

3 ERGEBNISSE

3.1 CCC

3.1.1 Mortalität

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum (5 bis 4527 Tage; Median 547 Tage) verstarben 57 der 84 Patienten (67,9%), laut Auskunft der behandelnden Ärzte alle an den Folgen ihrer malignen Erkrankung.

Zehn der 84 Patienten verstarben innerhalb der ersten 90 Tage nach dem operativen Eingriff, bei 9 Patienten erschien der operative Eingriff zumindest teilweise ursächlich (Tab. 3.1). Dies entspricht einer perioperativen 90d-Letalität von 10,7%. Ein Patient verstarb 71 Tage nach der Operation an einem Pfortaderverschluss durch Tumordinfiltration. Da es sich hierbei nicht um eine OP-Folge handelt, wurde der Patient nicht bei der 90d-Letalität miterfasst.

Der Median des Alters der von perioperativer Letalität betroffenen Patienten betrug 69 Jahre, Mittelwert $62,6 \pm 10,3$ Jahre. Die mediane Dauer des Pringle-Manövers lag bei diesen Patienten bei 30min., der Median aller 84 Patienten zum Vergleich bei 28min. Drei der 4 Patienten (75%) mit zusätzlicher Darmresektion und 3 der 7 Patienten (42,8%) mit Zirrhose verstarben perioperativ.

Die 30d-Letalität betrug bei 6 von 84 Patienten 7,1%.

Die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes reichte von 5 bis zu 69 Tagen bei einem Median von 15 Tagen.

Pat. Nr.	Alter	m/w	R	Überleben (Tage)	Operation(en)	Todesursache	Dauer Pringle Manöver (min)	Zirrhose
C9	42	m	1	5	Hemihepatektomie rechts+ Hemicolektomie rechts	septisches Multiorganversagen	34	-
C10	73	w	0	8	Hemihepatektomie rechts	septisches Kreislaufversagen	11	+
C11	61	m	1	9	Hemihepatektomie rechts	leberinsuffizienz- bedingtes Multiorganversagen	25	+
C12	70	m	2	22	Erweitert rechts + Hemicolektomie rechts	septisches Kreislaufversagen	30	+
C13	69	m	1	23	Erweitert rechts	Leberversagen	23	-
C14	52	m	0	26	Trisegmentektomie rechts	leberinsuffizienz- bedingtes Multiorganversagen	32	-
C15	58	m	0	39	Trisegmentektomie rechts	leberinsuffizienz- bedingtes Multiorganversagen	26	-
C16	69	w	0	44	Hemihepatektomie links + Billroth II	Herz- Kreislaufversagen bei Arrosionsblutung (A. hepatica propria)	30	-
C17	69	w	1	69	Trisegmentektomie rechts	toxisches Kreislauf- versagen bei Leberinsuffizienz	38	-

Tab3.1: Perioperative 90-Tages-Letalität. n=9

3.1.2 Morbidität

Bei 38 von 84 Patienten traten postoperativ Komplikationen auf. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 45,2%.

Von den 75 Patienten, die nicht von der perioperativen Letalität betroffen waren, entwickelten 28 Patienten (37,8%) die insgesamt 42 in *Tab. 3.2* aufgeführten Komplikationen.

Komplikation	n	Pat.Nr	Alter	m/w	R	OP-Verfahren	Therapie
Galleleck	7 (9,3%)	C19	41	w	1	erweitert links	T-Drain zur Ausbildung einer Gallefistel
		C20	41	w	1	erweitert rechts	Relaparotomie, Übernähung, transhepatische perkutane Drainage
		C21	53	m	1	erweitert links	Spontanpersistenz
		C22	59	w	1	Trisegmentektomie rechts	Biliomdrainage
		C23	63	w	0	Hemihepatektomie rechts	ERC mit Stenteinlage (erneute ERC zu Korrektur bei disloziertem Stent)
		C24	64	m	1	erweitert rechts	konservative Therapie
		C25	79	w	1	Keilresektion	konservative Therapie
Pleuraerguss (drainagepflichtig)	4 (5,3%)	C26	43	w	0	erweitert rechts	Bülau-Drainage
		C27	48	m	0	Hemihepatektomie rechts	Bülau-Drainage
		C28	58	w	0	Trisegmentektomie rechts	Bülau-Drainage
		C29	66	m	0	Unisegmentektomie	Bülau-Drainage
Aszites (ohne Leberinsuffizienz)	3 (4,0%)	C30	40	m	1	erweitert rechts	konservativ: Humanalbumin & Diuretika
		C31	43	m	0	Hemihepatektomie links	konservative Therapie
		C32	67	m	0	Trisegmentektomie rechts	Diurese, konservative Therapie
Leberinsuffizienz	3 (4,0%)	C26	43	w	0	erweitert rechts	konservative Therapie
		C28	58	w	0	Trisegmentektomie rechts	konservative Therapie: Substitution von FFP's
		C33	62	w	0	Hemihepatektomie rechts	konservative Therapie
Nachblutung	3 (4,0%)	C27	48	m	0	Hemihepatektomie rechts	Relaparotomie (Hämatomausräumung)
		C29	66	m	0	Unisegmentektomie	Relaparotomie
		C34	58	w	0	erweitert rechts	Relaparotomie
Nierenversagen	3 (4,0%)	C26	43	w	0	erweitert rechts	Hämodialyse
		C34	58	w	0	erweitert rechts	Hämodialyse
		C29	66	m	0	Unisegmentektomie	konservative Therapie, medikamentös
Pneumonie	2 (2,7%)	C35	40	m	0	Hemihepatektomie links	Antibiotikatherapie
		C3	54	w	1	Hemihepatektomie rechts	Antibiotikatherapie

Komplikation	n	Pat.Nr	Alter	m/w	R	OP-Verfahren	Therapie
Thrombose	2 (2,7%)	C36	48	m	1	Hemihepatektomie links	Vollheparinisierung
		C37	65	w	1	Trisegmentektomie rechts	Relaparotomie, Thrombektomie
Sek. Wundheilung	2 (2,7%)	C31	43	m	0	Hemihepatektomie links	konservative Therapie
		C2	50	w	0	Hemihepatektomie rechts	konservative Therapie
Cholangitis	0						
Anastomoseninsuffizienz	0						
Sonstige (je 1x)	13 17,3%						
Abszess, subhepatisch		C36	48	m	1	Hemihepatektomie links	Abszessspaltung & Drainage
Abszess, subphrenisch		C40	61	w	2	Trisegmentektomie rechts	abwartende Haltung bei mangelnder Punktierbarkeit, fehlender ausgeprägter Klinik & schlechter Prognose
Abszess, subkutan		C41	65	w	0	Hemihepatektomie links	Abszessspaltung & Tamponade
Leukozytose (am ehesten Zystitis)		C38	74	w	0	Trisegmentektomie rechts	Antibiotikatherapie
Embolie		C36	48	m	1	Hemihepatektomie links	Vollheparinisierung
Beatmung		C26	43	w	0	erweitert rechts	s. Hämatothorax
Subileus		C32	67	m	0	Trisegmentektomie rechts	konservative Therapie
Hämatothorax		C26	43	w	0	erweitert rechts	Tracheotomie, Thorakotomie, Bülau's, Beatmung, Antibiotikatherapie
Herzrhythmusstörungen		C6	63	m	0	erweitert rechts	konservative Therapie
Angina pectoris		C39	70	w	1	erweitert rechts	konservative Therapie
thyreotoxische Krise		C42	69	w	0	Trisegmentektomie links	konservative Therapie
reaktive Depression		C34	58	w	0	erweitert rechts	konservative Therapie
psychisches Durchgangssyndrom		C38	74	w	0	Trisegmentektomie rechts	konservative Therapie
Gesamt	42						

Tab. 3.2: Postoperative Komplikationen. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf n=75 Patienten, die nicht perioperativ verstorben sind

3.1.3 Operationen

Die mittlere Operationsdauer betrug 250 Minuten. Am wenigsten Zeit (120 min) wurde für eine Hemihepatektomie rechts benötigt und am längsten (430 min) für eine erweiterte Hemihepatektomie rechts. Bei 83 der 84 Operationen (98,8%) wurde die Hilusokklusion nach *Pringle* angewandt, deren mediane Dauer 28 min, die minimale 11 min und die maximale 53 min betrug. Bei 35 Patienten (41,7%) mussten intraoperativ zwischen 1 und 14 Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert werden, davon bei 7 Patienten mehr als 3 EK's. Die mediane Anzahl der EKs bei Transfundierten betrug zwei. Bei 4 Patienten wurde jeweils aufgrund der Tumordinfiltration neben dem Eingriff an der Leber auch noch ein Teil des Intestinums reseziert in 2 Fällen mittels Hemicolektomie rechts und je einmal durch Magenresektion nach Billroth I und Billroth II. Drei dieser 4 Patienten verstarben perioperativ, darunter auch der einzige dieser Gruppe bei dem eine potentiell kurative (R0) Resektion gelungen war. Bei dem länger überlebenden Patienten handelt es sich um Patient C36, bei dem aufgrund von Tumordinfiltration neben einer anatomischen Resektion links eine Billroth I – Operation durchgeführt wurde. Es konnte nur eine R1-Resektion erzielt werden. Der Patient überlebte insgesamt 215 Tage postoperativ.

Bei 2 Patientinnen wurde an der verbleibenden Leber noch zusätzlich eine Keilresektion vorgenommen. Diese kleinere Resektion blieb jedoch bei der Gruppierung der Patienten unberücksichtigt. Die Häufigkeiten der angewandten Operationstechniken, sowie deren Anteil R0-Resektionen und perioperativ verstorbener Patienten sind der Tab. 3.3 zu entnehmen.

	n	n _{R0}	n _{90d}
Hemihepatektomie rechts	19 (22,6%)	14 (73,7%)	3 (15,8%)
Hemihepatektomie links	12 (14,3%)	8 (66,7%)	1 (8,3%)
erweitert rechts	19 (22,6%)	7 (36,8%)	2 (10,5%)
erweitert links	10 (11,9%)	3 (30,0%)	0
Trisegmentektomie rechts	15 (17,9%)	8 (53,3%)	3 (20,0%)
Trisegmentektomie links	3 (3,6%)	2 (66,7%)	0
atypische / Segmentresektionen	6 (7,1%)	4 (66,7%)	0
Gesamt	84 (100%)	46 (54,8%)	9 (10,7 %)

Tab. 3.3: Resektionstechniken

3.1.4 Radikalität und 90d-Letalität

Insgesamt 46 der 84 Patienten (54,8%) konnten potentiell kurativ durch eine R0-Resektion behandelt werden. Nur makroskopische Tumorfreiheit (R1) wurde bei 31 Patienten (36,9%) erzielt und bei 7 Patienten (8,3%) konnte lediglich eine R2-Resektion durchgeführt werden. Das Ausmaß der perioperativen Letalität ist in Tab. 3.4 dargestellt.

Fernmetastasen traten bei 3 Patienten (3,6%) auf und zwar 2 mal im Stadium pT3 und 1 mal bei pT4. Bei 2 der 3 Patienten war auch der Lymphknotenstatus positiv. Die Lokalisation der Metastasen war in einem Fall die Lunge, einmal eine beginnende Pleurakarzinose und einmal das Jejunum. Bei der Patientin mit den pulmonalen Filiae wurden diese erst nach der Operation festgestellt, die anderen Absiedelungen wurden intraoperativ entdeckt und angegangen. In beiden Fällen konnten mikroskopisch tumorfreie Resektionsränder erzielt werden.

