis <sup>2</sup>	114 (40)	39 (39)	76 (41)	0.760
Zeit von der Diagnose bis zur Resektion (Tage) <sup>1</sup>	33 (1 - 288)	28 (1 - 89)	35 (1 - 288)	0.003
Carbohydrat Antigen 19-9 (kU/l) <sup>1</sup>	79.0 (0 - 32670)	64 (2 - 32670)	64 (1 - 28210)	0.339
Intensivstationsaufenthalt (Tage) <sup>1</sup>	4.0 (1 - 123)	16 (7 - 37)	34 (3 - 213)	< 0.001
Krankenhausaufenthalt (Tage) <sup>1</sup>	23.0 (3 - 213)	2 (2 - 32)	5 (2 - 123)	< 0.001

<sup>1</sup> Darstellung in Median und Spannweite, <sup>2</sup> Darstellung als Anzahl und Prozent (%), \* Als vorbestehende Lebererkrankung gilt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sowie eine histologisch gesicherte Leberfibrose oder Leberzirrhose

#### **4.5 Patient\*innencharakteristika der Major Gruppe nach Major Hemihepatektomie beim PHC bezüglich FTR (Failure to Rescue) und R (Rescue)**

Nach dem die genauen postoperativen Komplikation identifiziert werden konnten, wurden alle Patient\*innen mit Major Komplikationen analysiert. Diejenige Gruppe der Patient\*innen, die gerettet und später aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte (Dindo-Clavien Grad III a – IV b, Rescue Gruppe), wurde mit der Gruppe der Patient\*innen, die während ihres Krankenhausaufenthaltes verstarben (Dindo-Clavien Grad V, FTR Gruppe), verglichen. Es fanden sich 142 (76 %) Patient\*innen in der Rescue (R) Gruppe und 44 (24 %) Patient\*innen in der Failure to Rescue (FTR) Gruppe. Signifikante Unterschiede konnten in Bezug auf das Alter (p - Wert 0,021) und im speziellen auf das Alter > 65 (p - Wert 0,037) gefunden werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

**Tabelle 9: Patient\*innencharakteristika mit Major Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC**

	<b>Major Komplikationen (Gr. III a – V) n = 186</b>	<b>Rescue Gruppe (R) (Gr. III a – IV b) n = 142</b>	<b>Failure to Rescue Gruppe (FTR) (Gr. V) n = 44</b>	<b>P - Wert</b>
Alter <sup>1</sup>	65.5 (33 - 86)	63.5 (33 - 86)	69 (49 - 79)	0.021
Alter > 65 Jahre <sup>2</sup>				0.037
Ja	97 (52)	68 (48)	29 (66)	
Nein	89 (48)	74 (52)	15 (34)	
Body-Mass-Index <sup>1</sup>	25 (17.6 - 38.3)	25 (17.6 - 38.3)	25 (19.0 - 35.4)	0.504
Geschlecht <sup>2</sup>				0.362
Männlich	116 (62)	86 (61)	30 (68)	
Weiblich	70 (38)	56 (39)	14 (32)	
ASA Klassifikation <sup>2</sup>				0.800
1	8 (4)	7 (5)	1 (2)	
2	102 (55)	79 (56)	23 (52)	
3	73 (39)	54 (38)	19 (43)	
4	3 (2)	2 (1)	1 (2)	
Bismuth-Corlette <sup>2</sup>				0.747
I	9 (5)	6 (4)	3 (7)	
II	16 (9)	14 (10)	2 (5)	
IIIa	55 (30)	40 (29)	14 (33)	
IIIb	34 (19)	27 (19)	7 (16)	
IV	69 (38)	52 (37)	17 (39)	
UICC Stadium <sup>2</sup>				0.134
I	7 (4)	6 (4)	1 (2)	
II	61 (34)	53 (38)	8 (19)	
III a	20 (11)	16 (11)	4 (10)	
III b	91 (50)	63 (45)	28 (67)	
IV a	3 (2)	2 (1)	1 (2)	
Resektionsränder <sup>2</sup>				0.198
R 0	122 (67)	96 (70)	26 (59)	
R 1	60 (33)	42 (30)	18 (41)	
Lymphknotenstatus <sup>2</sup>				0.014
N 0	88 (49)	75 (54)	13 (32)	
N +	93 (51)	65 (46)	28 (68)	
Mikrovaskuläre Infiltration <sup>2</sup>				0.616
Ja	134 (82)	104 (83)	30 (79)	
Nein	30 (18)	22 (17)	8 (21)	
Histopathologische Differenzierung <sup>2</sup>				0.079
Grad 1	9 (5)	9 (7)	0 (0)	
Grad 2	121 (67)	95 (69)	26 (62)	
Grad 3	50 (28)	34 (25)	16 (38)	

**Fortsetzung**  
**Tabelle 9:**

Perineuralscheiden- infiltration <sup>2</sup>				0.489
Ja	16 (10)	11 (9)	5 (13)	
Nein	145 (90)	111 (91)	34 (87)	
Lymphangiosis carcinomatosa <sup>2</sup>				0.418
Ja	98 (58)	78 (60)	20 (53)	
Nein	70 (42)	52 (40)	18 (47)	
T Stadium <sup>2</sup>				0.782
Tis	1 (1)	1 (1)	0 (0)	
1	12 (7)	8 (6)	4 (9)	
2a	51 (27)	40 (28)	11 (25)	
2b	62 (33)	50 (35)	12 (27)	
3	57 (31)	41 (29)	16 (36)	
4	3 (2)	2 (1)	1 (2)	
Vorbestehende Leber- erkrankung <sup>2*</sup>	120 (65)	91 (64)	29 (66)	0.825
Präoperative Chemotherapie <sup>2</sup>	177 (95)	5 (4)	4 (9)	0.132
Präoperatives Bilirubin (mg/dl) <sup>1</sup>	1.3 (0.2 - 12.4)	1.2 (0.22-12.44)	1.6 (0.2-9.4)	0.537
Postoperativ erhöhtes Bilirubin (mg/dl) <sup>1</sup>	4.0 (0.4 - 44.8)	2.5 (0.4-19.6)	7.8 (1.15-44.8)	< 0.001
Präoperative Portalvenen- embolisation <sup>2</sup>	96 (52)	64 (45)	32 (73)	0.001
Resektionsseite <sup>2</sup>				< 0.001
Hepatektomie links	58 (31)	55 (39)	3 (7)	
Erweitere Hepatektomie links	22 (12)	19 (13)	3 (7)	
Trisektorektomie links	36 (19)	36 (25)	0 (0)	
Hepatektomie rechts	128 (69)	87 (61)	41 (93)	
Erweiterte Hepatektomie rechts	9 (5)	6 (4)	3 (7)	
Trisektorektomie rechts	119 (64)	81 (57)	39 (87)	
Chirurgisches Vorgehen <sup>2</sup>				0.002
Standard Major Hepatektomie	80 (43)	72 (51)	10 (23)	
Hiläre En-bloc Resektion	106 (57)	70 (49)	34 (77)	
Portalvenenresektion <sup>2</sup>				0.008
Ja	112 (60)	78 (55)	34 (77)	

**Fortsetzung**  
**Tabelle 9:**

Nein	74 (40)	64 (44)	10 (23)	
Rekonstruktion der Leberarterie	4 (2)	3 (2)	1 (2)	0.949
Präoperative biliäre Dekompression <sup>2</sup>				0.188
Ja	168 (90)	126 (89)	42 (95)	
Nein	18 (10)	16 (11)	2 (5)	
Präoperative Cholangitis <sup>2</sup>				0.720
Ja	76 (41)	57 (40)	19 (43)	
Nein	110 (59)	85 (60)	25 (57)	
Zeit von der Diagnose bis zur Resektion (Tage) <sup>1</sup>	35 (1 - 288)	35 (1 - 244)	36 (1 - 288)	0.458
Carbohydrat Antigen 19-9 (kU/l) <sup>1</sup>	95 (0 - 28210)	64 (0 - 23049)	190 (1 - 28210)	0.036
Carbohydrat Antigen 19-9 > 100 kU/l <sup>2</sup>				0.003
Ja	53 (53)	32 (40)	18 (75)	
Nein	50 (48)	47 (60)	6 (25)	
Intensivstationsaufenthalt (Tage) <sup>1</sup>	5 (1 - 123)	4 (1 - 70)	22 (4 - 123)	< 0.001
Krankenhausaufenthalt (Tage) <sup>1</sup>	31 (3 - 213)	31 (9 - 213)	31 (3 - 185)	0.730
30-Tages-Mortalität <sup>2</sup>	21 (11)	0 (0)	21 (48)	0.003
90-Tages-Mortalität <sup>2</sup>	41 (25)	4 (3)	37 (84)	< 0.001
Wiederaufnahme <sup>2</sup>	31 (17)	31 (23)	0 (0)	0.001

1 Darstellung in Median und Spannweite, 2 Darstellung als Anzahl und Prozent (%), \* Als vorbestehende Lebererkrankung gilt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sowie eine histologisch gesicherte Leberfibrose oder Leberzirrhose

#### **4.5.1 Präoperative Interventionen, histologische Merkmale und CA 19-9**

Da in der Regel nur Patient\*innen mit einem postoperativ vermutlich sehr kleinen Restlebergewebe überhaupt eine PVE erhalten, wird zumeist vor Rechtsresektionen eine PVE durchgeführt [75]. Dementsprechend unüblich ist eine PVE vor einer Linkresektion, welche (anders als die Rechtsresektion), meist kein erhöhtes Risiko für ein postoperatives Leberversagen und somit dem Auftreten von FTR darstellt [151]. Im Unterschied zur Rescue (R) Gruppe von 64 Patient\*innen (45 %) erhielten 32 Patient\*innen (73 %) der FTR Gruppe präoperativ eine Portalvenenembolisation (p - Wert = 0,001) (Tabelle 9). Während bei 28 Patient\*innen (68 %) in der FTR Gruppe positive Lymphknoten beobachtet werden konnten, waren es 65 Patient\*innen (46 %) in der R Gruppe (p - Wert = 0,014). Keine signifikanten Ergebnisse fanden sich bezüglich

der präoperativen Drainage. Ein weiterer hervorzuhebender Unterschied (p - Wert 0,003) der FTR Gruppe zur Rescue Gruppe war der erhöhte CA 19-9 Tumormarker > 100 kU/l (Tabelle 9).

#### 4.5.2 Resektionsseite und chirurgisches Vorgehen

Im Gruppenunterschied zwischen der Rescue Gruppe und der FTR Gruppe konnten signifikante Unterschiede in Bezug auf das chirurgische Vorgehen (hiläre En-bloc Resektion oder Major Hepatektomie (p-Wert 0,002) und der Resektionsseite (p - Wert < 0,001) erfasst werden. 42 Patient\*innen (93 %) der FTR Gruppe und 87 Patient\*innen (61 %) der Rescue Gruppe erhielten eine Rechtsresektion. 7 % (n = 3) der FTR Gruppe und 39 % der Rescue Gruppe (n = 55) erhielten eine Linksresektion (Tabelle 9). Mehr als doppelt so viele Patient\*innen aus der FTR Gruppe erhielten zusätzlich eine Portalvenenresektion im Vergleich zur Rescue Gruppe (77 %, n = 34 vs. 55 %, n = 78, Tabelle 9).

#### 4.6 Patient\*innencharakteristika der Major Gruppe nach Major Hepatektomie rechts beim PHC bezüglich FTR (Failure to Rescue) und R (Rescue)

Da bestimmte Umstände häufiger bei rechtsresezierten als bei linksresezierten Patient\*innen zutreffen (Portalvenenresektion, biliäre Drainage, PVE), wurde die Gruppe der Rechtsresektionen nochmals separat betrachtet, um einen Einfluss dieser Variablen auszuschließen. In der Gruppe von Patient\*innen mit Major Komplikationen nach Major Hepatektomie rechts, konnten 87 Patient\*innen in der Rescue Gruppe und 41 Patient\*innen in der FTR Gruppe identifiziert werden. Die Ergebnisse sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

**Tabelle 10: Patient\*innencharakteristika der Major Gruppe nach erweiterter Hemihepatektomie rechts beim PHC bezüglich FTR (Failure to Rescue) und R (Rescue)**

	<b>Major Komplikationen (Grad III a – V) n = 128</b>	<b>Rescue Gruppe (Grad III a – IV b) n = 87</b>	<b>Failure to Rescue Gruppe (Grad V) n = 41</b>	<b>P - Wert</b>
Alter <sup>1</sup>	65 (34 - 85)	62 (34 - 85)	69 (49 - 79)	0.006
Alter > 65 Jahre <sup>2</sup>				0.009
Ja	66 (52)	38 (44)	28 (68)	
Nein	62 (48)	49 (56)	13 (32)	
Body-Mass-Index <sup>1</sup>	24.7 (18 - 38)	24.5 (18 - 38.3)	25 (19 - 35.3)	0.529
Geschlecht <sup>2</sup>				0.242
Männlich	78 (61)	50 (58)	28 (68)	
Weiblich	50 (39)	37 (43)	13 (32)	

**Fortsetzung**  
**Tabelle 10:**

ASA				0.701
Klassifikation <sup>2</sup>				
1	7 (6)	6 (7)	1 (2)	
2	68 (53)	45 (52)	23 (56)	
3	51 (40)	35 (40)	16 (39)	
4	2 (2)	1 (1)	1 (2)	
Bismuth-Corlette <sup>2</sup>				0.450
I	8 (6)	5 (6)	3 (8)	
II	13 (10)	11 (13)	2 (5)	
III a	49 (39)	35 (41)	14 (35)	
III b	10 (8)	5 (6)	5 (13)	
IV	46 (37)	30 (35)	16 (40)	
UICC Stadium <sup>2</sup>				0.125
I	5 (4)	4 (5)	1 (3)	
II	42 (33)	34 (40)	8 (21)	
III a	12 (10)	8 (9)	4 (11)	
III b	64 (50)	39 (46)	25 (64)	
IV a	1 (1)	0 (0)	1 (3)	
Resektionsränder <sup>2</sup>				0.187
R 0	86 (69)	61 (73)	25 (61)	
R 1	39 (31)	23 (27)	16 (39)	
Lymphknotenstatus <sup>2</sup>				0.041
N 0	59 (48)	46 (54)	25 (66)	
N +	64 (52)	39 (46)	13 (34)	
Mikrovaskuläre Infiltration <sup>2</sup>				0.569
Ja	19 (17)	12 (15)	7 (19)	
Nein	96 (84)	67 (85)	29 (81)	
Histopathologische Differenzierung <sup>2</sup>				0.138
Grad 1	6 (5)	6 (7)	0 (0)	
Grad 2	80 (65)	56 (66)	24 (62)	
Grad 3	38 (31)	23 (27)	15 (39)	
Perineuralscheideninfiltration <sup>2</sup>				0.413
Ja	103 (90)	72 (91)	31 (86)	
Nein	12 (10)	7 (9)	5 (14)	
Lymphangiosis carcinomatosa <sup>2</sup>				0.598
Ja	49 (41)	33 (39)	16 (44)	
Nein	71 (60)	51 (61)	20 (56)	
T Stadium <sup>2</sup>				0.451
Tis	1 (1)	1 (1)	0 (0)	
1	8 (6)	4 (5)	4 (10)	
2 a	40 (31)	29 (30)	11 (27)	
2 b	36 (28)	26 (30)	10 (24)	

**Fortsetzung**  
**Tabelle 10:**

3	42 (33)	27 (31)	15 (37)	
4	1 (1)	0 (0)	1 (2)	
Präoperatives Bilirubin (mg/dl) <sup>1</sup>	1.3 (0.2 - 12.4)	1.2 (0.2 - 12.4)	1.5 (0.2 - 9.4)	0.402
Postoperativ erhöhtes Bilirubin (mg/dl) <sup>1</sup>	3.2 (0.6 - 44.8)	2.6 (0.6 - 19.6)	7.8 (1.2 - 44.8)	< 0.001
Präoperative Portalvenenembolisation <sup>2</sup>	96 (75)	64 (74)	32 (78)	0.584
Chirurgisches Vorgehen <sup>2</sup>				0.981
Standard Major Hepatektomie	22 (17)	15 (17)	7 (17)	
Hiläre En-bloc Resektion	106 (83)	72 (83)	34 (83)	
Portalvenenresektion <sup>2</sup>	106 (83)	72 (83)	34 (83)	0.981
Rekonstruktion der Leberarterie <sup>2</sup>	1 (1)	0 (0)	1 (4)	0.128
Präoperative biliäre Dekompression <sup>2</sup>				0.840
Ja	121 (95)	82 (94)	39 (95)	
Nein	7 (5)	5 (6)	2 (5)	
Präoperative Cholangitis <sup>2</sup>				0.702
Ja	78 (61)	54 (69)	33 (66)	
Nein	50 (39)	24 (31)	17 (34)	
Carbohydrat Antigen 19-9 (kU/l) <sup>1</sup>	95 (1 - 28210)	52 (1 - 10633)	190 (1 - 28210)	0.011
Carbohydrat Antigen 19-9 > 100 kU/l <sup>2</sup>				0.037
Ja	22 (41)	13 (33)	9 (64)	
Nein	32 (60)	27 (68)	5 (36)	
Intensivstationsaufenthalt (Tage) <sup>1</sup>	6.5 (1 - 123)	5 (1 - 70)	24 (4 - 123)	< 0.001
Krankenhausaufenthalt (Tage) <sup>1</sup>	31 (3 - 185)	31 (10 - 148)	31 (3 - 185)	0.445

1 Darstellung in Median und Spannweite, 2 Darstellung als Anzahl und Prozent (%)

#### **4.6.1 Patient\*innenmerkmale und Histologie**

Auffällig signifikante Unterschiede der Gruppen FTR und Rescue mit Major Komplikationen nach Rechtsresektion fanden sich auch in diesem Vergleich in Bezug auf das Alter (p - Wert 0,006) und im Speziellen auf das Alter über 65 Jahre (p - Wert 0,009) (Tabelle 10). Dreizehn Patient\*innen (34 %) aus der FTR Gruppe zeigten einen positiven Lymphknoten, dagegen war dies bei 39 (46 %) der Patient\*innen aus der Rescue Gruppe der Fall (p - Wert = 0,041), (Tabelle 10).