Insgesamt war bei den nicht kurativen Resektionen ein Tumoranschnitt oder –rest im Lebergewebe die ganz überwiegende Ursache für die fehlende Radikalität, wie in Tab. 3.5 dargestellt. Bei 28 (82,3%) dieser insgesamt 34 Patienten war dies jedoch nicht intraoperativ ersichtlich, sondern erst durch die histologische Begutachtung nachzuweisen.

Bei 41 der insgesamt 46 Patienten mit R0-Resektion wurde durch den Pathologen die minimale Entfernung zum Resektionsrand angegeben. Dieser tumorfreie Saum maß zwischen 1 und 50mm, Median 6mm, Mittelwert $10,6 \pm 11,3$ mm

Radikalität	n	n _{90d}
R0	46 (54,8%)	4 (8,7%)
R1	31 (36,9%)	4 (12,9%)
R2	7 (8,3%)	1 (14,3%)
Gesamt	84 (100%)	9 (10,7%)

Tab. 3.4: Radikalität und 90d-Letalität

Lokalisation des Tumorrestes	R1-Resektion	R2-Resektion
Resektionsrand der Leber	28 (73,3%)	6 (15,8%)
Perineuralscheideninfiltration	2 (5,3%)	0
Infiltration des Darmes	1 (2,6%)	0
Fernmetastasen	0	1 (2,6%)
Gesamt	31 (81,8%)	7 (18,4%)

Tab. 3.5: Ursachen für fehlende Radikalität. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf n=38 Patienten (R1- und R2-Resektionen)

Die folgenden Tabellen 3.6 - 3.15 geben einen Überblick über verschiedene Parameter des Tumorbefalls aller Patienten. Zu jeder Anzahl (n; insgesamt 84) wurde der zugehörige Anteil der potentiell kurativ behandelten Patienten (n_{R0} ; insgesamt 46), sowie die Anzahl der perioperativ verstorbenen Patienten (n_{90d} ; insgesamt 9) dargestellt.

Tabelle 3.8.1 stellt den Zusammenhang des Gradings mit anderen Parametern dar.

	n	n_{R0}	n_{90d}
UICC I	0	0	0
UICC II	14 (16,7%)	11 (78,6%)	0
UICC IIIa	26 (31,0%)	15 (57,7%)	4 (15,4%)
UICC IIIb	15 (17,9%)	8 (53,3%)	2 (13,3%)
UICC IVa	26 (31,0%)	10 (38,5%)	1 (3,8%)
UICC IVb	3 (3,6%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)

Tab. 3.6: UICC-Stadien

	n	n_{R0}	n_{90d}
N0	41 (48,8%)	26 (63,4%)	2 (4,9%)
N1	30 (35,7%)	14 (46,6%)	5 (16,7%)
Nx / k.A.	13 (15,5%)	6 (46,2%)	2 (15,4%)

Tab. 3.7: Lymphknotenbefall

	n	n _{RO}	n _{90d}
G1	6 (7,1%)	4 (67,7%)	0
G2	57 (67,9%)	27 (47,4%)	6 (10,5%)
G3	21 (25,0%)	15 (71,4%)	3 (14,3%)

Tab. 3.8: Histologischer Differenzierungsgrad

	n	25%	25-75%	>75%	LK+	LAC+	PNI+	Anzahl Tumor-Knoten (Median)
		Leberbefall						
84								
G1	6	1 (16,7%)	5 (83,3%)	-	2 (33,3%)	3 (50%)	2 (33,3%)	1
G2	57	28 (49,1%)	23 (40,3%)	6 (10,6%)	20 (35,1%)	12 (21,1%)	9 (15,8%)	2
G3	21	6 (28,6%)	13 (61,9%)	2 (9,5%)	8 (38,1%)	4 (19,0%)	5 (23,8%)	2

PNI+ : mit Infiltration der Perineuralscheiden
LAC+: mit Lymphangiosis carcinomatosa
LK+ : Lymphknotenstatus positiv

Tab 3.8.1: Gradingspezifische Zusammensetzung der Patienten mit CCC

	n	n_{R0}	n_{90d}
<5cm	16 (19,0%)	10 (62,5%)	1 (6,3%)
5-10cm	48 (57,1%)	23 (47,9%)	6 (12,5%)
>10cm	20 (23,8%)	8 (40,0%)	2 (10,0%)

Tab. 3.9: Durchmesser des größten Tumorknotens

	n	n_{R0}	n_{90d}
1 Knoten	40 (47,6%)	22 (55,0%)	5 (12,5%)
2-3 Knoten	12 (14,3%)	7 (58,3%)	0
>3 Knoten	32 (38,1%)	12 (37,5%)	4 (12,5%)

Tab. 3.10: Anzahl der Tumorknoten

	n	n_{R0}	n_{90d}
<25 % der Leber	35 (41,6%)	23 (65,7%)	3 (8,5%)
25 % - 75 %	41 (48,8%)	22 (53,6%)	5 (12,2%)
> 75 %	8 (9,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)

Tab. 3.11: Prozentualer Befall der Leber

	n	n_{R0}	n_{90d}
Lymphangiosis -	65 (77,4%)	37 (56,9%)	6 (9,2%)
Lymphangiosis +	19 (22,6%)	9 (47,4%)	3 (15,8%)

Tab. 3.12: Lymphangiosis carcinomatosa

	n	n_{R0}	n_{90d}
Perineuralscheiden -	68 (81,0%)	40 (62,5%)	6 (8,8%)
Perineuralscheiden+	16 (19,0%)	6 (37,5%)	3 (18,8%)

Tab. 3.13: Perineuralscheideninfiltration

	n	n_{R0}	n_{90d}
Pankreas-/ Duodenalinfiltration -	83 (98,8%)	46 (55,4%)	9 (10,8%)
Pankreas-/ Duodenalinfiltration +	1 (1,2%)	0	0

Tab. 3.14: Pankreas- / Duodenalinfiltration

	n	n_{R0}	n_{90d}
Zirrhose -	77 (91,7%)	43 (55,8%)	6 (7,8%)
Zirrhose +	7 (8,3%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)

Tab. 3.15: Zirrhose

3.1.5 Überleben

Zunächst wurde das Überleben bei allen 84 Patienten untersucht und dann die Abhängigkeit von der Radikalität bei den 75 Patienten, die nicht operationsbedingt in der perioperativen Zeit verstarben. Aus dieser Gruppe wurden die 41 Patienten, bei denen eine R0-Resektion gelungen war, separat unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet.

In der Tabelle 3.16a-c sind für diese unterschiedlichen Teilmengen des Patientenkollektivs die Kenndaten der beobachteten Überlebenszeiten unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren dargestellt.

In den Abbildungen 3.1 - 3.12 sind die entsprechenden aktuarischen Überlebensraten mittels Produkt-Limit-Methode nach Kaplan und Meier grafisch dargestellt.

Tabelle 3.17 zeigt den Zusammenhang von OP-Technik und unterschiedlichen signifikanten Parametern.

	n	Überleben in Monaten		1-	3-	5-
		Median	Mittelwert ± St. Abw.	-jahres Überlebensrate		
alle	84	18,5	44,0 ± 6,7	58,3%	31,9%	22,4%
ohne 90d-Letalität (n=75)						
Radikalität						
R0	42	31,7	66,8 ± 11,8	68,1%	49,6%	35,4%
R1	27	16,9	26,6 ± 4,4	66,7%	27,3%	13,6%
R2	6	5,5	15,1 ± 4,7	50%	0%	0%

Tab. 3.16a: Überlebenszeiten unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren

	n	Überleben in Monaten		1-	3-	5-
		Median	Mittelwert ± St. Abw.	-jahres Überlebensrate		
ohne 90d-Letalität, ohne M1, nur R0–Resektionen (n=41)						
Operationstechnik						
Hemihepatektomie	19	41,9	67,9 ± 15,1	72,2%	51,1%	43,8%
Erweiterte Resektion	10	27,9	23,4 ± 4,9	56,3%	28,1%	0%
Trisegmentektomie	8	12,7	50,6 ± 22,2	57,1%	42,9%	21,4%
atypische / Segmentresektionen	4	a	b	100%	100%	100%
UICC-Stadien						
UICC 2	11	-	105,4 ± 18	90%	90%	72%
UICC 3A	13	-	94,7 ± 20,6	92,3%	70,3%	52,7%
UICC 3B	7	10,1	12,7 ± 1,8	33,3%	0%	0%
UICC 4A	10	8,8	13,2 ± 6,6	35%	10%	0%
pN-Stadien						
N0	24	-	89,8 ± 14,6	87,0%	71,9%	58,1%
N1	12	9,9	12,6 ± 2,4	28,1%	0%	0%
Nx	5					
Histologischer Differenzierungsgrad						
G1	4	-	25,9 ± 7,7	66,7%	66,7%	-
G2	25	-	78,9 ± 15,2	66,8%	61,2%	53,6%
G3	12	20,4	35,3 ± 11,8	72,7%	27,3%	9,1%
Durchmesser des größten Tumorknotens						
<5cm	10	39,7	58,2 ± 23,1	66,7%	66,7%	33,3%
5-10cm	23	32,5	68,3 ± 13,4	76,5%	49,4%	42,4%
>10cm	8	9,9	44,4 ± 20,3	50%	37,5%	18,7%
Anzahl der Tumorknoten						
Solitärknoten	22	-	93,8 ± 16,1	85%	73,2%	53,4%
2 bis 3 Knoten	7	10,9	30,8 ± 15,2	42,8%	28,6%	14,3%
>3 Knoten	12	12,7	21,8 ± 6,5	54,5%	15,2%	15,2%

Tab. 3.16b: Überlebenszeiten unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren

	n	Überleben in Monaten		1-	3-	5-
		Median	Mittelwert ± St. Abw.	-jahres Überlebensrate		
ohne 90d-Letalität, ohne M1, nur R0–Resektionen (n=41) Fortsetzung						
Anteil betroffenen Lebergewebes						
<25% Leberbefall	22	39,7	67,0 ± 14,3	75,2%	56,9%	40,6%
25-75% Leberbefall	19	27,9	62,0 ± 16,0	61,1%	43,2%	32,4%
Lymphangiosis carcinomatosa						
ohne Lymphangiosis carcinomatosa (-)	33	41,9	78,7 ± 13,0	80,3%	60,0%	49,5%
mit Lymphangiosis carcinomatosa (+)	8	9,6	13,2 ± 3,24	25,0%	12,5%	-
Perineuralscheiden Infiltration						
Perineuralscheiden Infiltration (-)	35	41,9	75,8 ± 12,6	76,1%	57,8%	47,7%
Perineuralscheiden Infiltration (+)	6	9,6	11,2 ± 1,7	20%	0%	0%
Leberzirrhose						
ohne Zirrhose	43	32,5	60,6 ± 10,4	69,7%	49,7%	40,2%
mit Zirrhose	3	9,36	79,1 ± 49,3	50%	50,0%	50,0%
St. Abw.: Standardabweichung						
-: keine Angabe möglich						
a: kein Patient verstorben - Median der Beobachtungszeit 2,39 Jahre						
b: MW der Beobachtungszeit 3,5±1,12 Jahre						

Tab. 3.16c: Überlebenszeiten unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren

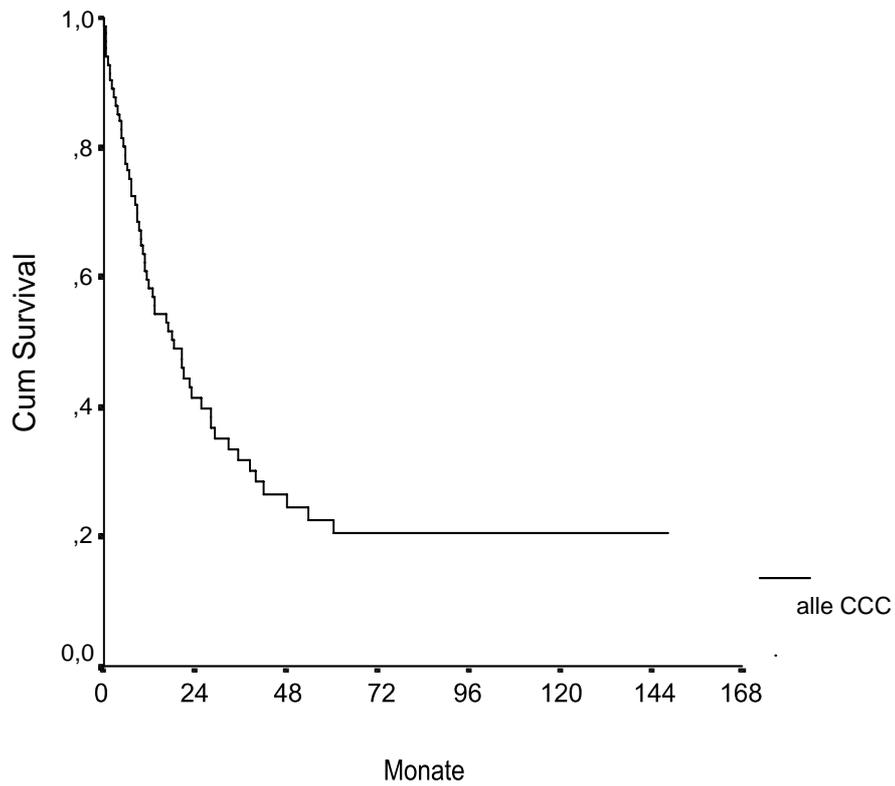


Abb. 3.1: kumulatives Überleben bei allen CCC (n=84)

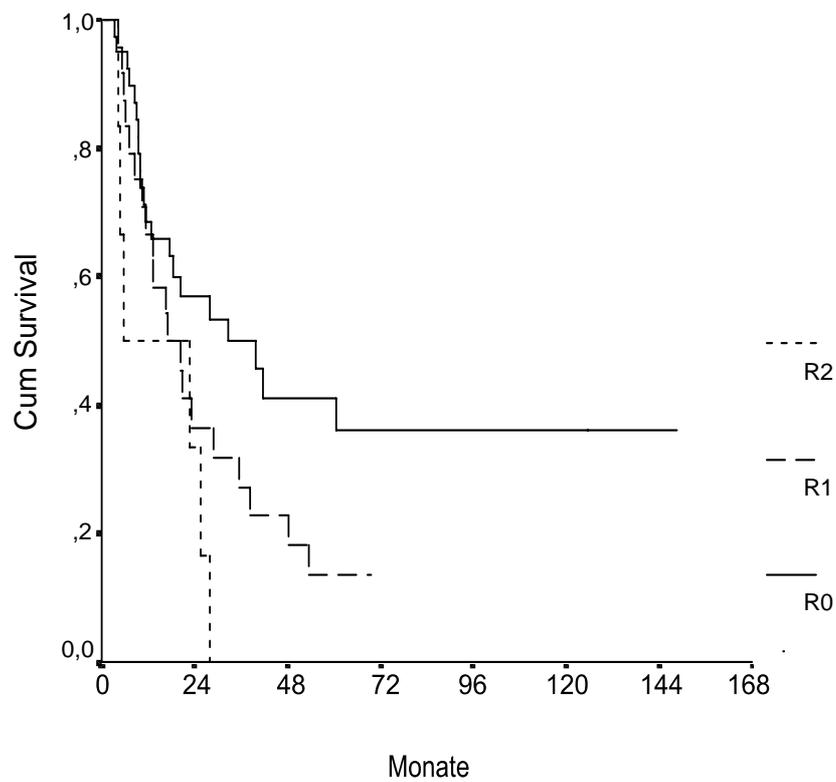


Abb. 3.2: kumulatives Überleben nach Radikalität (n=75)

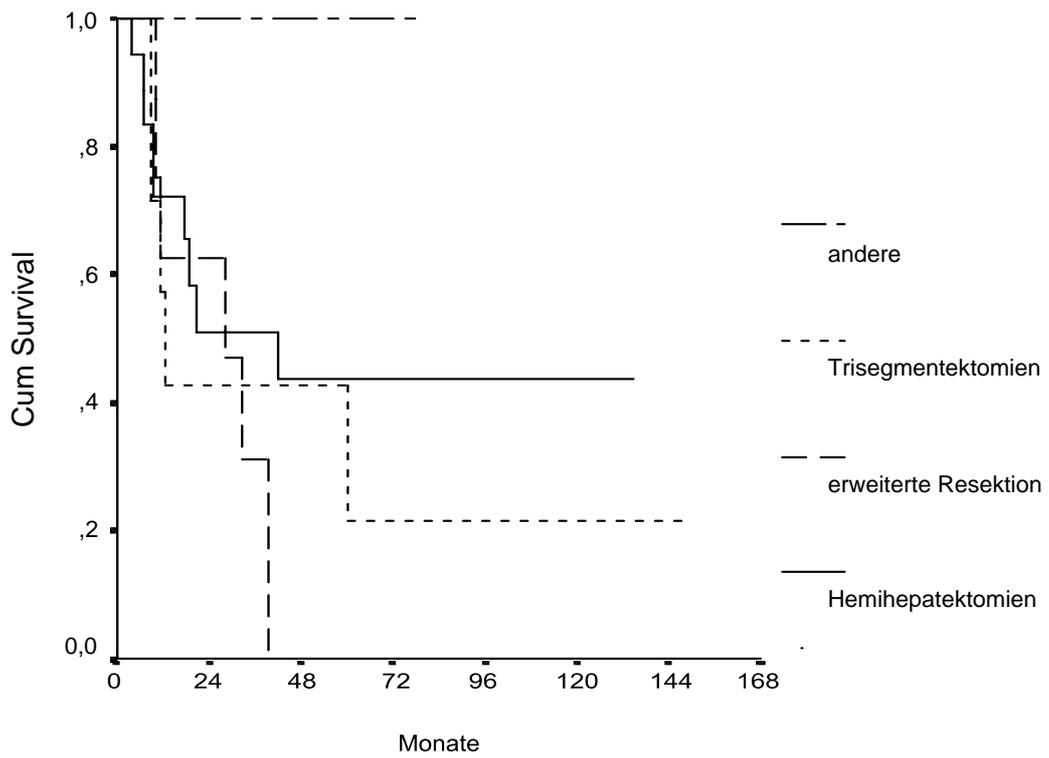


Abb. 3.3: kumulatives Überleben nach Resektionsverfahren (nur R0; n=41)

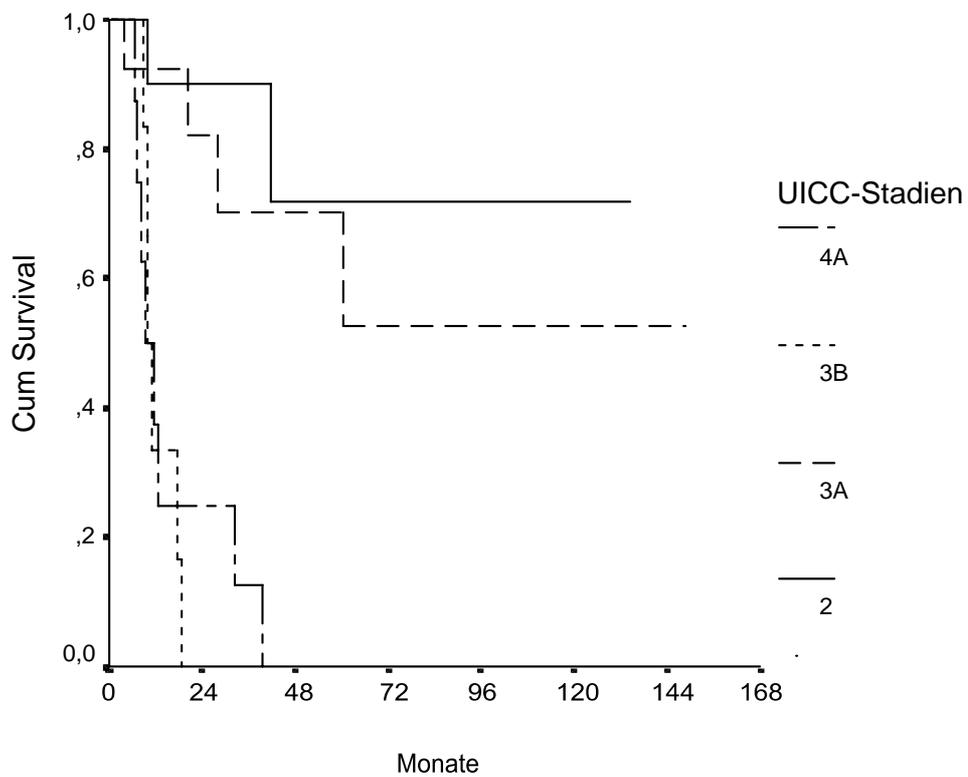


Abb. 3.4: kumulatives Überleben nach UICC-Stadien (nur R0; n=41)

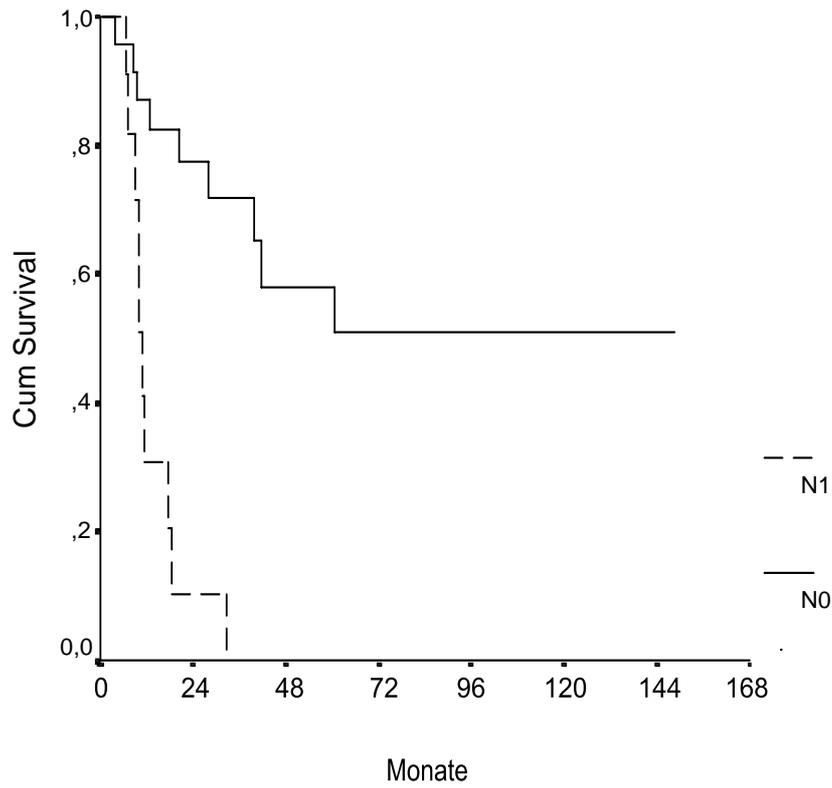


Abb. 3.5: kumulatives Überleben nach pN (nur R0; n=36)