#### **4.6.2 CA 19-9 und Aufenthalt auf der Intensivstation**

Beide Gruppen unterschieden sich signifikant sowohl in der Höhe des erhobenen Tumormarkers CA 19-9 (p - Wert 0,037) als auch in der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes (p - Wert < 0,001). Während 9 Patient\*innen (64 %) der FTR Gruppe ein erhöhtes CA 19-9 > 100 kU/l ausmachte, waren dies im Unterschied dazu 13 Patient\*innen (33 %) aus der Rescue Gruppe (Tabelle 10). Im Median verbrachten die Patient\*innen der FTR Gruppe 24 Tage auf der Intensivstation, die Patient\*innen der R Gruppe 5 Tage (Tabelle 10).

### **4.7 Zusammenhang zwischen unabhängigen Faktoren und Outcome**

#### **4.7.1 Unabhängige Faktoren für das Auftreten von Major Komplikationen und FTR**

Alle in Tabelle 8 beschriebenen Variablen mit einem Unterschied (p - Wert < 0,2) zwischen den Gruppen Major und Minor Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC wurden mithilfe einer multivariaten Regressionsanalyse verarbeitet, um unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Major Komplikationen zu bestimmen. Diesbezüglich fanden sich keine signifikanten unabhängigen Risikofaktoren, die das Auftreten von Major Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC erklären würden. Die Ergebnisse sind der Tabelle 11 zu entnehmen.

**Tabelle 11: Multivariate logistische Regressionsanalyse der unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten von Major Komplikationen**

<b>Alle Patient*innen mit Major Komplikationen (n = 186)</b>		
<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>P - Wert</b>
Zeit von der Diagnose bis zur Resektion (> 60 Tage)	2.087 (0.826 - 5.270)	0.120
Bismuth Stadium (III und IV)	2.082 (0.776 - 5.589)	0.145
Resektionsseite (rechts)	1.674 (0.928 - 3.019)	0.087
Vorbestehende Lebererkrankung	0.682 (0.358 - 1.298)	0.244
Präoperative Chemotherapie	3.092 (0.351 - 27.232)	0.309

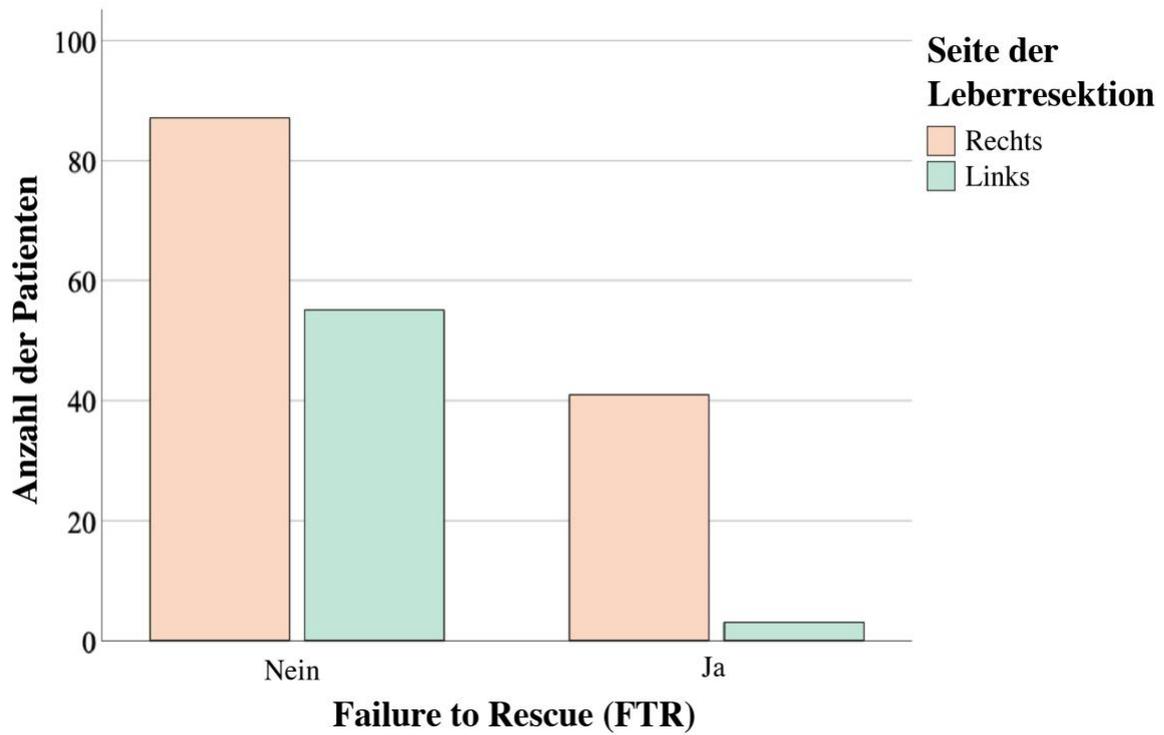
Um herauszufinden, welche unabhängigen Faktoren für das Auftreten von FTR verantwortlich sind, wurde ebenfalls eine multivariate Regressionsanalyse mit allen Parametern aus der Tabelle 9 durchgeführt, die sich zwischen der Rescue und der FTR Gruppe mit einem p - Wert von < 0,2 unterschieden. Die Ergebnisse hierzu finden sich in der Tabelle 12 sowie in den Abbildungen 7 und 8.

Als unabhängige, patient\*innenbezogene und operationsbedingte Risikofaktoren für das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie beim PHC zeigten sich das Alter > 65 Jahre (p - Wert 0,046) und die rechtsseitige Leberresektion (p - Wert 0,011). Sowohl der Tumormarker CA 19-9 als auch die präoperative Chemotherapie stellten sich als nicht signifikant heraus (Tabelle 12).

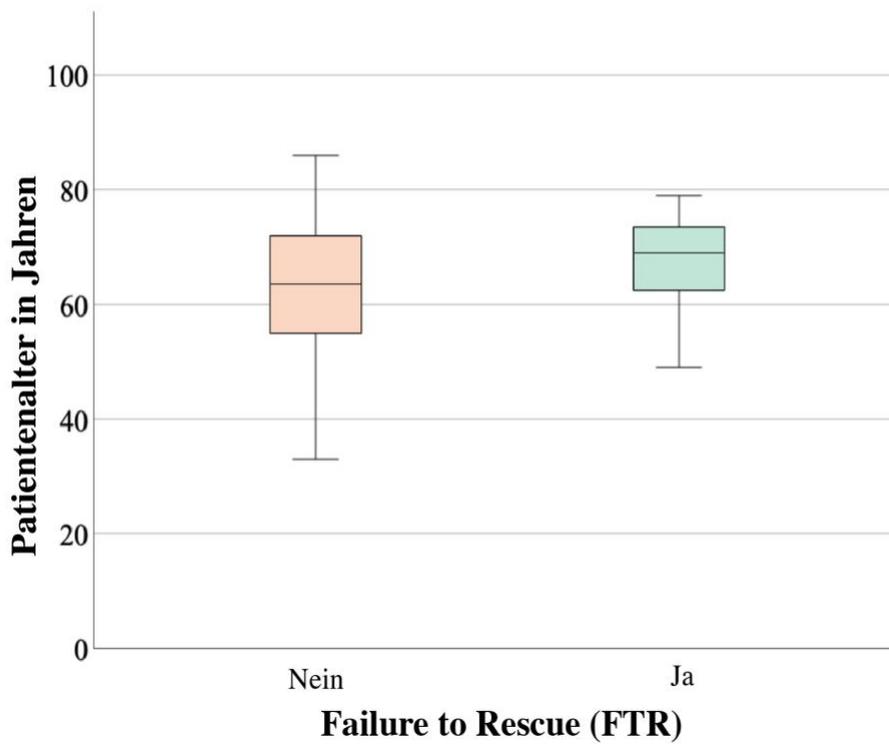
**Tabelle 12: Multivariate logistische Regressionsanalyse der unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten von FTR**

<b>Alle Patient*innen mit Major Komplikationen (n = 186)</b>		
<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>P - Wert</b>
Alter > 65 Jahre	4.001 (1.025 - 15.615)	0.046
Carbohydrat Antigen 19-9 (> 100 U/ml)	3.362 (0.905 - 12.495)	0.070
Resektionsseite (rechts)	17.040 (1.926 - 150.782)	0.011
Präoperative Chemotherapie	9.923 (0.765 - 128.656)	0.079

**Abbildung 7: Einfluss der Resektionsseite auf FTR nach Major Hepatektomie beim PHC**



**Abbildung 8: Einfluss des Alters > 65 Jahre auf FTR nach Major Hepatektomie beim PHC**



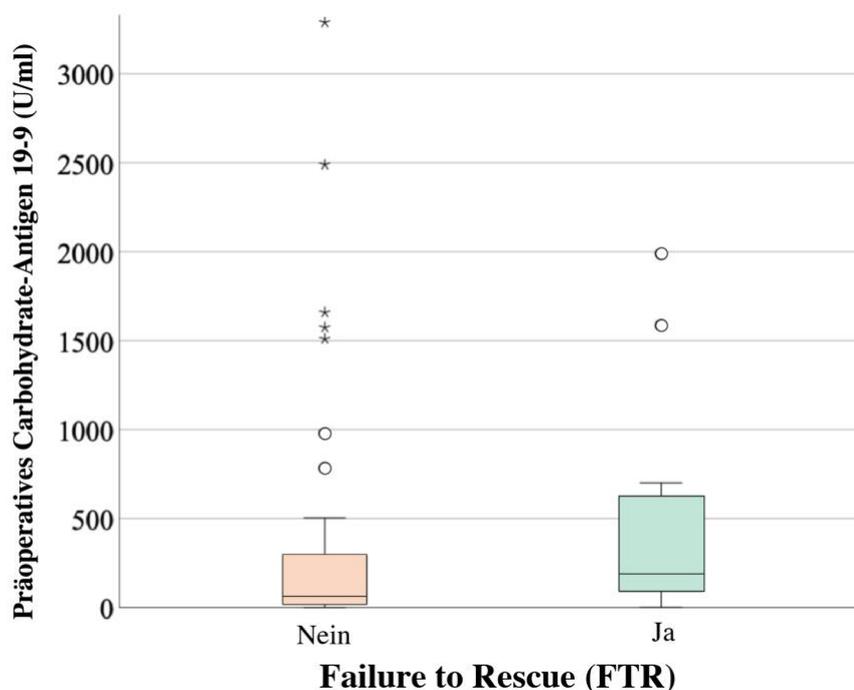
#### 4.7.2 Unabhängige Faktoren für das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie rechts beim PHC

Da das Auftreten von FTR hauptsächlich nach Major Hepatektomie rechts zu verzeichnen war, wurde diese Gruppe (Dindo-Clavien Grad V) separat analysiert. Um für diese Gruppe unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von FTR zu identifizieren, wurden alle prä-operativen Faktoren mit einem p - Wert < 0,2 aus der Tabelle 10 in eine weitere multivariate, logistische Regressionsanalyse aufgenommen. Hier zeigten sich das Alter > 65 (p - Wert 0,027) sowie das CA 19-9 > 100 kU/l (p - Wert 0,033) als statistisch signifikant und somit als patient\*innenbezogene und unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie rechts. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 13 und Abbildung 9.

**Tabelle 13: Multivariate logistische Regressionsanalyse der unabhängigen Risikofaktoren für FTR nach Major Hepatektomie rechts beim PHC**

Alle Patient*innen mit Major Komplikationen nach Major Hepatektomie rechts (n = 128, Rescue n = 87, FTR n = 41)		
Variable	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	P - Wert
Alter > 65 Jahre	4.976 (1.203 - 20.585)	0.027
Carbohydrat Antigen 19-9 (> 100 U/ml)	4.505 (1.130 - 17.966)	0.033

**Abbildung 9: Einfluss des Tumormarkers CA 19-9 auf FTR nach Major Hepatektomie rechts beim PHC**



#### 4.8 Einfluss der Portalvenenresektion auf das Auftreten von Major Komplikationen und FTR

Mit dem Hintergrund, dass Hepatektomien rechts häufig in Kombination mit einer Portalvenenresektion einhergehen und um den Zusammenhang zwischen der Resektion der Portalvene und dem Vorkommen von FTR zu überprüfen und diesen Kausaleffekt zu schätzen, wurde eine Propensity Score Matching Analyse der Major Komplikationen Kohorte durchgeführt. Die Patient\*innen wurden nach Pfortaderresektion bzw. keine Pfortaderresektion unterteilt und anhand Alter und Resektionsseite gematched. Es konnte kein signifikanter, zusätzlicher Einfluss der Portalvenenresektion auf das Auftreten von FTR festgestellt werden. Die Ergebnisse sind der Tabelle 14 zu entnehmen.