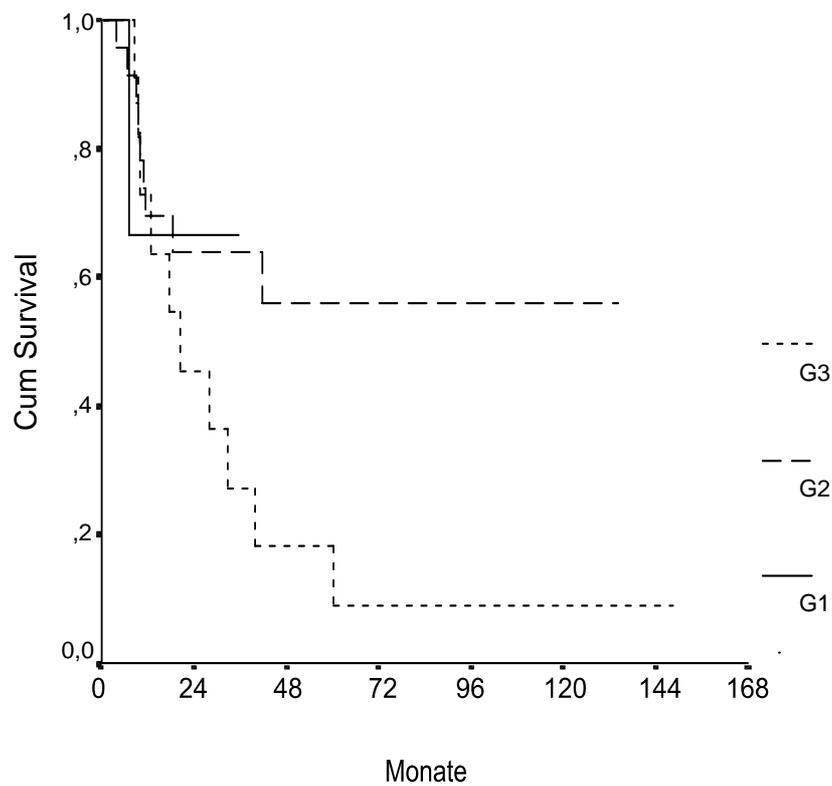


Abb. 3.6: kumulatives Überleben nach Grading (nur R0; n=41)

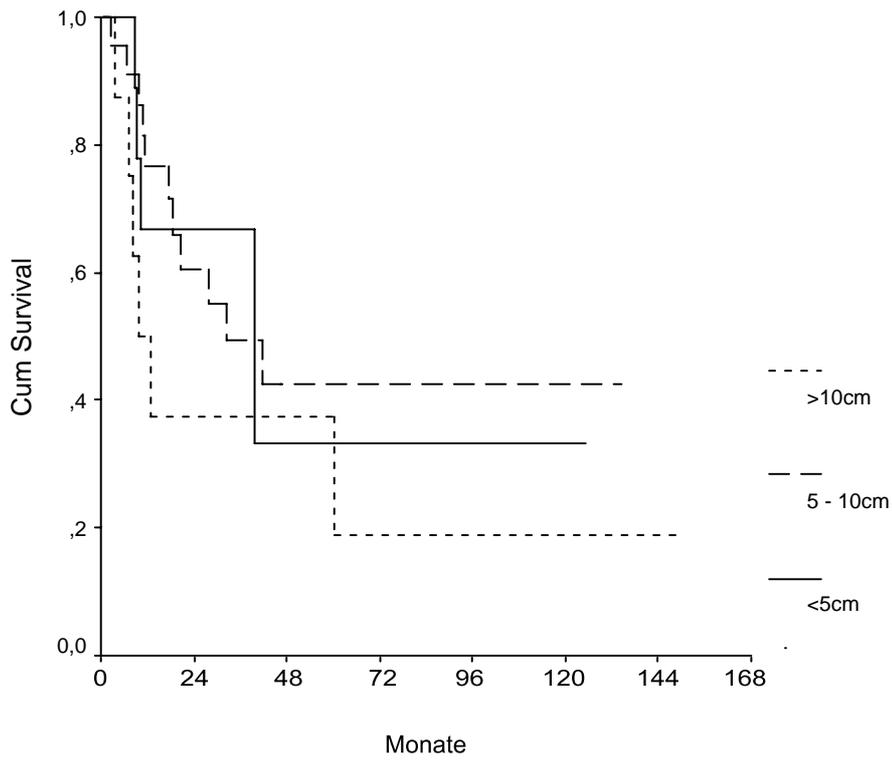


Abb. 3.7: kumulatives Überleben nach Durchmesser des größten Tumorknotens (nur R0, n=41)

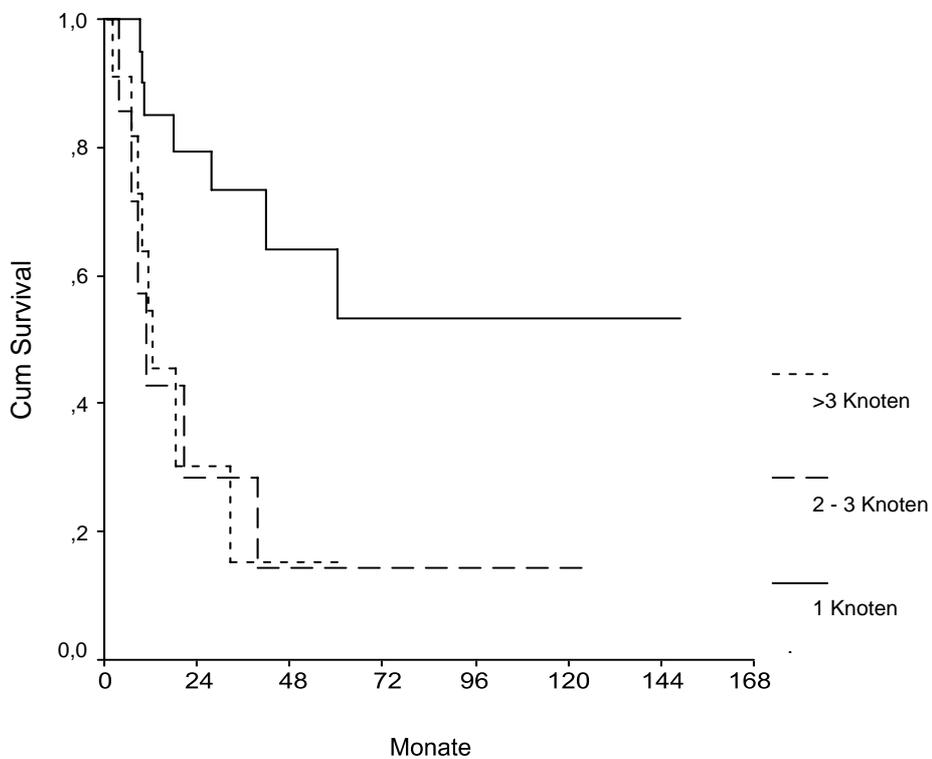


Abb. 3.8: kumulatives Überleben nach Anzahl der Tumorknoten (nur R0, n=41)

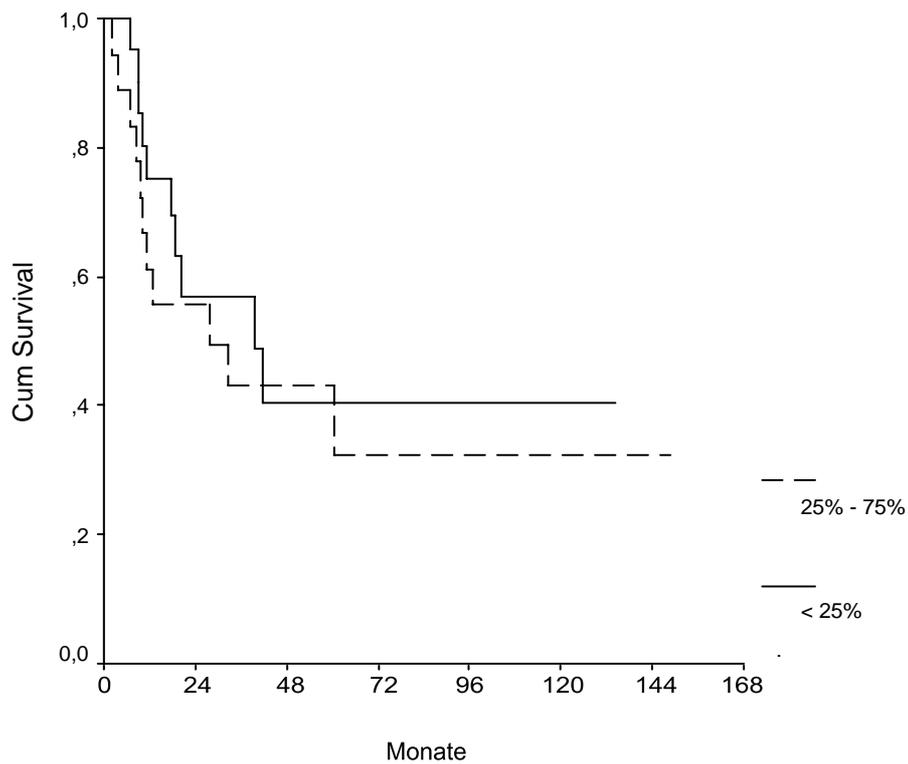


Abb. 3.9: kumulatives Überleben nach prozentualem Anteil betroffenen Lebergewebes (nur R0, n=41)

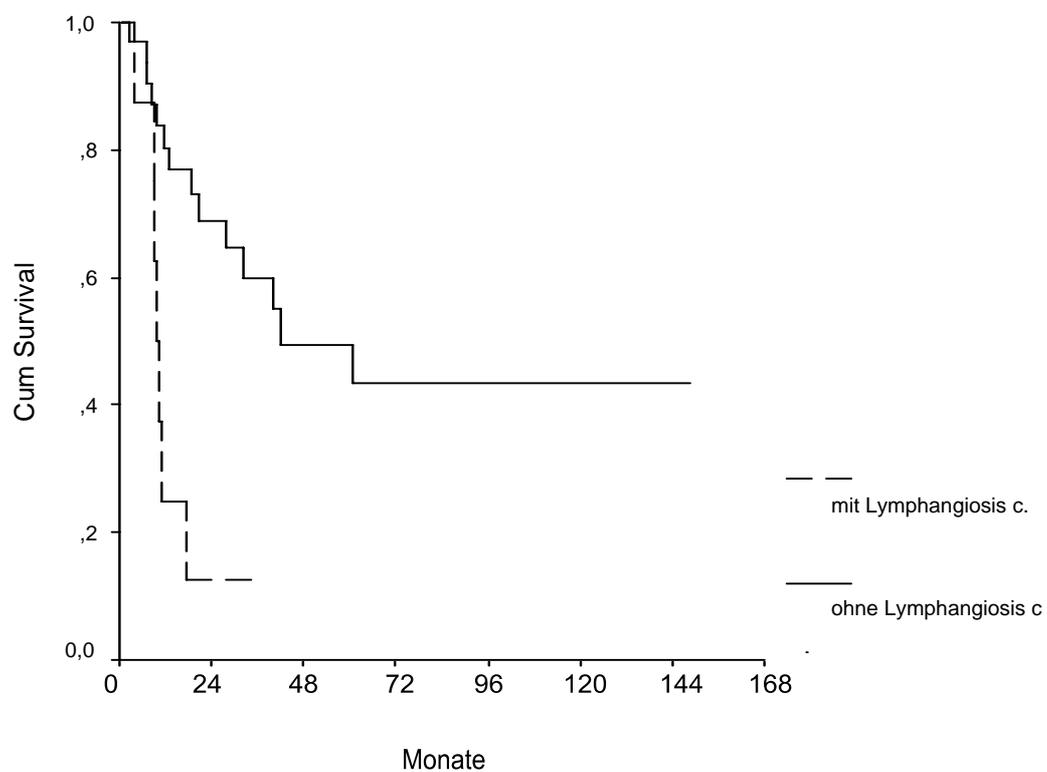


Abb. 3.10: kumulatives Überleben nach Vorhandensein von Lymphangiosis carcinomatosa (nur R0, n=41)