**Tabelle 14: Propensity Score Matching Kohorte**

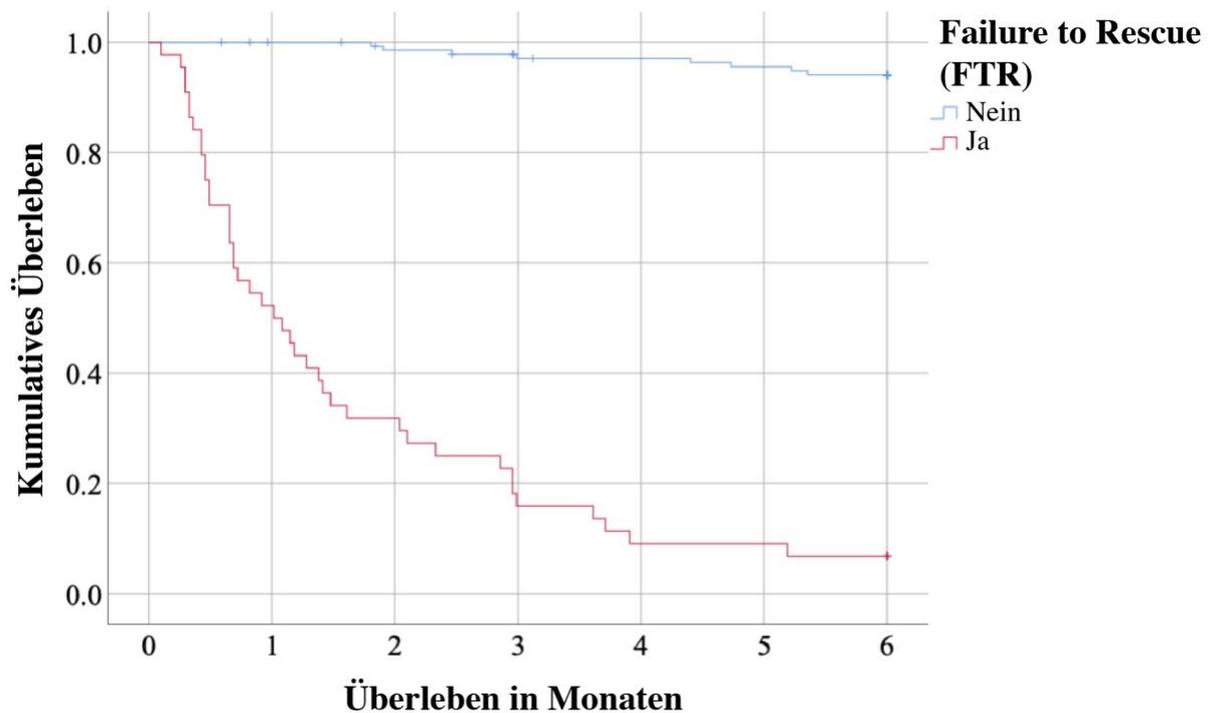
	<b>Portalvenenresektion n = 44</b>	<b>Keine Portalvenenresektion n = 44</b>	<b>P - Wert</b>
Alter <sup>1</sup>	68.5 (41 - 83)	69 (41 - 85)	0.793
Alter > 65 Jahre <sup>2</sup>			1.000
Ja	25 (57)	25 (57)	
Nein	19 (43)	19 (43)	
Geschlecht <sup>2</sup>			0.830
Männlich	24 (55)	25 (57)	
Weiblich	20 (46)	19 (43)	
ASA Klassifikation <sup>2</sup>			0.472
1	0 (0)	2 (5)	
2	26 (60)	23 (52)	
3	17 (39)	17 (39)	
4	1 (2)	2 (5)	
Resektionsseite <sup>2</sup>			1.000
Hepatektomie rechts	30 (68)	30 (68)	
Hepatektomie links	14 (32)	14 (32)	
Major Komplikationen (Dindo/Clavien $\geq$ III a)	32 (73)	32 (73)	1.000
Postoperative Mortalität (Dindo/Clavien = V)	7 (16)	7 (16)	1.000

<sup>1</sup> Darstellung in Median und Spannweite, <sup>2</sup> Darstellung als Anzahl und Prozent (%)

#### 4.9 Überlebensanalyse der FTR Kohorte

Betrachtet man das Überleben von Patient\*innen mit Major Komplikationen bzw. FTR nach Major Hepatektomie beim PHC, so liegt das mediane Überleben aller Patient\*innen bei einem Monat. In der Folge flacht die Überlebenskurve zunehmend ab, sodass der größte Teil der Mortalität auf den ersten postoperativen Monat fällt. Die Ergebnisse sind der Abbildung 10 zu entnehmen.

Abbildung 10: Überlebensanalyse der Rescue und der FTR Gruppe



## 5 DISKUSSION

### 5.1 Resümee der Ergebnisse

Grundsätzlich gehört das PHC heutzutage immer noch zu einer Tumorentität mit einer schlechten Prognose. Die Major Hepatektomie mit Resektion der extrahepatischen Gallenwege ist bisher der einzig potentiell kurative Therapieansatz. Auch wenn durch die Ausweitung der chirurgischen Interventionen und die bessere präoperative Vorbereitung der Patient\*innen eine Verbesserung im Langzeitüberleben erreicht werden konnte, besteht weiterhin eine hohe postoperative Morbidität und Mortalität. Ob und warum Patient\*innen nach einer Major Hepatektomie bei einem PHC ein FTR entwickeln und somit Gefahr laufen zu versterben, blieb bisher wenig beleuchtet.

Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war demnach die Identifizierung unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten von „Failure to Rescue“ (FTR) nach Major-Leberresektion beim PHC. Zusammenfassend entwickelten 186 Patient\*innen der Gesamtkohorte (= 287) Major Komplikationen (Grad III a – V), davon fanden sich 44 Patient\*innen in der FTR Gruppe (Grad V) wieder. Als unabhängige Faktoren hierfür konnten das Alter > 65 und die rechtsseitige Hemihepatektomie ausgemacht werden. Die Rechtsresektion stellte dabei mit einer OR von 17.040 (KI: 1.926 – 150.782) und einem p-Wert von 0,011 den stärksten unabhängigen Risikofaktor für das postoperative Auftreten von FTR dar. Auch das Alter > 65 entsprach mit einer OR von 4.001 (KI: 1.025 – 15.615) sowie einem p-Wert von 0,046 dem Kriterium eines unabhängigen Risikofaktors für ein FTR.

Bei alleiniger Betrachtung aller Patient\*innen, welche eine rechtsseitige Hemihepatektomie erhielten, zeigten sich ein erhöhter CA 19-9 Wert [OR von 4.505 (KI: 1.130 – 17.966), p-Wert 0,033] sowie auch das Alter > 65 [OR 4.976 (KI: 1.203 – 20.585), p-Wert 0,027] als unabhängige Risikofaktoren für das postoperative Auftreten von FTR.

Die Pfortaderresektion wird an der Charité Universitätsmedizin Berlin im Rahmen von Rechtsresektionen (hiläre En-bloc Resektionen) routinemäßig durchgeführt. Daher ist die Pfortaderresektion sehr eng mit der Rechtsresektion vergesellschaftet und überproportional in der Gruppe der Rechtsresektionen vertreten. Um die Pfortaderresektion als mögliche Störgröße herauszurechnen, wurde ein Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt. Die PSM Analyse

zeigte, dass die Portalvenenresektion bezogen auf das Gesamtergebnis keinen unabhängigen Risikofaktor bezüglich des postoperativen Auftretens von FTR darstellt.

## **5.2 FTR und Definitionsmerkmale**

Patient\*innen mit einem PHC, welche eine Major-Leberresektion erhalten, sind alleine schon aufgrund der ausgesprochen hohen perioperativen Morbidität und Mortalität nicht mit Patient\*innen mit anderen Tumorentitäten zu vergleichen. Da dies die erste Untersuchung zum FTR bei diesen Patient\*innen ist und grundsätzlich unterschiedliche Begriffsdefinitionen zum FTR existieren, sollte zunächst eine systematische Literaturrecherche erfolgen. Betrachtet man die Begrifflichkeit „Failure to Rescue“ in der Literatur zu hepatobiliärer Chirurgie, fallen sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede in der Definition dieses Ausdrucks auf [141–143,146,163,164]. In den genannten Studien gab es keine einheitliche Verwendung des Begriffes [7,147–150,162,163]. Die Unterschiede lagen zumeist im zeitlichen Auftreten von FTR nach chirurgischen Eingriffen (In-Haus -, 30 -, 90 -Tagesmortalität), in der Anzahl der schweren Komplikationen (mind. 1, mind. 2 oder mehr) und deren genauen Ausprägungen. Deshalb ist ein einheitliches Verständnis hierfür notwendig, um künftig das Auftreten von Major Komplikationen und somit einem FTR entgegenzuwirken. Zwei Studien definierten das Auftreten von FTR innerhalb von 30 Tagen [7,162] und weitere 2 Studien definierten das Auftreten von FTR innerhalb von 90 Tagen postoperativ [147,149]. Auch die In-Haus-Mortalität wurde von einigen Studien als Definition für das postoperative FTR herangezogen [148,150,163]. Fast alle Studien bezogen sich bei den schwerwiegenden Komplikationen auf die Dindo-Clavien Klassifikation > Grad III. Spoveralto et al. definierten Major Komplikationen ohne die Einteilung nach der Dindo-Clavien Klassifikation [163]. In Zusammenschau aller ausgewählten Studien wurden deshalb für die vorliegende Arbeit die 90-Tages-Mortalität sowie postoperative Major Komplikationen > Grad III als Kriterien für das postoperative Auftreten von FTR identifiziert.

## **5.3 Gründe für das Auftreten von FTR nach leberchirurgischen Eingriffen**

Die Literaturrecherche zum Thema FTR ergab mehrere Studien, die sich mit dem Auftreten von FTR nach hepatobiliären Eingriffen beschäftigten. Um Vergleiche zum Auftreten von FTR nach leberchirurgischen Eingriffen ziehen zu können, wurden Studien, die das Auftreten von FTR nach Hemihepatektomie bei anderen Tumorentitäten (iCC, dCC, HCC, Lebermetastasen) untersuchten, mit in die Analyse aufgenommen [7,147–150,162,163]. Einige Studien untersuchten die Häufigkeit und das zeitliche Auftreten von FTR nach pankreas-chirurgischen Interventionen

[143,153,164,165] – diese waren aufgrund der operationsbedingten Unterschiede wie der teilweisen oder kompletten Resektion des Pankreas nicht eindeutig mit einer Major Hepatektomie bei PHC und dem daraus eventuell resultierenden FTR vergleichbar. Andere Studien hielten sich sehr allgemein in Bezug auf die genaue Tumorentität und sprachen von Patient\*innen mit malignen Erkrankungen der Leber [7,147,150], die mit einer (erweiterten) Hemihepatektomie therapiert wurden. Dies, und der Umstand, dass nicht in allen Studien zwischen einer erweiterten Hemihepatektomie, einer Trisektorektomie oder Segmentektomie unterschieden wurde [147,150,162], erschweren eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ebenfalls.

Ein wichtiger zu diskutierender Aspekt ist das Ergebnis einiger Studien zum Auftreten von FTR nach hepatobiliären Eingriffen bezüglich der Größe und der Erfahrung des behandelnden Zentrums [147–150,163]. Hier scheint die individuelle Expertise und die Häufigkeit, mit der Major Hepatektomien durchgeführt werden, ein entscheidender patient\*innenunabhängiger Risikofaktor zu sein. Dies korrelierte laut Chen et al. ebenfalls stark mit dem Pflegeschlüssel [147]. Interessanterweise ergab die Studie von Ardito et al. [149], dass Komorbiditäten wie Leberzirrhose und die Komplexität der Operationsmethode zwar einen Einfluss auf das Auftreten von Major Komplikationen hat, jedoch nicht mit dem Auftreten von FTR korreliert. Dies lässt sich möglicherweise auf die Tatsache zurückführen, dass in dieser Studie ausschließlich Patient\*innen mit einem HCC als Grunderkrankung analysiert wurden. Der einzige unabhängige Risikofaktor fand sich auch hier in der Größe des Zentrums – je erfahrener das Zentrum, desto geringer das Auftreten von FTR [149].

Die Studie von Elfrink et al. [162] ergab ein höheres Alter der Patient\*innen sowie ausgedehnte Operationsmethoden als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von FTR nach leberchirurgischen Eingriffen. Allerdings erhebt die Studie weitere Einflussgrößen wie den ASA Score > 3 und eine präoperativ gesicherte Leberzirrhose, die das Auftreten von FTR begünstigen. Außerdem wird kein Zusammenhang zwischen der Größe des Zentrums und den durchgeführten Operationen gefunden [162].

Wiggers et al. konnten die postoperative Mortalität von Patient\*innen nach Major Hemihepatektomie beim PHC durch unabhängige Faktoren wie Alter, präoperativ vorliegende Cholangitis, einem FLR < 30 %, Portalvenenrekonstruktion und einem FLR < 50 % bei inkompletter FLR Drainage erklären [4]. Zusammenfassend wurden die Patient\*innen in der Studie von Wiggers et al. in ein niedriges, mittleres und hohes Risikoprofil für das Auftreten

postoperativer Mortalität eingeteilt - modifizierbare Risiken waren hier das FLR Volumen, die präoperative Cholangitis und die präoperative Drainage.

In der hier vorliegenden Studie wurden die Rechtsresektion, das Alter und die Höhe des Tumormarkers CA 19-9 als unabhängige Risikofaktoren identifiziert, die in den folgenden Punkten noch weiter diskutiert werden.

#### **5.4 Einfluss der Resektionsseite**

Die Radikalität des operativen Verfahrens inklusive der Auswahl der Resektionsseite sind von großer Bedeutung für die postoperative Morbidität und Mortalität. Die Auswahl der zu resezierenden Leberseite hängt unter anderem von der Größe, der Lokalisation und der Gefäßinfiltration des Tumors sowie von technisch möglichen biliären Rekonstruktionen ab [125,166].

Nach Ratti et al. konnte eine höhere Morbidität nach Rechtsresektionen festgestellt werden [125]. Auch in unserem Zentrum lässt sich die im Vergleich hohe Komplikationsrate mit einer erhöhten Anzahl an rechtsseitigen Trisektorektomien in hilärer En-bloc in no-touch Technik erklären, da diese Prozeduren häufig infolge des geringen FLR mit einem höheren Risiko für postoperative Morbidität und Mortalität einhergehen [166].

Laut der Metaanalyse von Wu et al., hat die Wahl der Resektionsseite bei Patient\*innen mit PHC bezüglich des allgemeinen Langzeit-Überlebens keinen Einfluss, allerdings gibt es Unterschiede in Bezug auf die postoperative Morbidität und Mortalität [167]. Demnach hatten Patient\*innen mit einer rechtsseitigen Hemihepatektomie ein höheres Risiko für postoperative Major Komplikationen, wohingegen die linksseitige Hemihepatektomie mit geringerer Morbidität und Mortalität einhergeht. Allerdings sind Linksresektionen aufgrund der anatomisch meist ungünstigen Lage des Tumors komplizierter in der chirurgischen Durchführung und gehen mit einer höheren Anzahl an R1 Resektionen einher [55,168]. Auch die Nähe der rechten Leberarterie zum proximalen dorsalen Anteil des DHC gilt dabei als erschwerender Faktor bei der Linksresektion [55].

Laut Govil et al. geht die linksseitige Hemihepatektomie aufgrund eines verringerten perioperativen Blutverlustes und einem größeren FLR mit einer reduzierten postoperativen Morbidität einher. Deshalb ist diese vor allem bei multimorbiden Patient\*innen von Vorteil, sofern es die Lage des Tumors zulässt [169]. Dies deckt sich auch mit einer Analyse aus unserem Zentrum von Benzing et al. [103].

#### **5.4.1 Postoperatives Leberversagen und Rechtsresektion**

Zu beachten gilt weiterhin, dass das FLR bei der Rechtsresektion deutlich geringer ausfällt als bei der Linksresektion, was die Morbidität in Form eines postoperativen Leberversagen fördern kann – dieses ist wiederum mit einer erhöhten postoperativen Mortalität vergesellschaftet [170]. Dies könnte mit ein Grund dafür sein, wieso in der vorliegenden Studie die rechtsseitige Major Hepatektomie als stärkster unabhängiger Risikofaktor für das postoperative Auftreten von FTR identifiziert werden konnte. Hier ist nochmals anzumerken, dass sich Morbidität und Mortalität und somit auch das FTR bis zu einem gewissen Grad gegenseitig bedingen und somit indirekt miteinander vergesellschaftet sind, wobei sich der Begriff der Mortalität auf die allgemeine Letalität nach leberchirurgischen Eingriffen und nicht auf die Letalität bei gleichzeitig vorliegenden schwerwiegenden Komplikationen nach leberchirurgischen Interventionen bezieht (vgl. Kapitel 2 – Einleitung, Absatz 1 und Kapitel 2.9). FTR beschreibt hier also den Teil der Patient\*innen, welche mit Major Komplikationen (z.B. mit einem postoperativen Leberversagen) trotz aller Bemühungen nicht gerettet werden konnten und verstarben.

Grundsätzlich ist es also naheliegend, dass der Hauptgrund für ein postoperatives Auftreten von FTR nach rechtsseitiger Major Hemihepatektomie sehr wahrscheinlich auch im postoperativen Leberversagen begründet liegt. Da die Heilungskapazitäten bei Patient\*innen mit einem postoperativen Leberversagen aufgrund von Sepsis oder Reperfusionsschäden eher eingeschränkt sind [171,172], könnte dies ein Auftreten von FTR besonders nach Rechtsresektionen begünstigen. Auch wenn das FLR eigentlich ausreichen müsste dies zu verhindern, kann es laut Hirano et al. in Kombinationen mit anderen Komplikationen wie z.B. einem teilweisen Verschluss der Leberarterie, trotzdem zu einem postoperativen Leberversagen kommen [173].

Außerdem ist das Risiko für das Auftreten von postoperativem Leberversagen generell höher bei leberchirurgischen Eingriffen aufgrund eines PHC, als dies beispielsweise bei Leberresektionen aufgrund von Lebermetastasen der Fall ist [174]. Desweiteren haben die meisten Patient\*innen mit einem PHC bereits vor der Operation durch die eingeschränkte Leberfunktion aufgrund gestauter Gallengänge oder einer Cholangitis ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen [175].

## **5.5 Einfluss der Portalvenenresektion**

Da ein großer Anteil der Patient\*innen mit rechtsseitiger Hemihepatektomie gleichzeitig auch eine Portalvenenresektion (PVR) erhielt, wurde in der vorliegenden Arbeit auch der Einfluss der PVR auf die Ergebnisse bezüglich des Auftretens von Major Komplikationen, respektive FTR untersucht. Generell wird die PVR in diesem Kontext weiterhin kontrovers diskutiert, da einige Autoren bei diesem Eingriff eine erhöhte Mortalität sowie ein erhöhtes Risiko einer Portalvenenthrombose fanden [39,176,177]. An unserem Zentrum gehört die Portalvenenresektion aus onkologischen Gründen zum Standard einer Trisektorektomie rechts [1].

Nach Durchführen einer Propensity Score Matching (PSM) Analyse der vorliegenden Patient\*innendaten, konnte kein Zusammenhang zwischen einer PVR und dem Auftreten von Major Komplikationen oder FTR festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der bizenrischen Studie aus Berlin und Amsterdam, bei welcher die standardmäßige PVR mit Vergleich zur individuellen PVR nach PSM nicht mit einem erhöhten Mortalitäts – oder Morbiditätsrisiko einhergeht [178].

## **5.6 Präoperativ erhöhte CA 19-9 Serumwerte und Alter der Patient\*innen**

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich der unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie besser einordnen zu können, wurden mehrere multivariate Analysen durchgeführt. Da ein großer Anteil an FTR nach rechtsseitiger Major Hepatektomie auftrat, wurde die Analyse unter Ausschluss aller linksseitigen Resektionen weitergeführt. Auch hier ergaben sich die unabhängigen Faktoren wie das Alter der Patient\*innen (p-Wert = 0,027) und präoperativ erhöhte CA 19-9 Werte (p-Wert = 0,033). Beide Faktoren werden hier gemeinsam aufgeführt und diskutiert, da sie einen Hinweis für die Gebrechlichkeit (engl.: frailty) der Patient\*innen darstellen könnten. Dies ist darin begründet, dass ein hoher Tumormarker als Indiz für eine fortgeschrittene, konsumierende Tumorerkrankung angesehen

werden kann [179]. Mit zunehmendem Alter kann zudem der gesundheitliche Allgemeinzustand der Patient\*innen durch chronische Unterernährung, Verlust an Muskelmasse und verminderte Fitness beeinträchtigt sein, die eine chirurgische Intervention erschweren [180] (siehe Punkt 5.7).

Bisher galten erhöhte präoperative CA 19-9 Werte nur im Zusammenhang mit onkologischen Langzeitergebnissen als relevant und wurden bisher nicht im Kontext postoperativer Mortalität bei PHC untersucht [44,179,181]. Wang et al. stellten fest, dass Patient\*innen mit resektablen Befunden und erhöhten prä – sowie postoperativen Tumormarkern ein geringeres Langzeitüberleben und ein vermehrtes Auftreten von frühen Rezidiven zeigten [179]. Der cut-off Wert mit dem stärksten prädiktiven Wert lag in dieser Studie bei 150 U/ml postoperativ und konnte als unabhängiger Faktor für ein vermindertes Langzeitüberleben identifiziert werden. Außerdem korrelierten erhöhte Serumwerte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen und einer Gefäßinvasion [179].

Zu diskutieren ist außerdem, dass der Tumormarker CA 19-9 auch bei einer bestehenden Cholestase oder Cholangitis erhöht sein kann [182]. Da viele Patient\*innen mit einem PHC gleichzeitig oft unter einer Cholestase oder Cholangitis leiden, bleibt zu hinterfragen, inwiefern die Höhe des Tumormarkers in diesen Fällen aussagekräftig ist. Andererseits wurde in der vorliegenden Arbeit kein Anhalt für einen Zusammenhang zwischen präoperativ erhöhten Bilirubinwerten und dem Auftreten von FTR gefunden, für das CA 19-9 hingegen schon. Auch Wu et al. kommen zu dem Schluss, dass sie keine Korrelation zwischen einer Hyperbilirubinämie und dem Anstieg von CA 19-9 feststellen konnten [179]. Kondo et al. geben diesbezüglich zu bedenken, dass so gut wie alle Patient\*innen mit Hyperbilirubinämie präoperativ mit einer biliären Drainage versorgt werden und somit direkt vor der Operation auch keinen erhöhten Bilirubin-Wert mehr zeigen würden [44].

Einen anderen Ansatz bezüglich Tumormarker und CCA fanden die Autoren der Studie von Loosen et al. – interessanterweise wurde in dieser Studie das CEA als unabhängiger prognostischer Faktor bezüglich des Langzeitüberlebens der Patient\*innen gefunden, nicht aber das CA 19-9 [181]. So kommt es anscheinend auch auf die genauen Vorerkrankungen der Patient\*innen an - bei einer gleichzeitig vorbestehenden PSC ist der Tumormarker CA 19-9 dem CEA hingegen überlegen [181].

Weiterhin zu beachten gilt, dass einige Studien in diesem Kontext [44,181] keine genaue Differenzierung zwischen einem PHC und den verwandten Entitäten iCC oder dCC vornahmen, sondern sich die Ergebnisse aufgrund geringer PHC-Fallzahlen auf alle Formen des CCA konzentrieren.

Auch das höhere Alter der Patient\*innen stellt laut Wiggers et al. einen Faktor für die postoperative Mortalität dar [4]. Im Unterschied dazu ergaben die Studien von Akashi et al. und Yeh et al., dass eine Operation bei älteren Patient\*innen mit PHC relativ sicher durchgeführt werden kann. Yeh et al. beziehen sich hierbei auf das Langzeitüberleben von Patient\*innen mit iCC und beschreiben, dass jüngere Patient\*innen sogar eine schlechtere Prognose als ältere Patient\*innen haben [183]. Dies mag der Tatsache geschuldet sein, dass in dieser Studie vornehmlich ältere Patient\*innen postoperativ eine Chemo – oder Radiotherapie erhielten [183]. Auch könnten die vermehrt bei jüngeren Patient\*innen vorzufindenden fortgeschrittenen Tumorstadien für diese Ergebnisse verantwortlich sein [183].

Akashi et al. berichten, dass sich Leberresektionen bei älteren PHC-Patient\*innen mit niedrigen Mortalitätsraten durchführen lassen und mit einem ähnlichen Langzeitüberleben einhergehen wie es jüngere Patient\*innen bei gleicher Therapie zeigen [184]. Im Unterschied zu der hier vorliegenden Analyse, erhielten in der Studie von Akashi et al. ältere Patient\*innen weniger häufig eine Major Hepatektomie (mit vaskulärer Resektion) oder wurden aufgrund von anderen Komorbiditäten als nicht resektabel eingestuft, was den Unterschied in den Ergebnissen erklären könnte. Nach Olthof et al. ist die Major Hepatektomie beim PHC in älteren Patient\*innen weiterhin mit Vorsicht durchzuführen, da sie im Vergleich zu jüngeren Patient\*innen mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [185]. Dieser Unterschied könnte laut Olthof et al. in den generellen Mortalitätsunterschieden zwischen westlichen und östlichen Zentren begründet liegen (siehe Punkt 5.8). Sowohl die Studie von Olthof et al. als auch die Studie von Wiggers et al. beschreiben eine erhöhte Mortalität nach Major Hepatektomie beim PHC in älteren Patient\*innen. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte das Alter > 65 Jahre als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von FTR identifiziert werden. Das Alter an sich kann wiederum zur Gebrechlichkeit der Patient\*innen beitragen, die ihrerseits ebenso das Risiko für ein FTR erhöhen könnte und im Folgenden weiter diskutiert wird.

## 5.7 Präoperative Vorbereitung bei Patient\*innen mit geriatrischem Syndrom

Sowohl erhöhte Tumormarker wie das CA 19-9 als auch das hohe Alter der Patient\*innen können im Zusammenhang mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium gewertet werden, aber auch ein Indiz für ein voranschreitendes geriatrischen Syndrom bzw. Gebrechlichkeit (engl.: frailty) darstellen [186]. Der Begriff „frailty“ beschreibt die erhöhte Anfälligkeit älterer Patient\*innen gegenüber exogenen und endogenen Stressoren, entsteht durch normale Prozesse der Alterung und ist vor allem durch allgemeine Schwäche und Sarkopenie gekennzeichnet [186]. Das Konzept dieser Begrifflichkeit geht aber über die rein physische Definition hinaus und betrifft auch das psychische Empfinden und soziale Gefüge der Patient\*innen [187]. Frailty ist mittlerweile auch ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von postoperativer Morbidität und Mortalität und wird anhand von geriatrischen Fragebögen wie der FRAIL Vorsorge ermittelt – dazu gehören Fragen zu Fatigue, der allgemeinen Fitness (wie die Fähigkeit Treppen zu steigen und auf der Ebene zu gehen) sowie Komorbiditäten und Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten [188–190].

Neben einer gründlichen präoperativen Aufarbeitung der Krankengeschichte der Patient\*innen und der präoperativen Blutuntersuchungen ist laut Coelen et al. demnach auch das Erheben der Muskelmasse der Patient\*innen via Computertomografie (CT) ein hilfreicher Parameter für die Gebrechlichkeit, da diese einen prognostischen Aussagewert bezüglich des Auftretens postoperativer Komplikationen nach Major Hepatektomie beim PHC haben [191]. Die Autoren beschrieben eine Assoziation von geringer Skelettmuskelmasse mit dem postoperativen Auftreten von Leberversagen und Sepsis sowie einen Zusammenhang mit der 90-Tages Mortalität und dem Langezeitüberleben. Desweiteren ergab die Studie von Coelen et al., dass das postoperative Ergebnis nach Leberresektion beim PHC in gleichem Maße von geringer Skelettmuskelmasse beeinflusst wird, wie auch vom Lymphknotenstatus, den Resektionsrändern und der Tumordifferenzierung.

Nach Walcott-Sapp et al. ist neben dem Fitnesslevel auch der Ernährungsstatus der zu operierenden Patient\*innen ein wichtiger Prädiktor für das postoperative Auftreten von Komplikationen nach Major-Leberresektion [192]. Auch wenn in der hier vorliegenden Studie keine Untersuchungen bezüglich des präoperativen Ernährungsstatus oder der Sarkopenie-Diagnostik vorgenommen wurden, könnten diese Faktoren einen erheblichen Einfluss auf das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie beim PHC aufweisen. Es liegt nahe, dass demnach die physische Kondition von Patient\*innen mit schlechtem Ernährungsstatus und einem starken

Verlust an Muskelmasse sowie einem hohen Frailty Index präoperativ verbessert werden sollte, um postoperative Komplikationen zu vermeiden und eine Genesung zu beschleunigen. Dies könnte außerdem helfen, die allgemeine Gebrechlichkeit älterer Patient\*innen zu verbessern [192]. Laut Richter et al. kann auch eine frühe enterale Ernährung zu einer Reduktion postoperativer Komplikationen beitragen [193]. Allerdings bedarf es laut der Autoren aufgrund geringer Fallzahlen bzw. fehlender Ernährungsprotokolle weiterer prospektiver, randomisierter und kontrollierter Studien um diesen Sachverhalt abschließend zu klären.

## **5.8 Unterschiede in den Mortalitätsraten zwischen östlichen und westlichen Zentren**

Vergleicht man die Ergebnisse bezüglich Major Komplikationen und Mortalität nach Major Hepatektomien beim PHC aus westlichen und östlichen Zentren, fällt ein Unterschied zwischen den Mortalitätsraten auf [127]. Die perioperative Mortalität wird laut Olthof et al. mit 13 % für westliche und 7 % für östliche Zentren angegeben – allerdings war unter Berücksichtigung des Propensity Score Matchings die perioperative Mortalität in etwa ähnlich (7 % und 9 %) [127].

Dies liegt zum einen in den Unterschieden der Charakteristika der Patient\*innen (erhöhter BMI oder ASA Score in westlichen Ländern) begründet und ist zum anderen auf die Auswahl chirurgischer Interventionen zurückzuführen [5].

So werden beispielsweise die Indikationen für eine präoperative Drainage in den verschiedenen Ländern unterschiedlich gehandhabt – im asiatischen Raum wird häufiger mit nasobiliären Drainagen gearbeitet als an westlichen Zentren [89]. Ebenfalls fällt die Entscheidung für oder gegen eine Dekompression via perkutanen oder endoskopischen Drainagen unterschiedlich aus [194]. Auch die PVE wird häufiger in Asien durchgeführt [127]. Laut Franken et al. ist die niedrigere postoperative Mortalität auch durch einen längeren Krankenhausaufenthalt in östlichen Zentren begründet [5]. Die Analyse von Olthoff et al. beschreibt, dass sich die Anzahl der Patient\*innen, welche mit einer biliären Drainage versorgt werden, kaum unterscheidet (88 % östlich und 81 % westlich), obwohl in östlichen Kompetenzzentren weniger Patient\*innen (73 % im Vergleich zu 50 %) einen präoperativen Ikterus aufweisen [127].

Desweiteren konnte ein vermehrtes postoperatives Vorkommen biliärer Leckagen (Grad B oder C) an westlichen Zentren beobachtet werden. Dies könnte daran liegen, dass dort in aller Regel nur die biliodigestiven Anastomosen mittels Gallengangsdrainage geschient werden, die bereits präoperativ mit einer dauerhaften PTBD versorgt waren [127]. Im Unterschied hierzu werden an

östlichen Zentren der Großteil aller biliären Anastomosen routinemäßig drainiert [127]. Allerdings erhöhen externe Drainagen auch das Risiko für ein postoperatives Leberversagen [175]. Laut Wiggers et al. sollten biliäre Drainagen nicht bei Patient\*innen ohne Ikterus und bei Patient\*innen mit einem FLR > 50 % durchgeführt werden, um die postoperative Mortalität zu senken [4].

Ein weiterer wichtiger Punkt im Unterschied der Mortalitäts - und Morbiditätsraten zwischen westlichen und östlichen Zentren liegt vor allem in der Inzidenz des PHC begründet [127]. Deshalb liegt die Frage nahe, ob unter diesen Umständen überhaupt ein objektiver Vergleich möglich ist. Laut der Studie von Olthof et al. konnte ein Überlebensvorteil der Patient\*innen an östlichen Zentren identifiziert werden, was gemessen an den Inzidenzen und selbst mit einer statistischen Korrektur für Alter, Tumorstadium, ASA Score und Resektionsrand darauf hinweist, dass das PHC in der westlichen Hemisphäre schlichtweg aggressiver zu sein scheint [127].