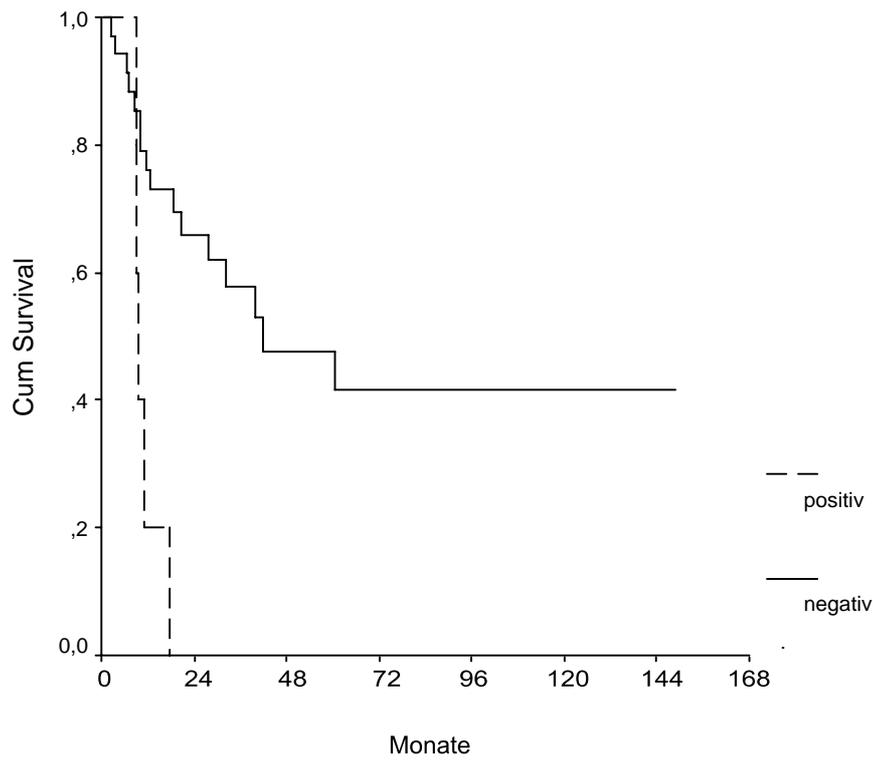


Abb. 3.11: kumulatives Überleben nach Vorhandensein von Perineuralscheiden Infiltration (nur R0, n=41)

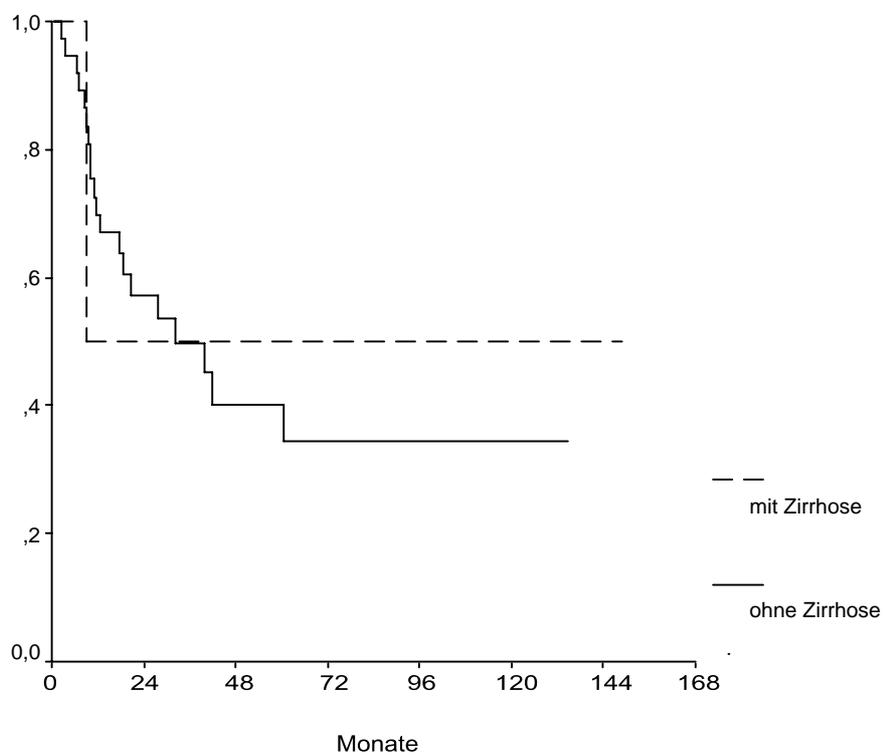


Abb. 3.12: kumulatives Überleben nach Vorhandensein von Zirrhose (nur R0, n=41)

Resektionsverfahren	n	UICC				pN1	Anzahl Knoten (Median)	Lymphangiosis carcinomatosa	Perineuralscheiden Infiltration
		2	3A	3B	4A				
Hemihepatektomie	19	7	7	2	3	4	1	4	3
Erweiterte Resektion	10	3	3	4	-	6	2	2	-
Trisegmentektomie	8	1	2	2	3	2	3	2	2
atypische / Segmentresektionen	4	3	1	-	-	-	1	-	-

Tab 3.17: Zusammensetzung der Patienten mit CCC nach Operationstechnik (nur R0; n=41)

3.1.6 Prognostische Bedeutung einzelner Faktoren

Zur Identifizierung prognostischer Faktoren in den unterschiedlichen Teilmengen der CCC-Patienten wurde die Cox-Regressionsanalyse eingesetzt. Untersucht wurden die Faktoren, bei denen ein ursächlicher Zusammenhang mit der Gesamtprognose denkbar erschien. Dies waren im einzelnen:

Alter	prozentualer Leberbefall
Geschlecht	maximaler
Vorerkrankungen	Tumorknotendurchmesser
Resektionsverfahren	Anzahl der Tumorknoten
zusätzliche Resektion von	Lymphangiosis carcinomatosa
Darmanteilen	Infiltration der
OP-Dauer	Perineuralscheiden
Dauer der Hilusokklusion	Leberzirrhose
Transfusionen	Abstand vom Resektionsrand
Radikalität	bei R0
UICC-Stadium	
Lymphknotenstatus	
Grading	

Für alle n=84 Patienten zeigten sich in univariater Analyse signifikante Effekte auf die Gesamtprognose für die Parameter *UICC-Stadium*** (p=0,0000), *Lymphknotenstatus*** (p=0,0000) und *Radikalität** (p=0,0322).

In multivariater Analyse zeigte sich, dass das *UICC-Stadium* alleine den prognostischen Wert bestimmt und sich die Prognosegenauigkeit nicht durch Betrachtung weiterer Parameter verbessert. Tab 3.18 zeigt die relativen Risiken bezogen auf das UICC-Stadium 2 mit der günstigsten Prognose.

	Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall	p-Wert
UICC 3A vs 2	1,99	0,65 – 6,12	0,2273
UICC 3B vs 2**	10,37	3,26 – 33,01	0,0001
UICC 4A vs 2**	6,47	2,21 – 18,92	0,0006
UICC 4B vs 2**	54,57	10,21 – 291,55	0,0000

Tab 3.18: multivariate Cox-Regression für unterschiedliche Parameter bezüglich der Prognose bei allen n=84 Patienten

Hinsichtlich der perioperativen 90d-Letalität erwiesen sich sowohl in uni- als auch in multivariater Analyse das Vorhandensein einer *Leberzirrhose*, sowie die zusätzliche Durchführung einer *Darmresektion* als hochsignifikante Risikofaktoren.

	Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall	p-Wert
zusätzliche Darmresektion**	8,93	1,60 – 49,52	0,0123
Zirrhose**	7,95	1,78 – 35,54	0,0067

Tab 3.19: multivariate Cox-Regression für unterschiedliche Parameter mit relativem Risiko *perioperativ* zu versterben bei allen n=84 Patienten

Bei den n=75 Patienten, die nicht perioperativ verstarben, zeigten sich die Parameter *UICC-Stadium*** (p=0,0000), *Lymphknotenstatus*** (p=0,0000) und *Radikalität des Eingriffes**(p=0,0129) als Parameter mit signifikanter prognostischer Bedeutung. Auch hier erbrachte die multivariate Analyse, dass neben dem *UICC-Stadium* keine weiteren Parameter zur signifikanten Verbesserung der prognostischen Genauigkeit beitragen (Tab 3.20).

	Relatives Risiko	95%-Konfidenz- Intervall	p-Wert
UICC 3A vs 2	1,72	0,52 – 5,59	0,3670
UICC 3B vs 2	12,39	3,75 – 40,93	0,0000
UICC 4A vs 2	7,75	2,63 – 22,82	0,0002

Tab. 3.20: multivariate Cox-Regression für UICC-Stadien bezüglich der Prognose bei den n=75 Patienten, die nicht perioperativ verstorben sind

Bei den n=41 potentiell kurativ behandelten Patienten ließen sich in univariater Analyse die Faktoren *UICC-Stadium*, *Lymphknotenstatus*, *Anzahl der Tumorknoten*, *Lymphangiosis carcinomatosa* und *Perineuralscheideninfiltration* mit signifikanter prognostischer Bedeutung identifizieren.

In der multivariaten Analyse zeigt sich, dass die Kombination der Faktoren *UICC-Stadium* und *Lymphangiosis carcinomatosa* alleine zur Abschätzung der Prognose geeignet sind (Tab 3.21) und dass durch Untersuchung weiterer Parameter keine Verbesserung der Prognosegenauigkeit zu erzielen ist. Den stärksten Einfluss besitzt der Faktor *UICC-Stadium*.

	Relatives Risiko	95%-Konfidenz- Intervall	p-Wert
UICC 3A vs 2	1,68	0,30 – 9,31	0,5506
UICC 3B vs 2	9,86	1,37 – 70,67	0,0228
UICC 4A vs 2	19,52	3,61 – 104,33	0,0005
Lymphangiosis c.	3,41	0,97 – 12,44	0,0488

Tab 3.21: multivariate Cox-Regression für unterschiedliche Parameter mit relativem Risiko zu sterben bei n=41 Patienten (nur R0–Resektionen ohne 90d-Letalität)

3.2 Gallenblasenkarzinome

Die Lokalisation der Gallenblasenkarzinome war bei 19 von 62 Patienten (30,6%) der Fundus, bei 8 (12,9%) das Korpus, bei 11 (17,7%) der Gallenblasenhals und bei 24 Patienten (38,7%) war der Ursprungsort nicht beurteilbar oder es wurde keine Angabe gemacht. Histologisch wurde der Tumor bei 57 (91,3%) Patienten als Adenokarzinom klassifiziert, bei 3 (4,8%) Patienten als Plattenepithelkarzinom und bei 2 (3,2%) als anaplastisches Karzinom.