## **5.9 Ausblick: Mögliche Reduzierung von FTR Raten durch ERAS Programme**

Interventionen wie das ERAS Programm (engl. für Enhanced Recovery After Surgery) könnten künftig wegweisend sein, das Genesungspotential nach Major Hepatektomie beim PHC zu verbessern und dazu beitragen, FTR Raten zu verringern [195]. ERAS ist ein multimodaler Therapieansatz, der ursprünglich für die kolorektale Chirurgie entwickelt wurde und aktuell für verschiedene andere große chirurgische Eingriffe wie in der urologischen, orthopädischen und vaskulären Chirurgie eingesetzt wird [195]. Das ERAS Programm beinhaltet verschiedene Parameter, auf die prä -, peri -, und postoperativ geachtet werden sollte – unter anderem betrifft dies den Ernährungszustand, den Wasserhaushalt, die Schmerzmedikation, frühe postoperative Mobilisation, das Anstreben von Normothermie und Normoglykämie sowie die Antibiotika und Thromboseprophylaxe der Patient\*innen [195]. Die Metaanalyse von Hughes et al. konnte klar einen Zusammenhang zwischen einer schnellen Genesung, dem verringerten Auftreten von postoperativen Komplikationen und ERAS zeigen [196]. Allerdings gilt hier zu bedenken, dass in den meisten dieser Studien nur Patient\*innen mit normaler Leberfunktion eingeschlossen wurden. Deshalb empfehlen die Richtlinien von Melloul et al. einige Punkte des ERAS Programms teilweise auch auf die Leberchirurgie anzuwenden. Dies bezieht sich beispielsweise auf den Gebrauch von postoperativen Laxantien, den Einsatz minimal-invasiver Chirurgie, eine adäquate Volumentherapie, den schnellen postoperativen Kostenaufbau sowie die frühe Mobilisation der Patient\*innen [195]. Durch die damit verbundene Reduktion von postoperativen Komplikationen und dem verkürzten Klinikaufenthalt, ist ERAS gerade für ältere Patient\*innen eine gute Option

[197]. Auch an unserer Klinik werden aktuell Patient\*innen mit PHC und Major Hepatektomie in ERAS Programme aufgenommen. Allerdings sind in diesem Bereich weitere prospektive Studien nötig, um eine endgültige und effiziente Validierung von ERAS in der Leberchirurgie zu etablieren.

In Anbetracht einer immer älter werdenden Patient\*innengruppe rücken Programme, welche die Gebrechlichkeit und die damit einhergehenden Risikofaktoren für operative Eingriffe untersuchen, immer mehr in den Fokus der Wissenschaft. Aktuell gibt es neben ERAS weitere Programme wie die derzeit laufende PRÄP-GO Projektstudie der Charité, die den Einfluss von präoperativer Vorbereitung der Patient\*innen mittels Prähabilitationsprogrammen auf die postoperativen Ergebnisse und Rehabilitation untersucht [198].

### **5.10 Präoperative Chemotherapie**

Ein weiterer wichtiger Punkt, der das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie begünstigen könnte, ist die präoperative Chemotherapie. Obwohl die präoperative Chemotherapie in unserer multivariaten Analyse keinen eindeutig signifikanten Wert ergab ( $p$ -Wert = 0,079), gibt es Hinweise darauf, dass eine präoperative Chemotherapie das Risiko für eine Schädigung der Leber erhöhen kann [199] und somit auch das Auftreten von FTR begünstigen könnte. Die Studie von Karoui et al. untersuchte den Einfluss von präoperativer Chemotherapie und Major Hepatektomie bei Kolonkarzinom-Metastasen auf die postoperative Morbidität und Mortalität [200]. Es konnte eine deutliche Korrelation zwischen der präoperativen Chemotherapie und der Morbidität der Patient\*innen nach Major Hepatektomie gezeigt werden, allerdings wurde kein Einfluss auf die Mortalität festgestellt. Die Studie zeigte außerdem einen großen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Leberatrophie, Lebernekrose und respektive Leberversagen, welche im weiteren Verlauf letztendlich auch zu einer höheren Mortalitätsrate führen können [200].

Auch das Auftreten eines Sinusoidalen Obstruktionssyndroms (SOS), einer Chemotherapie-assoziierten Einschränkung der Leberfunktion durch Toxine [201,202], könnte einen Einfluss auf das postoperative Auftreten von FTR haben, wenn das FLR zu stark durch die Chemotherapie geschädigt wurde. Ob diese Ergebnisse auch auf die präoperative Chemotherapie bei Patient\*innen mit PHC und Major Hepatektomie anwendbar sind und ob dies einen Effekt auf das Auftreten von FTR hat, bleibt durch Studien hierzu abzuwarten.

## **5.11 Limitationen der Arbeit**

In Zusammenschau aller Ergebnisse und unter Berücksichtigung der retrospektiven Datenerhebung und des Studiendesigns ergeben sich verschiedene Limitationen für die hier vorliegende Studie. Zum einen wurden die Ergebnisse über einen Zeitraum von 15 Jahren erhoben und verarbeitet – dies könnte zu Abweichungen bezüglich der präoperativen Diagnostik oder in der chirurgischen Therapieplanung aufgrund veränderter klinik-interner Leitlinien oder neuerer Studienergebnisse geführt haben. Zum anderen war es uns aufgrund der niedrigen Inzidenz des PHC erst durch den langen Zeitraum der Datenerhebung überhaupt möglich, eine relativ große Studienpopulation zu erreichen. Kausalzusammenhänge können aufgrund des retrospektiven Studiendesigns indes nur nahegelegt, allerdings nicht abschließend bewiesen werden.

Eine weitere mögliche Limitation dieser Arbeit obliegt der Tatsache, dass nur Daten verwendet werden konnten, die eindeutig den einzelnen Patient\*innen aus den Krankenakten zuzuordnen waren. Fehlende Einzeldaten von Patient\*innen führten zum Ausschluss dieser in der Gesamtwertung, was eine Verzerrung der Ergebnisse herbeigeführt haben könnte. Zu beachten gilt außerdem, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine monozentrische Studie handelt und so einen Patient\*innen-Selektionsbias, bzw. einen Admission-Rate-Bias hervorgerufen haben könnte [203]. Auch der bereits beschriebene Unterschied in den Ergebnissen zwischen verschiedenen Zentren (sowohl geografisch als auch auf das Volumen bezogen), erschwert eine Aussage zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse [127]. Da prospektive Studien bei geringen Fallzahlen durch niedrige Inzidenzen schwierig zu erheben sind, bedarf es künftig mehr multizentrischer, prospektiver Studien zur weiteren Klärung der Sachlage bezüglich FTR nach Major Hepatektomie bei PHC.

### **5.11.1 Statistische Limitationen**

Die multivariate Analyse konnte mehrere klinische Parameter mit Assoziation zum Auftreten von FTR identifizieren. Allerdings gilt zu beachten, dass diese Parameter große Konfidenzintervalle zeigten und somit einen Hinweis auf geringere statistische Aussagekraft geben. Desweiteren konnte ein eventuell sehr relevanter Parameter, das FLR, aus technischen Gründen nicht in die statistische Auswertung mit aufgenommen werden. Bei der Variablenselektion für das multivariate Regressionsmodell gilt zu bedenken, dass mögliche unbekannte, aber dennoch relevante Variablen für das Auftreten von FTR nicht erfasst und somit auch nicht in die Analyse mit aufgenommen wurden. Auch der Propensity Score (PS) unterliegt statistischer Schwächen, da der PS nur für

tatsächlich bekannte und gemessene Störgrößen adjustieren kann, und somit nicht die gleichmäßige Verteilung unbekannter Störgrößen ermitteln kann. Dies könnte in der hier vorliegenden Arbeit zu einer leichten Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

## **5.12 Fazit und Ausblick**

Mit der vorliegenden Arbeit konnte zunächst eine Zusammenschau der bereits vorhandenen Definitionen von FTR in der Leberchirurgie erarbeitet, und eine Definition für das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie beim PHC gefunden werden. Weiterhin konnten unabhängige Risikofaktoren wie das Alter der Patient\*innen, der Tumormarker CA 19-9 und die Resektionsseite bei einer Major Hepatektomie identifiziert werden. Besonders die rechtsseitige Resektion ist hier mit einem höheren Risiko für postoperative Mortalität und FTR behaftet. Das CA 19-9 zeigte sich bezogen auf die Wahl der Resektionsseite nur bei Rechtsresektion als relevanter Risikofaktor. Im Unterschied dazu hat das Alter der Patient\*innen unabhängig der Resektionsseite Einfluss auf das postoperative Auftreten von FTR. Andere patient\*innenbezogene Faktoren wie das Vorliegen einer bestehenden Lebererkrankung, Cholestase oder Cholangitis zeigten keine Korrelation zum FTR. Interventionsabhängige Variablen wie die Portalvenenresektion zeigten ebenfalls keinen Einfluss auf das Auftreten von FTR.

Aus den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnissen ließen sich unterschiedliche Ansätze zur Optimierung postoperativer Morbidität und Mortalität sowie zur Prävention von postoperativem FTR entwickeln. Zum einen sollte in jedem Fall individuell abgewogen werden, ob es tatsächlich einer ausgedehnten Rechtsresektion bedarf, oder ob es aufgrund des Tumorwachstums, des Alters der Patient\*innen, einer eingeschränkten Leberfunktion, einem positiven Lymphknotenstatus oder niedrigem Leberrestvolumen eventuell auch möglich ist, eine schonendere Linksresektion durchzuführen [103]. Jüngere und generell fittere Patient\*innen profitieren wie von Neuhaus et al. veranschaulicht von einer hilären En-bloc Resektion [106]. Auch sollte auf eine adäquate präoperative und postoperative Versorgung der Patient\*innen geachtet werden. Hierzu zählen der Einschluss in Programme wie ERAS, um beispielsweise den Ernährungszustand der Patient\*innen zu stabilisieren, Liegedauern durch frühzeitige Mobilisation zu verbessern und schwerwiegende Komplikationen nach protrahierten Verläufen oder anspruchsvollen Operationen zu verhindern. Um dies gewährleisten zu können und um weitere unabhängige Faktoren für das Auftreten von FTR nach Major Hepatektomie beim PHC zu finden und sie anschließend vermeidbarer zu machen, sind künftig prospektive sowie multizentrische Studien unabdingbar.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Seehofer D, Kamphues C, Neuhaus P. Resektion von Klatskin-Tumoren. *Der Chir* [Internet]. 2012 Mar 11 [cited 2020 Sep 3];83(3):221–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00104-011-2177-6>
2. Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, Clary BM. A standard definition of major hepatectomy: Resection of four or more liver segments. *Hpb* [Internet]. 2011 [cited 2020 Sep 3];13(7):494–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00330.x>
3. Franken LC, Olthof PB, Erdmann JI, van Delden OM, Verheij J, Besselink MG, Busch OR, van Gulik TM. Short- and long-term outcomes after hemihepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma: does left or right side matter? *Hepatobiliary Surg Nutr* [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 Oct 3];10(2):154–62. Available from: <https://hbsn.amegroups.com/article/view/45942/html>
4. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP, Doussot A, van Klaveren D, Allen PJ, Besselink MG, Busch OR, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gouma DJ, Kingham TP, van Gulik TM, Jarnagin WR. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2016 Jul [cited 2020 Sep 3];223(2):321-331.e1. Available from: <https://www.hpbonline.org/action/showPdf?pii=S1365-182X%2819%2930617-3>
5. Franken LC, Schreuder AM, Roos E, van Dieren S, Busch OR, Besselink MG, van Gulik TM. Morbidity and mortality after major liver resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surg (United States)* [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 3];165(5):918–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.01.010>
6. Olthof PB, Aldrighetti L, Alikhanov R, Cescon M, Groot Koerkamp B, Jarnagin WR, Nadalin S, Pratschke J, Schmelze M, Sparrelid E, Lang H, Guglielmi A, van Gulik TM. Portal Vein Embolization is Associated with Reduced Liver Failure and Mortality in High-Risk Resections for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2020 Jul 26 [cited 2020 Sep 3];27(7):2311–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-020-08258-3>
7. Saadat L V., Goldman DA, Gonen M, Soares KC, Wei AC, Balachandran VP, Kingham TP, Drebin J, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Timing of Complication and Failure to Rescue after Hepatectomy: Single-Institution Analysis of 28 Years of Hepatic Surgery. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 24];233(3):415–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2021.04.033>
8. Hoyos S, Navas M-C, Restrepo J-C, Botero RC. Current controversies in cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 3];1864(4 Pt B):1461–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756216>
9. Sharma P. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 3];31(2):231–6. Available from: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2018/ev-02-2018-02-AG3272-0233.pdf>
10. Kirstein MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med* [Internet]. 2016 [cited 2020 Sep 3];32(6):395–400. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/453013>
11. Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma.

- BMC Cancer [Internet]. 2019 Dec 28 [cited 2020 Sep 3];19(1):185. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5391-0>
12. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* [Internet]. 2017 Jan 15 [cited 2020 Sep 3];11(1):13–26. Available from: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl15568>
  13. Oliveira IS, Kilcoyne A, Everett JM, Mino-Kenudson M, Harisinghani MG, Ganesan K. Cholangiocarcinoma: classification, diagnosis, staging, imaging features, and management. *Abdom Radiol* [Internet]. 2017 Jun 7 [cited 2020 Sep 3];42(6):1637–49. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00261-017-1094-7>
  14. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018 Feb 10 [cited 2020 Sep 3];15(2):95–111. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2017.157>
  15. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 Sep 3];57(1):69–76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
  16. Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int* [Internet]. 2019 May 25 [cited 2020 Dec 15];39(S1):98–107. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14086>
  17. Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Sep 3];11(1):13-21.e1; quiz e3-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
  18. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 2007 May [cited 2020 Sep 3];245(5):755–62. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-200705000-00013>
  19. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. *Am J Med* [Internet]. 1965 Feb [cited 2020 Sep 3];38(2):241–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934365901786>
  20. Oldhafer KJ, von Hahn T. Klatskin Tumors: Challenging as Ever. *Visc Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 14];37(1):1–2. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/514019>
  21. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control* [Internet]. 2017 Sep 7 [cited 2020 Sep 3];24(3):107327481772924. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.027>
  22. Zhang X, Liu H. Klatskin Tumor: A Population-Based Study of Incidence and Survival. *Med Sci Monit* [Internet]. 2019 Jun 17 [cited 2020 Oct 14];25:4503–12. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/914987>
  23. Rizvi S, Eaton J, Yang JD, Chandrasekhara V, Gores G. Emerging Technologies for the Diagnosis of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2018 May 5 [cited 2020 Oct 14];38(02):160–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1655775>
  24. Lee BS, Cha BH, Park E-C, Roh J. Risk factors for perihilar cholangiocarcinoma: A hospital-based case-control study. *Liver Int* [Internet]. 2015 Mar [cited 2020 Oct 14];35(3):1048–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12618>
  25. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, Heimbach JK, Nagino M, Vauthey J-N. Hilar Cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB* [Internet]. 2015 Aug [cited 2020