3.2.1 Mortalität

52 (83,9%) der 62 Patienten verstarben im gesamten Nachbeobachtungszeitraum an ihrer Grunderkrankung. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes reichte von 9 bis zu 59 Tagen bei einem Median von 27 Tagen.

13 der 62 Patienten verstarben innerhalb der ersten 90 Tage nach dem operativen Eingriff (Tab. 3.22), davon 9 noch im Krankenhaus. Dies entspricht einer perioperativen 90d-Letalität von 21,0% und einer Krankenhausletalität von 14,5%. Die 30d-Letalität betrug bei 6 / 62 Patienten 9,7%.

Bei den 5 Patienten G12, G16, G19, G20 und G21 ist die Todesursache letztlich auf eine Tumorprogredienz zurückzuführen, es kann somit angenommen werden, dass die Überlebenszeiten ohne operative Intervention noch kürzer als die tatsächlich beobachteten Zeiträume gewesen wären.

Die so bereinigte perioperative 90Tages-Letalität (n_{90d-OP}) beträgt 8/62 (12,9%).

Pat. Nr.	Alter Jahre	m/w	R	Überleben (Tage)	Operation(en)	Todesursache
G10	58	m	1	12	Erweitert rechts Whipple-OP	Herz-Kreislauf-Versagen nach Arrosionsblutung aus A. hep.com.
G4	72	w	0	13	Trisegmentektomie rechts	Leberversagen mit konsekutivem Nierenversagen
G11	64	m	2	17	Erweitert rechts	Leberversagen, Nierenversagen und ausgeprägte Pneumonie
G12	61	w	2	21	nur Cholezystektomie (offen)	tumorinfiltrationsbedingte akute GI-Blutung (nicht näher untersucht)
G13	51	m	0	26	Trisegmentektomie rechts, en-bloc-Resektion des Bulbus duodeni	Herz-Kreislauf-Versagen nach Blutung aus der A. hepatica communis
G14	48	m	0	27	Erweitert rechts Hemicolektomie re., Teilresektion von Zwerchfell, Bauchwand, eine Rippe	Leberversagen mit konsekutivem Multiorganversagen
G15	55	w	1	32	Erweitert rechts	Leberversagen mit konsekutivem Nierenversagen
G16	68	w	1	35	Trisegmentektomie rechts, Hemicolektomie re.,	tumorinfiltrationsbedingte Blutung aus dem Bulbus duodeni mit Kreislaufversagen
G17	73	w	0	37	Erweitert rechts Whipple-OP	Leberversagen mit konsekutivem Multiorganversagen
G18	71	w	1	50	Trisegmentektomie rechts	gallige Peritonitis bei Duodenalleck
G19	58	w	1	71	Choledochus Nachresektion, Hepaticoduodenostomie nach vorangegangener offener CHE (R1)	Tumorrezidiv (zu Hause verstorben)
G20	80	w	1	80	Gallenblasenbettresektion	Tumorrezidiv (auswärts verstorben)
G21	67	w	1	84	Trisegmentektomie rechts	tumorinfiltrationsbedingte akute GI-Blutung (nicht näher untersucht)

Tab 3.22: Perioperative 90-Tages Letalität

3.2.2 Morbidität

Komplikationen traten bei 38 von 62 Patienten (61,3%) auf. Von den 49 Patienten, die nicht von der perioperativen Letalität betroffen waren, entwickelten 25 Patienten (51,0%) die 35 (15 unterschiedlichen) in Tabelle 3.23 aufgeführten Komplikationen. Insgesamt erfolgte bei 10 Patienten die Anlage einer Drainage, bei 5 Patienten musste eine Revision durchgeführt werden.

Komplikation	n	Pat. Nr.	Alter	m/w	R	OP-Verfahren	Therapie
Galleleck	7 (14,3%)	G22	57	w	2	Erweitert rechts	Drainage
		G23	68	w	0	Cholezystektomie	Revision
		G24	71	w	0	Gallenblasenbett- resektion	Revision
		G25	54	w	0	Gallenblasenbett- resektion	Revision
		G8	63	w	2	Trisegmentektomie rechts	Drainage
		G26	57	w	0	Plurisegment- resektion	Drainage
Abszess	5 (10,2%)	G22	57	w	2	Erweitert rechts	Drainage
		G27	71	w	0	Erweitert rechts	Drainage
		G28	54	w	1	Erweitert rechts	Drainage
		G24	71	w	0	Gallenblasenbett- resektion	Revision
		G25	54	w	0	Gallenblasenbett- resektion	Revision
Biliom	4 (8,2%)	G29	64	w	0	Erweitert rechts	Drainage
		G6	69	w	0	Gallenblasenbett- resektion	Drainage
		G3	30	m	2	Gallenblasenbett- resektion	Drainage
		G30	77	w	0	Trisegmentektomie rechts	Drainage
Cholangitis	4 (8,2%)	G31	68	m	0	Gallenblasenbett- resektion	Antibiotikatherapie
		G32	68	w	1	Erweitert links	Antibiotikatherapie
		G7	61	w	0	Gallenblasenbett- resektion	Antibiotikatherapie
		G33	63	w	0	Trisegmentektomie rechts	Antibiotikatherapie
Leberinsuffizienz	3 (6,1%)	G34	53	w	1	Trisegmentektomie rechts	konservativ
		G32	68	w	1	Erweitert links	konservativ

Komplikation	n	Pat. Nr.	Alter	m/w	R	OP-Verfahren	Therapie
Pneumonie	2 (4,1%)	G35	66	m	0	Gallenblasenbett- resektion	Antibiotikatherapie
		G36	54	w	1	Erweitert rechts	Antibiotikatherapie
Sek. Wundheilung	2 (4,1%)	G25	54	w	0	Gallenblasenbett- resektion	Revision
		G32	68	w	1	Erweitert links	konservativ
Sonstige(je 1x)	8 (16,3%)						
Pleuraerguss (drainagepflichtig)		G37	52	w	2	Trisegmentektomie rechts	Bülau-Drainage
Verlegung des rechten Hauptbronchus		G38	70	w	0	atypische Resektion	konservativ
Stent Dislokation		G39	68	m	2	Gallenblasenbett- resektion	PTCD
Pankreasfistel + Peritonitis		G40	59	w	0	Erweitert rechts	Pankreaskopf- resektion & Pankreatico- jejunostomie
Arrhythmia absoluta		G41	72	w	1	Cholezystektomie	medikamentös
Harnröhrenprolaps bei Dauerkatheter		G8	63	w	2	Trisegmentektomie rechts	konservativ
Dünndarmleckage im Bereich der Endlosdrainage		G2	72	w	2	Cholezystektomie	Revision
anaphylaktische Reaktion auf Trasylol		G1	24	w	1	Hemihepatektomie links	medikamentös
Gesamt	35						

Tab. 3.23: Postoperative Komplikationen. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf n=49 Patienten, die nicht perioperativ verstorben sind

3.2.3 Operationen

Bei 26 (41,9%) von 62 Patienten wurde eine große Leberteilektomie vorgenommen. Die Operationsdauer betrug zwischen 130 und 530 min bei einem Median von 330 min. Gallenblasenbettektomien wurden bei 20 Patienten (32,3%) durchgeführt. Die Operationen dauerten zwischen 115 und 245 min, Median 205 min. Bei 39 Operationen, darunter alle großen Leberteilektomien und 7

Gallenblasenbettektomien wurden zwischen 7 und 39 min der Leberhilus abgeklemmt, Median 22 min. 28 Patienten (45,2%) benötigten intraoperativ 1 bis 6 Erythrozytenkonzentrate, Median 2 EKs.

Sieben Patienten wurden bezogen auf Leber- und Gallensystem nur cholezystektomiert, alle konventionell ‚offen‘, bei einem darüber hinaus wurde jedoch auch eine Whipple-OP bei Tumorinfiltration des Pankreas durchgeführt. Lediglich bei einem Patienten war die Neoplasie bei der routinemäßigen histologischen Aufarbeitung des Präparates entdeckt worden. Bei einem Patienten erfolgte eine Choledochusnachresektion nach R1-Resektion eines bei offener Cholezystektomie entdeckten Gallenblasenkarzinoms.

Tab 3.24 zeigt den Zusammenhang von Operationsverfahren und Tumorstadium.

	n	UICC - Stadium			
		2	3	4a	4b
Hemihepatektomie	1 (1,6%)	0	0	0	1 (100%)
Erweiterte Resektion	15 (24,2%)	0	0	5 (33,3%)	10 (66,7%)
Trisegmentektomie	10 (16,1%)	0	0	7 (70,0%)	3 (30,0%)
atypische- / Segmentresektionen	8 (12,9%)	0	1 (12,5%)	3 (37,5%)	4 (50,0%)
Gallenblasenbett- resektion	20 (32,2%)	4 (20,0%)	8 (40,0%)	3 (15,0%)	5 (25,0%)
Cholezystektomie/ andere	8 (12,9%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)	3 (37,5%)	2 (25,0%)
Gesamt	62 (100%)	5 (8,1%)	11 (17,7%)	21 (33,9%)	25 (40,3%)

Tab. 3.24: Resektionsverfahren und Tumorstadien

Die Häufigkeiten der angewandten Operationstechniken, sowie deren Anteil R0-Resektionen und perioperativ verstorbener Patienten sind in Tab. 3.25 aufgeführt. Die Anzahl derer, die perioperativ operationsbedingt verstarben (n_{90d-OP}), sowie die der tumorbedingt verstorbenen Patienten (n_{90d-Tu}) ist zusätzlich dargestellt.

	n	n_{R0}	n_{90d}	n_{90d-OP}	n_{90d-Tu}
Hemihepatektomie rechts	0	0	0	0	0
Hemihepatektomie links	1 (1,6%)	0	0	0	0
Erweitert rechts	14 (22,6%)	8 (57,1%)	5 (35,7%)	5 (35,7%)	0
Erweitert links	1 (1,6%)	0	0	0	0
Trisegmentektomie rechts	10 (16,1%)	4 (40,0%)	5 (50,0%)	3 (30,0%)	2 (20,0%)
Trisegmentektomie links	0	0	0	0	0
atypische- / Segmentresektionen	8 (12,9%)	4 (50,0%)	0	0	0
Gallenblasenbett- resektion	20 (32,2%)	12 (60,0%)	1 (5,0%)	0	1 (5,0%)
Cholezystektomie/ andere	8 (12,9%)	2 (12,5%)	2 (25,0%)	0	2 (25,0%)
Gesamt	62 (100%)	30 (48,4%)	13 (20,1%)	8 (12,9%)	5 (8,1%)

Tab. 3.25: Resektionstechniken

Insgesamt 17 der 62 Patienten (27,4%) wurden zusätzlich am Darm operiert. Bei 5 Patienten (8,1%) wurden neben der Leberteilresektion erweiterte Pankreatoduodenektomien nach Whipple vorgenommen, drei davon als R0-Resektion. Bei einem dieser Patienten wurde desweiteren eine Hemicolektomie rechts durchgeführt. Resektionen von Magenanteilen wurden zweimal (3,2%), bei einem Patienten als R1-, bei dem anderen als R2-Resektion durchgeführt. Billroth-II-Operationen, sowie Resektionen von ausschließlich Dünndarmanteilen wurden je zweimal (3,2%) mit jeweils einer R0- und einer R1-Resektion vorgenommen. Es erfolgten drei rechte Hemicolektomien (4,8%) mit jeweils einem R0-, R1- und R2-Ergebnis, sowie drei R0-Resektionen von Dünndarmanteilen zusammen mit einer Hemicolektomie (4,8%). Bei den beiden Patienten mit Hemihepatektomie links bzw. erweiterter Resektion links wurde keine zusätzliche Darmoperation durchgeführt; (vgl. Tab. 3.26).

	n	mit Zusatz- OP	Zusatz -OPs		
			n _{90d}	n _{90d-OP}	n _{90d-Tu}
Erweitert rechts	14	8 (57,1%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	0
Trisegmentektomie rechts	10	3 (30,0%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)
atypische- / Segmentresektionen	8	4 (50,0%)	0	0	0
Gallenblasenbett- resektion	20	1 (5,0%)	0	0	0
Cholezystektomie/ andere	8	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0	1 (12,5%)
Gesamt	62	17 (27,4%)	6 (9,7%)	4 (6,5%)	2 (3,2%)

Tab. 3.26: Resektionsverfahren und Zusatzoperationen

3.2.4 Radikalität und 90d-Letalität

Insgesamt 30 der 62 Patienten konnten potentiell kurativ behandelt werden.