- Oct 14];17(8):691–9. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15312478>
26. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Oct 14];128(6):1655–67. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508505004609>
  27. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, Evert M, Guido M, Goepfert B, Carpino G. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int* [Internet]. 2019 May 20 [cited 2020 Oct 14];39(S1):7–18. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14093>
  28. Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. *Chinese Clin Oncol* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Oct 14];7(5):52–52. Available from:  
<http://cco.amegroups.com/article/view/20321/21534>
  29. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, Papotti M, Cassoni P. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria—What has changed and why? *Virchows Arch* [Internet]. 2018 Apr 5 [cited 2020 Oct 14];472(4):519–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-017-2276-y>
  30. Bhuiya MR, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Fukata S, Hayakawa N, Shionoya S. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 1992 Apr [cited 2020 Oct 14];215(4):344–9. Available from:  
<http://journals.lww.com/00000658-199204000-00007>
  31. Länger F, v. Wasielewski R, Kreipe HH. Bedeutung der Immunhistochemie für die Diagnose des Cholangiokarzinoms. *Pathologe* [Internet]. 2006 Jul [cited 2020 Oct 14];27(4):244–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00292-006-0836-z>
  32. Gaspersz MP, Buettner S, van Vugt JLA, de Jonge J, Polak WG, Doukas M, Ijzermans JNM, Koerkamp BG, Willemsen FEJA. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer Staging Manual 8th Edition for Perihilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2020 Jul 12 [cited 2020 Oct 14];24(7):1612–8. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11605-019-04127-x>
  33. Ebata T, Kosuge T, Hirano S, Unno M, Yamamoto M, Miyazaki M, Kokudo N, Miyagawa S, Takada T, Nagino M. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. *Br J Surg* [Internet]. 2013 Dec 23 [cited 2020 Oct 14];101(2):79–88. Available from:  
<https://academic.oup.com/bjs/article/101/2/79-88/6054662>
  34. Chaiteerakij R, Harmsen WS, Marrero CR, Aboelsoud MM, Ndzengue A, Kaiya J, Therneau TM, Sanchez W, Gores GJ, Roberts LR. A New Clinically Based Staging System for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Oct 14];109(12):1881–90. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-201412000-00010>
  35. DeOliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, Clavien P-A. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Oct 14];53(4):1363–71. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24227>
  36. Paul A, Kaiser GM, Molmenti EP, Schroeder T, Vernadakis S, Oezcelik A, Baba HA, Cicinnati VR, Sotiropoulos GC. Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification. *Am Surg* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Oct 14];77(12):1695–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22273233>
  37. Lim JH, Choi GH, Choi SH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ. Liver Resection for Bismuth Type I and Type II Hilar Cholangiocarcinoma. *World J Surg* [Internet]. 2013 Apr 25 [cited 2020 Oct 14];37(4):829–37. Available from:

- <http://link.springer.com/10.1007/s00268-013-1909-9>
38. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 1992 Jan [cited 2020 Nov 2];215(1):31–8. Available from: <http://journals.lww.com/0000658-199201000-00005>
  39. Rassam F, Roos E, van Lienden KP, van Hooft JE, Klumpen HJ, van Tienhoven G, Bennink RJ, Engelbrecht MR, Schoorlemmer A, Beuers UHW, Verheij J, Besselink MG, Busch OR, van Gulik TM. Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC experience. *Langenbeck's Arch Surg* [Internet]. 2018 May 19 [cited 2020 Nov 2];403(3):289–307. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00423-018-1649-2>
  40. Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2015 Oct 29 [cited 2020 Nov 1];19(10):1889–99. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-015-2854-8>
  41. Manns MP, Schneidewind S. *Praxis der Hepatologie*. Manns MP, Schneidewind S, editors. *Praxis der Hepatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
  42. Viterbo D, Gausman V, Gonda T. Diagnostic and therapeutic biomarkers in pancreaticobiliary malignancy. *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. 2016 [cited 2020 Nov 2];8(3):128. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5190/full/v8/i3/128.htm>
  43. Cillo U, Fondevila C, Donadon M, Gringeri E, Mocchegiani F, Schlitt HJ, Ijzermans JNM, Vivarelli M, Zieniewicz K, Olde Damink SWM, Groot Koerkamp B. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int* [Internet]. 2019 May 20 [cited 2020 Nov 8];39(S1):143–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14089>
  44. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Sasaki H, Sueda T. Elevated perioperative serum CA 19-9 levels are independent predictors of poor survival in patients with resectable cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Nov 2];110(4):422–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.23666>
  45. Chung MJ, Lee KJ, Bang S, Park SW, Kim KS, Lee WJ, Song SY, Chung JB, Park JY. Preoperative Serum CA 19-9 Level as a Predictive Factor for Recurrence after Curative Resection in Biliary Tract Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011 Jun 6 [cited 2021 Jan 14];18(6):1651–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-010-1529-7>
  46. Bergquist JR, Ivanics T, Storlie CB, Groeschl RT, Tee MC, Habermann EB, Smoot RL, Kendrick ML, Farnell MB, Roberts LR, Gores GJ, Nagorney DM, Truty MJ. Implications of CA19-9 elevation for survival, staging, and treatment sequencing in intrahepatic cholangiocarcinoma: A national cohort analysis. *J Surg Oncol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Dec 14];114(4):475–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.24381>
  47. Dondossola D, Ghidini M, Grossi F, Rossi G, Foschi D. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Dec 14];26(25):3542–61. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v26/i25/3542.htm>
  48. Juntermanns B, Radunz S, Heuer M, Hertel S, Reis H, Neuhaus J, Vernadakis S, Trarbach T, Paul A, Kaiser G. Tumor markers as a diagnostic key for hilar Cholangiocarcinoma. *Eur J Med Res* [Internet]. 2010 [cited 2020 Dec 14];15(8):357. Available from: <http://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-783X-15-8-357>
  49. Ruys AT, Van Beem BE, Engelbrecht MRW, Bipat S, Stoker J, Van Gulik TM. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2020 Dec 15];85(1017):1255–62. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/88405305>
  50. Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges. *Radiology* [Internet]. 2018 Jul

- [cited 2020 Dec 15];288(1):7–13. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2018171187>
51. Schmelzle M, Schöning W, Pratschke J. Chirurgische Therapie maligner Gallengangserkrankungen. *Der Chir* [Internet]. 2020 Jan 7 [cited 2020 Dec 15];91(1):3–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00104-019-01062-0>
  52. Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2015 Jan [cited 2020 Dec 15];81(1):168–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510714021968>
  53. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y. Evolution of Surgical Treatment for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 2013 Jul [cited 2020 Dec 15];258(1):129–40. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-201307000-00019>
  54. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, Busch ORC, van Tienhoven GJ, Lameris JS, Rauws EAJ, Gouma DJ. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): Extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Dec 15];37(1):65–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2010.11.008>
  55. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Wex C, Lobeck H, Hintze R. Extended Resections for Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 1999 Dec [cited 2020 Dec 15];230(6):808. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-199912000-00010>
  56. Van Gulik TM, Dinant S, Busch ORC, Rauws EAJ, Obertop H, Gouma DJ. Original article: New surgical approaches to the Klatskin tumour. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Dec 7 [cited 2020 Dec 18];26 Suppl 2(SUPPL. 2):127–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03485.x>
  57. Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Allen PJ, Besselink MG, Blumgart LH, Busch ORC, Coelen RJ, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gouma DJ, Kingham TP, Jarnagin WR, van Gulik TM. Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2015 Dec [cited 2021 Jan 14];221(6):1041–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26454735>
  58. Franken LC, Rassam F, van Lienden KP, Bennink RJ, Besselink MG, Busch OR, Erdmann JI, Gulik TM, Olthof PB. Effect of structured use of preoperative portal vein embolization on outcomes after liver resection of perihilar cholangiocarcinoma. *BJS Open* [Internet]. 2020 Jun 17 [cited 2021 Jan 14];4(3):449–55. Available from: <https://academic.oup.com/bjsopen/article/4/3/449-455/6061421>
  59. Yamamoto Y. Evaluation of Liver Function and the Role of Biliary Drainage before Major Hepatic Resections. *Visc Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 10];37(1):10–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/512439>
  60. Groot Koerkamp B, Jarnagin WR. Surgery for perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* [Internet]. 2018 May 14 [cited 2021 Jan 10];105(7):771–2. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/105/7/771-772/6123233>
  61. Ohshima S. Volume analyzer SYNAPSE VINCENT for liver analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2014 Apr [cited 2021 Jan 10];21(4):235–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhbp.81>
  62. Radtke A, Sotiropoulos GC, Nadalin S, Molmenti EP, Schroeder T, Lang H, Saner F, Valentin-Gamazo C, Frilling A, Schenk A, Broelsch CE, Malagó M. Preoperative Volume Prediction in Adult Living Donor Liver Transplantation: How Much Can We Rely on It?. *Am J Transplant* [Internet]. 2007 Mar [cited 2020AD Jan 14];7(3):672–9. Available from:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2006.01656.x>
63. Alraish R, Wicha SG, Frey OR, Roehr AC, Pratschke J, Stockmann M, Wuensch T, Kaffarnik M. Pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with liver failure defined by maximal liver function capacity test (LiMAx). *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2021 Jan 10];10(1):106. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00707-2>
  64. Barzakova ES, Schulze-Hagen M, Zimmermann M, Lurje G, Bednarsch J, Pedersoli F, Isfort P, Kuhl C, Bruners P. Monitoring Liver Function of Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization (TACE) by a <sup>13</sup>C Breath Test (LiMAx). *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 18];42(12):1702–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02325-3>
  65. Majlesara A, Golriz M, Hafezi M, Saffari A, Stenau E, Maier-Hein L, Müller-Stich BP, Mehrabi A. Indocyanine green fluorescence imaging in hepatobiliary surgery. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 20];17:208–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100016302411>
  66. Egloff-Juras C, Bezdetnaya L, Dolivet G, Lassalle H-P. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Oct 14];Volume 14:7823–38. Available from: <https://www.dovepress.com/nir-fluorescence-guided-tumor-surgery-new-strategies-for-the-use-of-in-peer-reviewed-article-IJN>
  67. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nagino M. Portal Vein Embolization before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer: Current Technique and Review of 494 Consecutive Embolizations. *Dig Surg* [Internet]. 2012 [cited 2020 Oct 14];29(1):23–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/335718>
  68. Nagino M, Nimura Y, Nishio H, Ebata T, Igami T, Matsushita M, Nishikimi N, Kamei Y. Hepatectomy With Simultaneous Resection of the Portal Vein and Hepatic Artery for Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma: An Audit of 50 Consecutive Cases. *Ann Surg* [Internet]. 2010 [cited 2020 Oct 14];252(1). Available from: [https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2010/07000/Hepatectomy\\_With\\_Simultaneous\\_Resection\\_of\\_the.20.aspx](https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2010/07000/Hepatectomy_With_Simultaneous_Resection_of_the.20.aspx)
  69. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* [Internet]. 2002 Dec 6 [cited 2020 Oct 15];88(2):165–75. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/88/2/165/6268026>
  70. Seehofer D, Neuhaus P. Strategien zur Optimierung der R0-Resektionsrate von zentralen Gallengangskarzinomen. *Zentralblatt für Chir - Zeitschrift für Allg Visz Thorax- und Gefäßchirurgie* [Internet]. 2014 Dec 19 [cited 2020 Oct 17];141(04):397–404. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1382894>
  71. Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanism of impaired hepatic regeneration in cholestatic liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* [Internet]. 2007 Mar 27 [cited 2021 Jan 9];14(2):159–66. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00534-006-1125-1>
  72. Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, Nagino M. The adverse effects of preoperative cholangitis on the outcome of portal vein embolization and subsequent major hepatectomies. *Surg (United States)* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 18];156(5):1190–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2014.04.036>
  73. Lang H, Baumgart J, Mittler J. Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Registry: What Have We Learned? *Gut Liver* [Internet]. 2020 Nov 15 [cited 2021 Jan 8];14(6):699–706. Available from: <http://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl19233>
  74. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, Soubrane O, Schnitzbauer AA, Raptis D, Tschuor C, Petrowsky H, De Santibanes E,

- Clavien P-A. Early Survival and Safety of ALPPS. *Ann Surg* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Oct 18];260(5):829–38. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-201411000-00016>
75. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS): Tips and Tricks. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2013 Apr 27 [cited 2020 Oct 17];17(4):814–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-012-2092-2>
  76. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Satyadas T. 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* [Internet]. 2020 Jun 14 [cited 2021 Aug 3];27(3):279–90. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1553350620911291>
  77. Teng F, Tang Y, Dai J, Li Y, Chen Z. The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2020 Dec 18 [cited 2021 Aug 2];18(1):174. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-020-01904-w>
  78. Nanashima A, Abo T, Hamasaki K, Wakata K, Kunizaki M, Tou K, Takeshita H, Hidaka S, Sawai T, Tsuchiya T, Nagayasu T. Predictors of intraoperative blood loss in patients undergoing hepatectomy. *Surg Today* [Internet]. 2013 May 20 [cited 2021 Jan 10];43(5):485–93. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00595-012-0374-7>
  79. Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Kanai M, Nimura Y. Complications of Hepatectomy for Hilar Cholangiocarcinoma. *World J Surg* [Internet]. 2001 Oct 25 [cited 2021 Feb 5];25(10):1277–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-001-0110-8>
  80. Chen G-F, Yu W-D, Wang J-R, Qi F-Z, Qiu Y-D. The methods of preoperative biliary drainage for resectable hilar cholangiocarcinoma patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 May 22 [cited 2021 Feb 5];99(21):e20237. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000020237>
  81. Khoo S, Do NT, Kongkam P. Efficacy and safety of EUS biliary drainage in malignant distal and hilar biliary obstruction: A comprehensive review of literature and algorithm. *Endosc Ultrasound* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 5];9(6):369. Available from: <http://www.eusjournal.com/text.asp?2020/9/6/369/303354>
  82. Ba Y, Yue P, Leung JW, Wang H, Lin Y, Bai B, Zhu X, Zhang L, Zhu K, Wang W, Meng W, Zhou W, Liu Y, Li X. Percutaneous transhepatic biliary drainage may be the preferred preoperative drainage method in hilar cholangiocarcinoma. *Endosc Int Open* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2021 Feb 5];08(02):E203–10. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0990-9114>
  83. Ribero D, Zimmitti G, Aloia TA, Shindoh J, Fabio F, Amisano M, Passot G, Ferrero A, Vauthey J-N. Preoperative Cholangitis and Future Liver Remnant Volume Determine the Risk of Liver Failure in Patients Undergoing Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2016 [cited 2021 Feb 5];223(1):87–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049784>
  84. van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SMM, Busch ORC, van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative Biliary Drainage in Patients with Obstructive Jaundice: History and Current Status. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2009 Apr 23 [cited 2020 Oct 15];13(4):814–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-008-0618-4>
  85. Mizuno T, Ebata T, Nagino M. Advanced hilar cholangiocarcinoma: An aggressive surgical approach for the treatment of advanced hilar cholangiocarcinoma: Perioperative management, extended procedures, and multidisciplinary approaches. *Surg Oncol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Sep 8];33:201–6. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960740419302439>
86. Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, Yamaguchi J, Nagino M. Verification of the oncologic inferiority of percutaneous biliary drainage to endoscopic drainage: A propensity score matching analysis of resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Surg (United States)* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 14];161(2):394–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.08.008>
  87. Zhu J, Wu W, Hu K, Cai W, Tang W, Hu D, Yin G, Zhang D, Li R, Feng H, Li J, Peng H. Percutaneous transhepatic cholangiography and drainage and endoscopic retrograde cholangiopancreatograph for hilar cholangiocarcinoma: which one is preferred? *Rev Española Enfermedades Dig* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14];112(12):893–7. Available from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=686762740237-415272194161>
  88. PITT HA, GOMES AS, LOIS JF, MANN LL, DEUTSCH LS, LONGMIRE WP. Does Preoperative Percutaneous Biliary Drainage Reduce Operative Risk or Increase Hospital Cost? *Ann Surg* [Internet]. 1985 May [cited 2020 Oct 14];201(5):545–53. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-198505000-00002>
  89. Kimura N, Young AL, Toyoki Y, Wyatt JI, Toogood GJ, Hidalgo E, Prasad KR, Kudo D, Ishido K, Hakamada K, Lodge JPA. Radical operation for hilar cholangiocarcinoma in comparable Eastern and Western centers: Outcome analysis and prognostic factors. *Surg (United States)* [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 23];162(3):500–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2017.03.017>
  90. Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, Maranki JL, Camp ER, Denlinger CS. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Nov 8];122(9):1349–69. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.29692>
  91. Sakata J. Catheter tract implantation metastases associated with percutaneous biliary drainage for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 12];11(44):7024. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v11/i44/7024.htm>
  92. Takahashi Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Percutaneous transhepatic biliary drainage catheter tract recurrence in cholangiocarcinoma. *Br J Surg* [Internet]. 2010 Nov 4 [cited 2020 Oct 12];97(12):1860–6. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/97/12/1860/6150232>
  93. Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, Haba S, Eto K, Ehira N, Yamato H, Kudo T, Tanaka E, Hirano S, Kondo S, Asaka M. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Feb 11 [cited 2020 Oct 12];46(2):242–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-010-0298-1>
  94. Jo JH, Chung MJ, Han DH, Park JY, Bang S, Park SW, Song SY, Chung JB. Best options for preoperative biliary drainage in patients with Klatskin tumors. *Surg Endosc* [Internet]. 2017 Jan 10 [cited 2020 Oct 14];31(1):422–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-016-4993-8>
  95. Kloek JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, Rauws EAJ, van Delden OM, Lameris JS, Busch ORC, Gouma DJ, van Gulik TM. Endoscopic and Percutaneous Preoperative Biliary Drainage in Patients with Suspected Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2020 Oct 14];14(1):119–25. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-009-1009-1>
  96. Igami T, Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, Sugawara G, Nimura Y, Nagino M. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the “new era”: the Nagoya University experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2010 Jul [cited 2020 Nov