Makroskopische Tumorfreiheit (R1) wurde bei 17 Patienten erzielt und bei 15 Patienten konnte lediglich eine R2-Resektion durchgeführt werden.

Metastasen traten bei 11 Patienten (17,7%) auf und zwar einmal im Stadium pT2, zweimal bei pT3 und achtmal bei pT4. Bei 6 der 11 Patienten war auch der Lymphknotenstatus positiv. Die Lokalisation der Metastasen war in 7 Fällen die Leber, 3 mal die Bauchwand und 1 mal das Duodenum. Bei 4 der 11 Patienten konnten R0-Resektionen durchgeführt werden, bei 5 Patienten R1- und bei 2 Patienten R2-Resektionen.

Bei 14 Patienten (22,6%) waren bereits Teile von Magen oder Darm per continuitatem tumorinfiltriert, bei 5 Patienten (8,1%) das Pankreas und bei 8 Patienten (12,9%) hatte sich eine Peritonealkarzinose gezeigt.

Die Lokalisation des tumorinfiltrierten Absetzungsrandes beziehungsweise des Tumorrestes ist in der folgenden Tabelle 3.27 dargestellt, die prozentualen Angaben beziehen sich auf n=32 nicht radikal operierte Patienten.

Lokalisation des Tumorrestes	n nicht radikal gesamt	n R1-Resektion	n R2-Resektion
Resektionsrand der Leber	12 (37,5%)	8	4
Extrahepatische Gallenwege	2 (6,3%)	1	1
Darm	6 (18,8%)	4	2
Pankreas	2 (6,3%)	1	1
Peritonealkarzinose	8 (25,0%)	1	7
keine Angabe	2 (6,3%)	2	0
Gesamt	32 (100%)	17	15

Tab. 3.27: Ursachen für fehlende Radikalität

Das Ausmaß der perioperativen Letalität bezogen auf die Radikalität ist in Tabelle 3.28 dargestellt.

Radikalität	n	n _{90d}	n _{90d-OP}	n _{90d-Tu}
R0	30 (48,4%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	0
R1	17 (27,4%)	7 (41,2%)	3 (17,6%)	4 (23,5%)
R2	15 (24,2%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)
Gesamt	62 (100%)	13 (21,0%)	8 (12,9%)	5 (8,1%)

Tab. 3.28: Radikalität und 90d-Letalität

Tabelle 3.29 zeigt die perioperativen Letalität bezogen auf die Operationsverfahren und die Radikalität.

		n	n _{90d}	n _{90d-OP}	n _{90d-Tu}
Erweitert rechts	R0	8	2 (25,0%)	2 (25,0%)	0
	R1	4	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0
	R2	2	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0
Trisegmentektomie rechts	R0	4	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0
	R1	5	3 (60,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)
	R2	1	0	0	0
Gallenblasenbettresektion	R0	12	0	0	0
	R1	2	1 (50,0%)	0	1 (50,0%)
	R2	6	0	0	0
Cholezystektomie/ andere	R0	2	0	0	0
	R1	2	1 (50,0%)	0	1 (50,0%)
	R2	4	1 (25,0%)	0	1 (25,0%)

Tab. 3.29: 90d-Letalität bezogen auf Resektionstechnik und Radikalität

Die anschließenden Tabellen 3.30 - 3.35 geben einen Überblick über folgende Parameter des Tumorbefalls aller Patienten: UICC-Stadium, pT-Stadium, pN-Stadium, Grading, Lymphangiosis carcinomatosa und Voroperation. Zu jeder Anzahl (n; insgesamt 62) wurde der zugehörige Anteil der potentiell kurativ behandelten Patienten (n_{R0}; insgesamt 30), sowie die Anzahl der perioperativ verstorbenen Patienten (n_{90d}; insgesamt 13) dargestellt. Diese wurde wiederum unterteilt in Patienten, die perioperativ operationsbedingt verstarben (n_{90d-OP}; 8 Patienten) und solche, die perioperativ tumorbedingt verstarben (n_{90d-Tu}; 5 Patienten).

	n	n _{R0}	n _{90d}	n _{90d-OP}	n _{90d-Tu}
UICC I	0	0	0	0	0
UICC II	5 (8,1%)	5 (100%)	0	0	0
UICC III	11 (17,7%)	7 (63,6%)	1 (9,1%)	0	1 (9,1%)
UICC IVa	21 (33,9%)	9 (42,9%)	5 (23,8%)	3 (14,3%)	2 (9,5%)
UICC IVb	25 (40,3%)	9 (36,0%)	7 (28,0%)	5 (20,0%)	2 (%)

Tab. 3.30: UICC-Stadien

	n	n _{R0}	n _{90d}	n _{90d-OP}	n _{90d-Tu}
T2	12 (19,4%)	11 (91,6%)	0	0	0
T3	14 (22,6%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)
T4	36 (58,1%)	15 (41,7%)	9 (25,0%)	7 (19,4%)	2 (5,6%)

Tab. 3.31: pT-Stadium

	n	n _{R0}	n _{90d}	n _{90d-OP}	n _{90d-Tu}
N0	16 (25,8%)	12 (75,0%)	4 (25,0%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
N1	22 (35,5%)	9 (40,9%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
N2	19 (30,6%)	9 (47,4%)	6 (31,6%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)
Nx / k.A.	5 (8,1%)	0	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0

Tab. 3.32: Lymphknotenbefall

Bei den 4 perioperativ verstorbenen Patienten mit N0 handelt es sich um die Patienten G13, G14, G16 und G21. Bei 3 Patienten lag das UICC-Stadium 4A, bei einem UICC 4B vor. Ebenfalls bei 3 Patienten wurde eine zusätzliche Darmresektion vorgenommen.

	n	n _{R0}	n _{90d}	n _{90d-OP}	n _{90d-Tu}
G1	3 (4,8%)	1 (33,3%)	0	0	0
G2	27 (43,5%)	16 (59,3%)	6 (22,2%)	2 (7,4%)	4 (14,8%)
G3	32 (51,6%)	13 (40,6%)	7 (21,9%)	6 (18,8%)	1 (3,1%)

Tab. 3.33: Histologischer Differenzierungsgrad

	n	n _{R0}	n _{90d}	n _{90d-OP}	n _{90d-Tu}
Lymphangiosis +	35 (56,5%)	15 (42,9%)	9 (25,7%)	5 (14,3%)	4 (11,4%)
Lymphangiosis -	20 (32,3%)	11 (55,0%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)	0
keine Angabe	7 (11,3%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)

Tab. 3.34: Lymphangiosis carcinomatosa

	n	n _{R0}	n _{90d}	n _{90d-OP}	n _{90d-Tu}
mit Voroperation	20 (32,3%)	14 (70,0%)	4 (20,0%)	3 (15,0%)	1 (5,0%)
ohne Voroperation	42 (67,7%)	16 (38,1%)	9 (21,4%)	5 (11,9%)	4 (9,5%)

Tab. 3.35: Voroperation

Von den 13 Patienten mit tumorfreiem Resektionsrand in der Erst-Operation der insgesamt 20 Voroperierten war in der Zeit bis zur definitiven Operation bei 5 Patienten (38,5%) ein Lokalrezidiv aufgetreten, bei 4 Patienten (30,8%) hatte sich zwar kein Lokalrezidiv, jedoch ein positiver Lymphknotenstatus gezeigt und bei einem Patienten war eine Metastase aufgetreten. Eine formale Nachresektion ohne Tumornachweis war in 3 Fällen (23,1%) erfolgt.

In Tabelle 3.36 ist das Verhältnis von Tumorstadium und Grading zu Lymphknotenstatus und Vorhandensein von Metastasen dargestellt. Bei den niedrigeren T3- und G2-Stadien sind dabei die Anteile des ausgedehnten N2-Befalles größer, bei G2 auch die des N1-Befalles. Die Patienten mit unklarem Status in Bezug auf Lymphknoten oder Metastasen wurden nicht mitangegeben.

	n	N0	N1	N2	M0	M1
T3	14	3 (21,4%)	4 (28,6%)	7 (50,0%)	11 (78,6%)	2 (14,3%)
T4	36	8 (22,2%)	14 (38,9%)	9 (25,0%)	23 (63,9%)	8 (22,2%)
G2	27	9 (33,3%)	12 (44,4%)	5 (18,5%)	23 (85,2%)	1 (3,7%)
G3	32	6 (18,8%)	10 (31,2%)	12 (3,8%)	21 (65,6%)	8 (25,0%)

Tab. 3.36: Zusammenhang von Tumorstadium und Grading mit Lymphknotenstatus und Metastasen

3.2.5 Überleben

In dieser Studie wurde nach Ablauf von etwa 5 Jahren, als noch 8,6% der Patienten mit Gallenblasenkarzinom lebten, kein Todesfall mehr beobachtet (Abb. 3.13). Zunächst wurde das Überleben bei allen 62 Patienten untersucht und dann die Abhängigkeit von der Radikalität bei den 49 Patienten, die die perioperative Zeit überlebten. Aus dieser Gruppe wurden die 26 Patienten, bei denen eine R0-Resektion gelungen war, separat unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet. In der Tabelle 3.37 sind die Kenndaten der beobachteten Überlebenszeiten analog zur Tab. 3.16 (Kap. 3.1.5 - CCC) unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren dargestellt. Der weitere Verlauf einer einzelnen Patientin mit R0-Resektion und histologischem Differenzierungsgrad G1 konnte nur 35 Tage beobachtet werden, eine weitere Nachverfolgung war nicht möglich.