- 12];17(4):449–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s00534-009-0209-0>
97. Hayashi S, Miyazaki M, Kondo Y, Nakajima N. Invasive growth patterns of hepatic hilar ductal carcinoma. A histologic analysis of 18 surgical cases. *Cancer* [Internet]. 1994 Jun 15 [cited 2020 Dec 4];73(12):2922–9. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19940615\)73:12%3C2922::AID-CNCR2820731208%3E3.0.CO;2-K](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19940615)73:12%3C2922::AID-CNCR2820731208%3E3.0.CO;2-K)
  98. Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Kosuge T. One Hundred Two Consecutive Hepatobiliary Resections for Perihilar Cholangiocarcinoma With Zero Mortality. *Ann Surg* [Internet]. 2006 Aug [cited 2021 Mar 5];244(2):240–7. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-200608000-00010>
  99. Ikeyama T, Nagino M, Oda K, Ebata T, Nishio H, Nimura Y. Surgical Approach to Bismuth Type I and II Hilar Cholangiocarcinomas. *Ann Surg* [Internet]. 2007 Dec [cited 2020 Nov 9];246(6):1052–7. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-200712000-00020>
  100. Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of Surgical Resection for Patients With Hilar Bile Duct Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2003 Jul [cited 2020 Nov 16];238(1):84–92. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-200307000-00011>
  101. Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-Term Outcome of Extended Hemihepatectomy for Hilar Bile Duct Cancer With No Mortality and High Survival Rate. *Ann Surg* [Internet]. 2003 Jul [cited 2021 Mar 5];238(1):73–83. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-200307000-00010>
  102. Nagino M. Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon’s viewpoint on current topics. *J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Nov 16];47(11):1165–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-012-0628-6>
  103. Benzing C, Krenzien F, Mieg A, Wolfsberger A, Andreou A, Nevermann N, Pelzer U, Fehrenbach U, Haiden LM, Öllinger R, Schöning W, Schmelzle M, Pratschke J. A tailored approach in lymph node-positive perihilar cholangiocarcinoma. *Langenbeck’s Arch Surg* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Sep 10];406(5):1499–509. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00423-021-02154-4>
  104. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A, Gadzijev E, Garden JO, Lau W-Y, Makuuchi M, Strong RW. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *Hpb* [Internet]. 2000 [cited 2020 Oct 14];2(3):333–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1365-182X\(17\)30755-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1365-182X(17)30755-4)
  105. Neuhaus P, Jonas S, Settmacher U, Thelen A, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Hintze RE. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbeck’s Arch Surg* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Jan 5];388(3):194–200. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00423-003-0383-5>
  106. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, Seehofer D. Oncological Superiority of Hilar En Bloc Resection for the Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2021 Jan 5];19(5):1602–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-011-2077-5>
  107. Oertli D. Anatomie der Gallenwege. In: *Praxis der Viszeralchirurgie*. Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 551–4.
  108. Ramos E. Principles of surgical resection in hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2020 Nov 9];5(7):139. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v5/i7/139.htm>
  109. Hong SS, Han DH, Choi GH, Choi JS. Comparison study for surgical outcomes of right versus left side hemihepatectomy to treat hilar cholangiocellular carcinoma. *Ann Surg Treat Res* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 16];98(1):15. Available from:

- <https://astr.or.kr/DOIx.php?id=10.4174/astr.2020.98.1.15>
110. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* [Internet]. 1990 Jul [cited 2020 Nov 14];14(4):535–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01658686>
  111. Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Uesaka K, Oda K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* [Internet]. 2000 Apr 28 [cited 2021 Jan 18];7(2):155–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s005340050170>
  112. Dinant S, Gerhards MF, Busch ORC, Obertop H, Gouma DJ, Van Gulik TM. The importance of complete excision of the caudate lobe in resection of hilar cholangiocarcinoma. *HPB* [Internet]. 2005 Dec [cited 2021 Jan 18];7(4):263–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15308765>
  113. Birgin E, Rasbach E, Reissfelder C, Rahbari NN. A systematic review and meta-analysis of caudate lobectomy for treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 18];46(5):747–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.01.023>
  114. Abbas S, Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Jan 18];15(7):492–503. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15314337>
  115. Miyazaki M, Kato A, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Yoshitomi H, Furukawa K, Nozawa S. Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: Does it work or not? *Surgery* [Internet]. 2007 May [cited 2021 Jan 18];141(5):581–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606006007367>
  116. Heidenhain C, Rosch R, Neumann UP. Hepatobiliäre Anastomosentechniken. *Der Chir* [Internet]. 2011 Jan 11 [cited 2020 Nov 14];82(1):7–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00104-010-1902-x>
  117. Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy With Portal Vein Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 2003 Nov [cited 2020 Dec 10];238(5):720–7. Available from: <https://journals.lww.com/0000658-200311000-00013>
  118. Turnbull RB. CANCER OF THE SIGMOID COLON. *Japanese J Gastroenterol Surg* [Internet]. 1976 [cited 2020 Oct 18];9(6):836–50. Available from: [http://www.jstage.jst.go.jp/article/jjgs1969/9/6/9\\_6\\_836/\\_article](http://www.jstage.jst.go.jp/article/jjgs1969/9/6/9_6_836/_article)
  119. Miyazaki M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Otuka M, Kato A, Yoshitomi H, Furukawa K, Takeuchi D, Takayashiki T, Suda K, Takano S. One hundred seven consecutive surgical resections for hilar cholangiocarcinoma of Bismuth types II, III, IV between 2001 and 2008. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2010 Jul [cited 2020 Oct 14];17(4):470–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s00534-009-0207-2>
  120. Zheng-Rong L, Hai-Bo Y, Xin C, Chuan-Xin W, Zuo-Jin L, Bing T, Jian-Ping G, Sheng-Wei L. Resection and drainage of hilar cholangiocarcinoma: an 11-year experience of a single center in mainland China. *Am Surg* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Jan 5];77(5):627–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679599>
  121. Cannon RM, Brock G, Buell JF. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability. *HPB* [Internet]. 2012 Feb [cited 2021 Feb 20];14(2):142–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15305505>

122. Unno M, Katayose Y, Rikiyama T, Yoshida H, Yamamoto K, Morikawa T, Hayashi H, Motoi F, Egawa S. Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2010 Jul [cited 2020 Oct 12];17(4):463–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s00534-009-0206-3>
123. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* [Internet]. 2004 Aug [cited 2020 Oct 12];240(2):205–13. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-200408000-00003>
124. Olthof PB, Coelen RJS, Wiggers JK, Besselink MGH, Busch ORC, van Gulik TM, Olthof PB, Coelen RJS. External biliary drainage following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: impact on development of liver failure and biliary leakage. *Hpb* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jan 12];18(4):348–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2015.11.007>
125. Ratti F, Cipriani F, Piozzi G, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti L. Comparative Analysis of Left- Versus Right-sided Resection in Klatskin Tumor Surgery: can Lesion Side be Considered a Prognostic Factor? *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2015 Jul 8 [cited 2021 Feb 12];19(7):1324–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-015-2840-1>
126. Hoffmann K, Luible S, Goepfert B, Weiss K-H, Hinz U, Büchler MW, Schemmer P. Impact of portal vein resection on oncologic long-term outcome in patients with hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Dec 10];158(5):1252–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003960601500361X>
127. Olthof PB, Miyasaka M, Koerkamp BG, Wiggers JK, Jarnagin WR, Noji T, Hirano S, van Gulik TM. A comparison of treatment and outcomes of perihilar cholangiocarcinoma between Eastern and Western centers. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 12];21(3):345–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30087051>
128. Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, Yamaguchi J, Nagino M. Recurrence after curative-intent resection of perihilar cholangiocarcinoma: analysis of a large cohort with a close postoperative follow-up approach. *Surg (United States)* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 14];163(4):732–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.08.011>
129. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L, Belli G, Bresadola F, Calise F, Dalla Valle R, D’Amico DF, Gennari L, Giulini SM, Guglielmi A, Jovine E, Pellicci R, Perntaler H, Pinna AD, Puleo S, Torzilli G, Capussotti L. Improvement in Perioperative and Long-term Outcome After Surgical Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma: Results of an Italian Multicenter Analysis of 440 Patients. *Arch Surg* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 Feb 14];147(1):26–34. Available from: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.771>
130. Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Nimura Y. Lymph Node Metastasis from Hilar Cholangiocarcinoma: Audit of 110 Patients Who Underwent Regional and Paraaortic Node Dissection. *Ann Surg* [Internet]. 2001 Mar [cited 2020 Nov 14];233(3):385–92. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-200103000-00013>
131. Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Gonen M, Doussot A, Allen PJ, Besselink MGH, Blumgart LH, Busch ORC, D’Angelica MI, DeMatteo RP, Gouma DJ, Kingham TP, van Gulik TM, Jarnagin WR. Survival after resection of perihilar cholangiocarcinoma—development and external validation of a prognostic nomogram. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Apr [cited 2021 Jan 15];27(4):753. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419357758>
132. Tang Z, Yang Y, Zhao Z, Wei K, Meng W, Li X. The clinicopathological factors associated with prognosis of patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Aug [cited 2021 Jan 10];97(34):e11999. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201808240-00092>

133. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant Therapy in the Treatment of Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2021 Feb 16];30(16):1934–40. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.40.5381>
134. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, Anthony A, Corrie P, Falk S, Finch-Jones M, Wasan H, Ross P, Wall L, Wadsley J, Evans JTR, Stocken D, Praseedom R, Ma YT, Davidson B, Neoptolemos JP, Iveson T, Raftery J, Zhu S, Cunningham D, Garden OJ, Stubbs C, Valle JW, Bridgewater J, Primrose JN, Fox RP, Morement H, Chan O, Rees C, Ma YT, Hickish T, Falk S, Finch-Jones M, Pope I, Corrie P, Crosby T, Sothi S, Sharkland K, Adamson D, Wall L, Evans J, Dent J, Hombaiiah U, Iwuji C, Anthoney A, Bridgewater J, Cunningham D, Gillmore R, Ross P, Slater S, Wasan H, Waters J, Valle JW, Palmer D, Malik H, Neoptolemos J, Faluyi O, Sumpter K, Dervede U, Maduhusudan S, Cogill G, Archer C, Iveson T, Wadsley J, Darby S, Peterson M, Mukhtar AA, Thorpe JG, Bateman A, Tsang D, Cummins S, Nolan L, Beaumont E, Prasad R, Mirza D, Stocken D, Praseedom R, Davidson B, Raftery J, Zhu S, Garden J, Stubbs C, Coxon F. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 16];20(5):663–73. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451830915X>
135. Stein A, Arnold D, Bridgewater J, Goldstein D, Jensen LH, Klumpen H-J, Lohse AW, Nashan B, Primrose J, Schrum S, Shannon J, Vettorazzi E, Wege H. 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* [Internet]. 2015 Dec 31 [cited 2021 May 12];15(1):564. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1498-0>
136. Bolliger M, Kroehnert J-A, Molineus F, Kandioler D, Schindl M, Riss P. Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients. *Eur Surg* [Internet]. 2018 Dec 24 [cited 2021 Mar 16];50(6):256–61. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10353-018-0551-z>
137. Wang W-G, Babu SR, Wang L, Chen Y, Tian B, He H. Use of Clavien-Dindo classification in evaluating complications following pancreaticoduodenectomy in 1,056 cases: A retrospective analysis from one single institution. *Oncol Lett* [Internet]. 2018 Aug 24 [cited 2021 Mar 17];16(2):2023–9. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.8798>
138. Johnston M, Arora S, King D, Stroman L, Darzi A. Escalation of care and failure to rescue: A multicenter, multiprofessional qualitative study. *Surg (United States)* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 12];155(6):989–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2014.01.016>
139. Mehta R, Paredes AZ, Tsilimigras DI, Moro A, Sahara K, Farooq A, Dillhoff M, Cloyd JM, Tsung A, Ejaz A, Pawlik TM. Influence of hospital teaching status on the chance to achieve a textbook outcome after hepatopancreatic surgery for cancer among Medicare beneficiaries. *Surg (United States)* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 12];168(1):92–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.02.024>
140. Amini N, Spolverato G, Kim Y, Pawlik TM. Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2015 Sep 21 [cited 2021 Sep 24];19(9):1581–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-015-2800-9>
141. Cerullo M, Gani F, Chen SY, Canner JK, Dillhoff M, Cloyd J, Pawlik TM. Routine intensive care unit admission among patients undergoing major pancreatic surgery for

- cancer: No effect on failure to rescue. *Surgery* [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 Sep 24];165(4):741–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.11.005>
142. Chen Q, Beal EW, Kimbrough CW, Bagante F, Merath K, Dillhoff M, Schmidt C, White S, Cloyd J, Pawlik TM. Perioperative complications and the cost of rescue or failure to rescue in hepato-pancreato-biliary surgery. *Hpb* [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 24];20(9):854–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.03.010>
  143. El Amrani M, Clement G, Lenne X, Farges O, Delpero J-R, Theis D, Pruvot F-R, Truant S. Failure-to-rescue in Patients Undergoing Pancreatectomy. *Ann Surg* [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 Sep 24];268(5):799–807. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-201811000-00013>
  144. Pecorelli N, Capretti G, Sandini M, Damascelli A, Cristel G, De Cobelli F, Gianotti L, Zerbi A, Braga M. Impact of Sarcopenic Obesity on Failure to Rescue from Major Complications Following Pancreaticoduodenectomy for Cancer: Results from a Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018 Jan 7 [cited 2021 Sep 24];25(1):308–17. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-017-6216-5>
  145. Silber JH, Williams S V., Krakauer H, Schwartz S. Hospital and Patient Characteristics Associated With Death After Surgery. *Med Care* [Internet]. 1992 Jul [cited 2021 May 14];30(7):615–29. Available from: <http://journals.lww.com/00005650-199207000-00004>
  146. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Complications, Failure to Rescue, and Mortality With Major Inpatient Surgery in Medicare Patients. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Dec [cited 2021 Sep 24];250(6):1029–34. Available from: <https://journals.lww.com/00000658-200912000-00027>
  147. Chen Q, Olsen G, Bagante F, Merath K, Idrees JJ, Akgul O, Cloyd J, Dillhoff M, White S, Pawlik TM. nt Ratio: Implications for Failure to Rescue Patients Following Liver Surgery Procedure-Specific Volume and Nurse-to-Patients. *World J Surg* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 24];43(3):910–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4859-4>
  148. Krautz C, Gall C, Gefeller O, Nimptsch U, Mansky T, Brunner M, Weber GF, Grützmann R, Kersting S. In-hospital mortality and failure to rescue following hepatobiliary surgery in Germany - a nationwide analysis. *BMC Surg* [Internet]. 2020 Dec 29 [cited 2021 Sep 24];20(1):171. Available from: <https://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12893-020-00817-5>
  149. Ardito F, Famularo S, Aldrighetti L, Grazi GL, DallaValle R, Maestri M, Jovine E, Ruzzenente A, Baiocchi GL, Ercolani G, Griseri G, Frena A, Zanus G, Zimmitti G, Antonucci A, Crespi M, Memeo R, Romano F, Giuliante F. The Impact of Hospital Volume on Failure to Rescue after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Sep 24];272(5):840–6. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/SLA.0000000000004327>
  150. Buettner S, Gani F, Amini N, Spolverato G, Kim Y, Kilic A, Wagner D, Pawlik TM. The relative effect of hospital and surgeon volume on failure to rescue among patients undergoing liver resection for cancer. *Surg (United States)* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 24];159(4):1004–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2015.10.025>
  151. Lee EC, Park S-J, Han S-S, Shim JR, Park HM, Lee SD, Kim SH. Risk prediction of post-hepatectomy liver failure in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Aug 14];33(4):958–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.13966>
  152. Bertani H, Frazzoni M, Mangiafico S, Caruso A, Manno M, Mirante VG, Pigò F, Barbera C, Manta R, Conigliaro R. Cholangiocarcinoma and malignant bile duct obstruction: A review of last decades advances in therapeutic endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 15];7(6):582. Available from:

- <http://www.wjgnet.com/1948-5190/full/v7/i6/582.htm>
153. Gleeson EM, Clarke JR, Morano WF, Shaikh MF, Bowne WB, Pitt HA. Patient-specific predictors of failure to rescue after pancreaticoduodenectomy. *Hpb* [Internet]. 2019 [cited 201AD May 19];21(3):283–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.07.022>
  154. Varley PR, Geller DA, Tsung A. Factors influencing failure to rescue after pancreaticoduodenectomy: a National Surgical Quality Improvement Project Perspective. *J Surg Res* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 24];214:131–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2016.09.005>
  155. Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, Clary BM. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Sep 3];13(7):494–502. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15304561>
  156. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey J-N, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Büchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* [Internet]. 2011 May [cited 2021 May 10];149(5):713–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606010005659>
  157. Wei IH, Pappou EP, Smith JJ, Widmar M, Nash GM, Weiser MR, Paty PB, Guillem JG, Afonso A, Garcia-Aguilar J. Monitoring an Ongoing Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program: Adherence Improves Clinical Outcomes in a Comparison of Three Thousand Colorectal Cases. *Clin Surg* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Aug 28];5(3):139–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33163851>
  158. Ranganathan P, Pramesh C, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Measures of agreement. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 27];8(4):187. Available from: <http://www.picronline.org/text.asp?2017/8/4/187/215973>
  159. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* [Internet]. 2008 Dec 16 [cited 2021 Sep 27];3(1):17. Available from: <https://scfbm.biomedcentral.com/articles/10.1186/1751-0473-3-17>
  160. Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. In: *Matched Sampling for Causal Effects*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 170–84.
  161. Diamond A, Sekhon J. Genetic Matching for Estimating Causal Effects. *Rev Econ Stat* [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 27];95(July):932–45. Available from: <http://sekhon.polisci.berkeley.edu/papers/GenMatch.pdf>
  162. Elfrink AKE, Olthof PB, Swijnenburg R-J, den Dulk M, de Boer MT, Mieog JSD, Hagendoorn J, Kazemier G, van den Boezem PB, Rijken AM, Liem MSL, Leclercq WKG, Kuhlmann KFD, Marsman HA, Ijzermans JNM, van Duijvendijk P, Erdmann JI, Kok NFM, Grünhagen DJ, Klaase JM, te Riele WW, Buis CI, Patijn GA, Braat AE, Dejong CHC, Hoogwater FJH, Molenaar IQ, Besselink MGH, Verhoef C, Eker HH, van der Hoeven JAB, van Heek NT, Torrenza H, Bosscha K, Vermaas M, Consten ECJ, Oosterling SJ. Factors associated with failure to rescue after liver resection and impact on hospital variation: a nationwide population-based study. *HPB* [Internet]. 2021 Dec [cited 2021 Sep 24];23(12):1837–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X21001209>
  163. Spolverato G, Ejaz A, Hyder O, Kim Y, Pawlik TM. Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality after hepatic surgery. *Br J Surg* [Internet]. 2014 May 12 [cited 2021 Sep 24];101(7):836–46. Available from:

- <https://academic.oup.com/bjs/article/101/7/836-846/6137906>
164. Varley PR, Geller DA, Tsung A. Factors influencing failure to rescue after pancreaticoduodenectomy: a National Surgical Quality Improvement Project Perspective. *J Surg Res* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 24];214(September):131–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2016.09.005>
  165. Endo I, Hirahara N, Miyata H, Yamamoto H, Matsuyama R, Kumamoto T, Homma Y, Mori M, Seto Y, Wakabayashi G, Kitagawa Y, Miura F, Kokudo N, Kosuge T, Nagino M, Horiguchi A, Hirano S, Yamaue H, Yamamoto M, Miyazaki M. Mortality, morbidity, and failure to rescue in hepatopancreatoduodenectomy: An analysis of patients registered in the National Clinical Database in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2021 Sep 24];28(4):305–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhbp.918>
  166. Bednarsch J, Czigany Z, Lurje I, Tacke F, Strnad P, Ulmer TF, Gaisa NT, Bruners P, Neumann UP, Lurje G. Left- versus right-sided hepatectomy with hilar en-bloc resection in perihilar cholangiocarcinoma. *Hpb* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 20];22(3):437–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.07.003>
  167. Wu W, Cheng Q, Chen J, Chen D, Feng X, Wu J. Left-side vs. right-side hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2021 Dec 10 [cited 2021 Mar 20];19(1):107. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-021-02213-6>
  168. Konstadoulakis MM, Roayaie S, Gomatos IP, Labow D, Fiel M-I, Miller CM, Schwartz ME. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: is it justified? Audit of a single center’s experience. *Am J Surg* [Internet]. 2008 [cited 2021 Mar 20];196(2):160–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000296100800192X>
  169. Govil S, Bharatan A, Rammohan A, Kanagavelu R, Kaliamoorthy I, Reddy MS, Rela M. Liver resection for perihilar cholangiocarcinoma – why left is sometimes right. *HPB* [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 20];18(7):575–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1365182X16317415>
  170. Ray S, Mehta NN, Golhar A, Nundy S. Post hepatectomy liver failure – A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 26];34(2222):4–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.08.012>
  171. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Br J Surg* [Internet]. 2011 Jul 25 [cited 2021 Jun 16];98(9):1188–200. Available from: <https://academic.oup.com/bjs/article/98/9/1188/6150626>
  172. Hirashita T, Ohta M, Iwashita Y, Iwaki K, Uchida H, Yada K, Matsumoto T, Kitano S. Risk factors of liver failure after right-sided hepatectomy. *Am J Surg* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jun 16];206(3):374–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.12.013>
  173. Hirano S, Kondo S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K, Matsumoto J, Kawasaki R. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2010 Jul [cited 2021 Jun 16];17(4):455–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s00534-009-0208-1>
  174. Søreide JA, Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) - Recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 19];47(2):216–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.09.001>
  175. Olthof PB, Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Coelen RJ, Allen PJ, Besselink MG, Busch OR, D’Angelica MI, DeMatteo RP, Kingham TP, van Lienden KP, Jarnagin WR, van Gulik TM. Postoperative Liver Failure Risk Score: Identifying Patients with Resectable

- Perihilar Cholangiocarcinoma Who Can Benefit from Portal Vein Embolization. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 9];225(3):387–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.007>
176. Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, Izumo W, Ota T, Kiyohara K, Furukawa T, Egawa H, Yamamoto M. Surgical Outcomes for Perihilar Cholangiocarcinoma with Vascular Invasion. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2021 Sep 10];23(7):1443–53. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-018-3948-x>
  177. Cao M-T, Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, Izumo W, Matsunaga Y, Sato Y, Morita S, Furukawa T, Egawa H, Yamamoto M. Narrowing of the remnant portal vein diameter and decreased portal vein angle are risk factors for portal vein thrombosis after perihilar cholangiocarcinoma surgery. *Langenbeck's Arch Surg* [Internet]. 2021 Aug 6 [cited 2021 Sep 10];406(5):1511–9. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00423-020-02044-1>
  178. Franken LC, Benzing C, Krenzien F, Schmelzle M, van Dieren S, Olthof PB, van Gulik TM, Pratschke J. Right-sided resection with standard or selective portal vein resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: a propensity score analysis. *HPB* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 10]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1365182X21006110>
  179. Wang J-K, Hu H-J, Shrestha A, Ma W-J, Yang Q, Liu F, Cheng N-S, Li F-Y. Can preoperative and postoperative CA19-9 levels predict survival and early recurrence in patients with resectable hilar cholangiocarcinoma? *Oncotarget* [Internet]. 2017 Jul 11 [cited 2021 Sep 5];8(28):45335–44. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.17336>
  180. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2021 Sep 15];56(3):M146–57. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/56.3.M146>
  181. Loosen SH, Roderburg C, Kauertz KL, Koch A, Vucur M, Schneider AT, Binnebösel M, Ulmer TF, Lurje G, Schoening W, Tacke F, Trautwein C, Longerich T, Dejong CH, Neumann UP, Luedde T. CEA but not CA19-9 is an independent prognostic factor in patients undergoing resection of cholangiocarcinoma. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 5 [cited 2021 Sep 15];7(1):16975. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-17175-7>
  182. Sheen-Chen S-M, Sun C-K, Liu Y-W, Eng H-L, Ko S-F, Kuo C-H. Extremely elevated CA19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2007 Nov 28 [cited 2021 Sep 15];52(11):3140–2. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-006-9164-7>
  183. Yeh C-N, Jan Y-Y, Chen M-F. Influence of age on surgical treatment of peripheral cholangiocarcinoma. *Am J Surg* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Sep 15];187(4):559–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961003006457>
  184. Akashi K, Ebata T, Mizuno T, Yokoyama Y, Igami T, Yamaguchi J, Onoe S, Nagino M. Surgery for perihilar cholangiocarcinoma from a viewpoint of age: Is it beneficial to octogenarians in an aging society? *Surg (United States)* [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 15];164(5):1023–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.051>
  185. Olthof PB, van Gulik TM. Surgery for perihilar cholangiocarcinoma in octogenarians. *Surgery* [Internet]. 2019 Feb [cited 2021 Sep 15];165(2):486–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003960601830669X>
  186. Amrock LG, Deiner S. Perioperative Frailty. *Int Anesthesiol Clin* [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 15];52(4):26–41. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
187. Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty: A clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2021 Sep 16];43(7):674–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556508000880>
  188. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, Topinkova E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2021 Sep 16];39(4):412–23. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afq034>
  189. Lopez D, Flicker L, Dobson A. Validation of the FRAIL Scale in a Cohort of Older Australian Women. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 Sep 17];60(1):171–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2011.03746.x>
  190. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2012 Aug 11 [cited 2021 Sep 17];16(7):601–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12603-012-0084-2>
  191. Coelen RJS, Wiggers JK, Nio CY, Besselink MG, Busch ORC, Gouma DJ, van Gulik TM. Preoperative computed tomography assessment of skeletal muscle mass is valuable in predicting outcomes following hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *HPB* [Internet]. 2015 Jun [cited 2021 Sep 15];17(6):520–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15312119>
  192. Walcott-Sapp S, Billingsley KG. Preoperative optimization for major hepatic resection. *Langenbeck's Arch Surg* [Internet]. 2018 Feb 18 [cited 2021 Sep 14];403(1):23–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00423-017-1638-x>
  193. Richter B, Schmandra TC, Golling M, Bechstein WO. Nutritional Support after Open Liver Resection: A Systematic Review. *Dig Surg* [Internet]. 2006 [cited 2021 Sep 14];23(3):139–45. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/94345>
  194. Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, Besselink MG, Buis CI, Busch ORC, Dejong CHC, van Delden OM, van Eijck CHJ, Fockens P, Gouma DJ, Koerkamp BG, de Haan MW, van Hooft JE, IJzermans JNM, Kater GM, Koornstra JJ, van Lienden KP, Moelker A, Damink SWMO, Poley J-W, Porte RJ, de Ridder RJ, Verheij J, van Woerden V, Rauws EAJ, Dijkgraaf MGW, van Gulik TM. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2021 May 12];3(10):681–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468125318302346>
  195. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CHC, Garden OJ, Farges O, Kokudo N, Vauthey J-N, Clavien P-A, Demartines N. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* [Internet]. 2016 Oct 22 [cited 2021 Sep 17];40(10):2425–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-016-3700-1>
  196. Hughes MJ, McNally S, Wigmore SJ. Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB* [Internet]. 2014 Aug [cited 2021 Sep 17];16(8):699–706. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X15316270>
  197. Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, Clavien PA, Demartines N. A Fast-Track Program Reduces Complications and Length of Hospital Stay After Open Colonic Surgery. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 [cited 2021 Sep 17];136(3):842-847.e1. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.030>
198. PRÄPGO - Prähabilitation von älteren Patienten mit Gebrechlichkeitssyndrom vor einer geplanten Operation [Internet]. [cited 2021 Sep 18]. Available from: <https://praep-go.de/>
  199. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *Oncologist* [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2021 Aug 10];6(2):162–76. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/6/2/162/6387676>
  200. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Aug 14];243(1):1–7. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-200601000-00001>
  201. Valla DC, Cazals-Hatem D. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2021 Aug 14];40(4):378–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2016.01.006>
  202. Hisaka T, Ishikawa H, Sakai H, Kawahara R, Goto Y, Nomura Y, Yasunaga M, Kinugasa T, Fujita F, Mizobe T, Fukahori M, Miwa K, Nakashima O, Tanigawa M, Naito Y, Akiba J, Yano H, Tanaka H, Akagi Y, Okuda K. Sinusoidal Obstruction Syndrome and Postoperative Complications Resulting from Preoperative Chemotherapy for Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Anticancer Res* [Internet]. 2019 Aug 31 [cited 2021 Aug 14];39(8):4549–54. Available from: <http://ar.iiarjournals.org/lookup/doi/10.21873/anticancer.13632>
  203. Hachamovitch R, Peña JM, Xie J, Shaw LJ, Min JK. Imaging Registries and Single-Center Series. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Mar [cited 2021 Sep 20];10(3):276–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X17300396>

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Cecilia Filiz Atik, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Failure to Rescue nach Major Hepatektomie beim perihilären Cholangiokarzinom / Failure to rescue after major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma 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](http://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:

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

## **DANKSAGUNG**

An erster Stelle gilt mein Dank PD Dr. med. Christian Benzing, der für mich während der Erstellung meiner Dissertation jederzeit ein Ansprechpartner war. Er unterstütze mich stets und half mir ein besseres Verständnis für eigenständiges wissenschaftliches Arbeiten zu entwickeln. Er war mir aufgrund seiner jahrelangen Erfahrung in der klinischen Forschung allzeit eine große Hilfe. Seine Begeisterung für die klinische Arbeit und Forschung war mir häufig eine Inspiration.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann, meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Erstellung dieser Arbeit immer uneingeschränkt motiviert und unterstützt haben.

# BESCHEINIGUNG STATISTIK



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften |

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktorin: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Atik, Cecilia Filiz



Promotionsinstitution/Klinik: Chirurgische Klinik (CVK und CCM)

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Cecilia Atik* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 04.09.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Multiples Testproblem berücksichtigen
- Problematik der Variablenselektion für multiples binär-logistisches Modell berücksichtigen

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 04.09.2020

Name des Beraters:



Unterschrift Berater, Institutsstempel

  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
Klinische Epidemiologie  
Campus-Charité-Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Sitz: Reinhardtstr. 58