In den Abbildungen 3.13 - 3.22 sind die entsprechenden aktuarischen Überlebensraten mittels Produkt-Limit-Methode nach Kaplan und Meier grafisch dargestellt.

	n	Überleben in Monaten		1-	3-	5-
		Median	Mittelwert ± St. abw.	-jahres Überlebensrate		
alle	62	7,4	22,4 ± 6,1	25,5%	11,4%	8,6%
ohne 90d-Letalität (n=49)						
Radikalität						
R0	26	13,7	46,0 ± 13,2	51,7%	27,4%	20,6%
R1	10	7,8	8,8 ± 0,8	11,3%	0%	0%
R2	13	7,32	6,1 ± 1,2	8,3%	0%	0%
ohne 90d-Letalität, nur R0-Resektionen (n=26)						
UICC-Stadien						
UICC 2	5	57,5	70,4 ± 30,5	80,0%	60,0%	30,0%
UICC 3	7	-	46,8 ± 11,6	71,4%	53,6%	53,6%
UICC 4A	8	7,2	13,2 ± 7,5	37,5%	0%	0%
UICC 4B	6	3,84	6,5 ± 1,6	25,0%	-	-

Tab. 3.37a: Überlebenszeiten unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren

	n	Überleben in Monaten		1-	3-	5-
		Median	Mittelwert ± St. abw.	-jahres Überlebensrate		
ohne 90d-Letalität, nur R0-Resektionen (n=26)						
pT-Stadien						
pT2	11	57,5	77,8 ± 24,2	78,8%	56,3%	37,5%
pT3	3	-	52,2 ± 17,5	66,7%	66,7%	66,7%
pT4	12	7,0	10,9 ± 2,9	27,3%	0%	0%
pN-Stadien						
pN0	10	13,7	45,6 ± 20,6	60,0%	36,0%	18,0%
pN1	10	23,4	33,6 ± 8,8	60,0%	30,0%	30,0%
pN2	6	2,8	6,5 ± 1,6	25,0%	-	-
Histologischer Differenzierungsgrad						
G2	13	24,5	46,6 ± 17,9	61,5%	33,0%	16,5%
G3	12	9,24	24,2 ± 8,8	45,5%	22,7%	22,7%
Operationstechnik						
Erweiterte Resektion	5	9,24	15,1 ± 5,9	40,0%	0%	0%
Trisegmentektomie	3	3,84	5,6 ± 1,8	0%	0%	0%
andere	18	72,5	23,4 ± 29,2	66,0%	49,5%	13,7%
prozentualer Anteil betroffenen Lebergewebes						
0-25% Leberbefall	19	19,8	64,8 ± 18,4	64,2%	42,8%	32,1%
26-75% Leberbefall	7	5,4	11,9 ± 4,6	28,6%	0%	0%
Lymphangiosis carcinomatosa						
ohne Lymphangiosis c.	11	13,7	71,4 ± 23,0	60,0%	50,0%	37,5%
mit Lymphangiosis c.	12	11,8	19,0 ± 4,4	48,6%	12,2%	-
keine Angabe	3					
Voroperation						
ohne Voroperation	16	7,44	15,1 ± 5,1	31,8%	7,9%	7,9%
mit Voroperation	10	57,5	88,3 ± 26,2	80%	66,7%	44,4%
St. abw.: Standardabweichung						
-: keine Angabe möglich						

Tab. 3.37b: Überlebenszeiten unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren

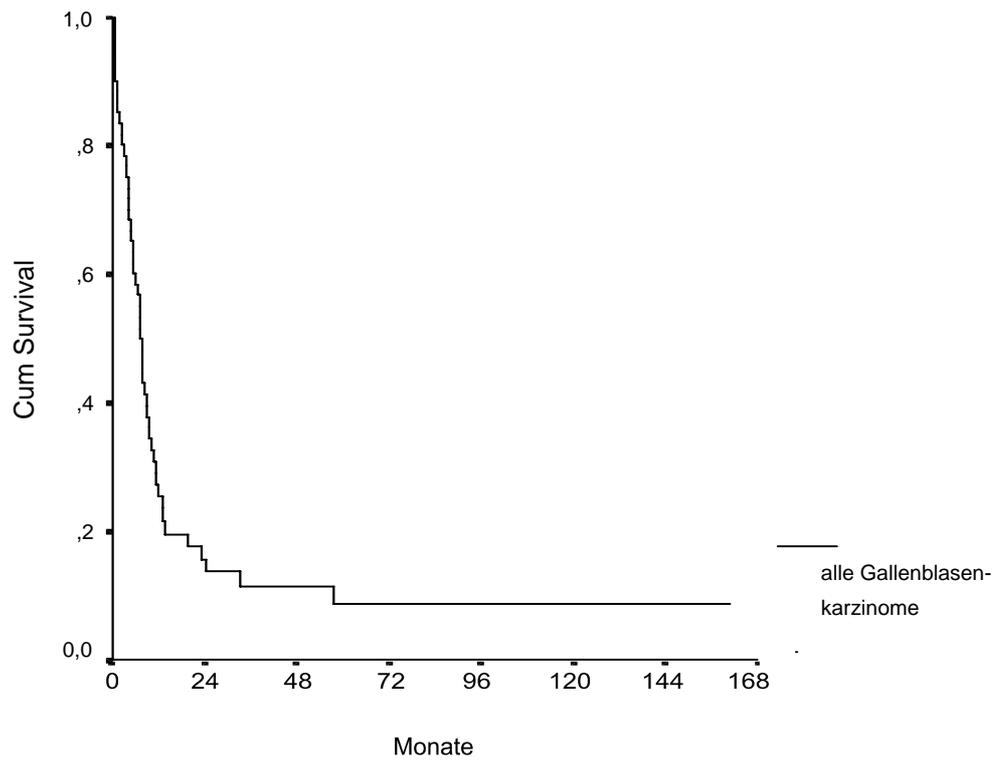


Abb. 3.13: kumulatives Überleben bei allen Gallenblasenkarzinomen (n=62)

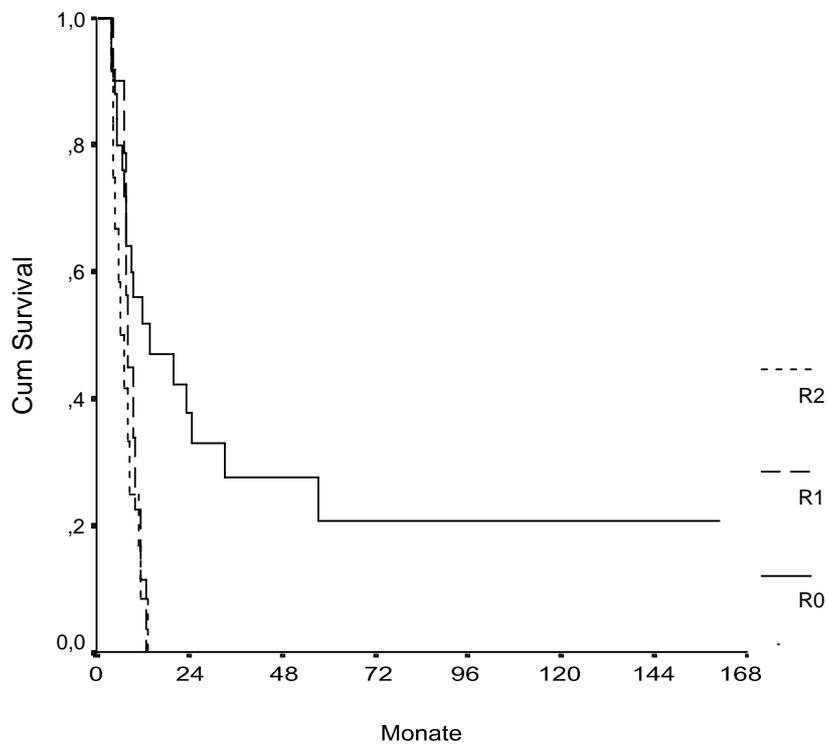


Abb. 3.14: kumulatives Überleben nach Radikalität (n=49)

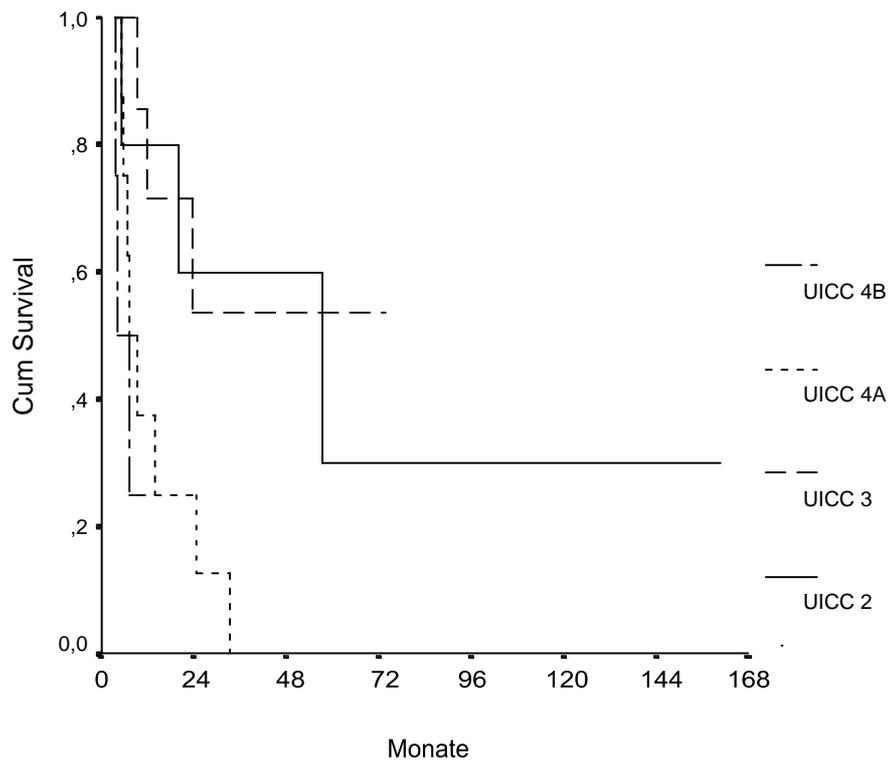


Abb. 3.15: kumulatives Überleben nach UICC-Stadien (nur R0; n=26)

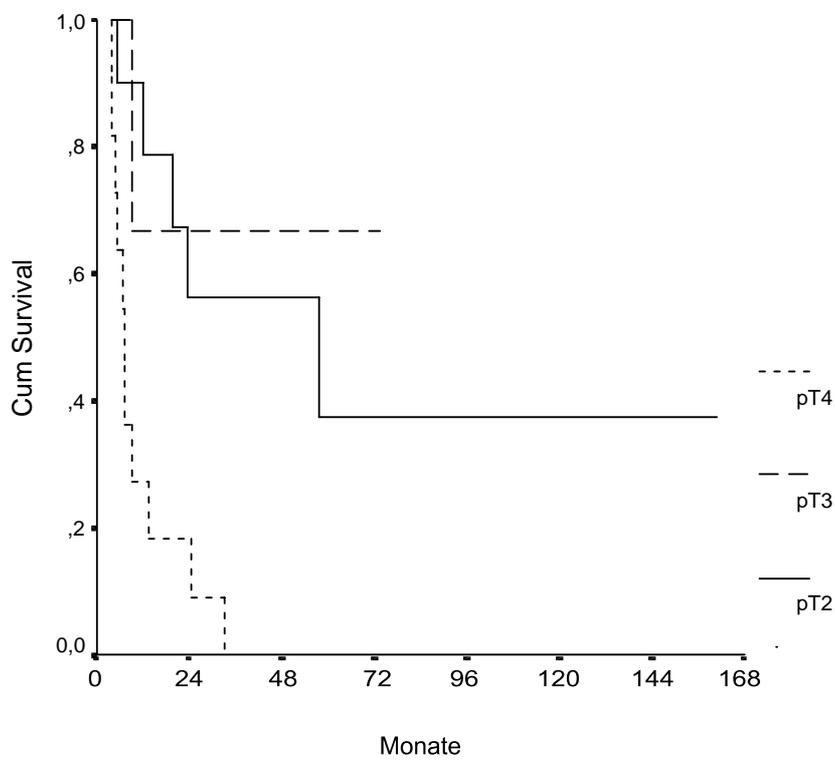


Abb. 3.16: kumulatives Überleben nach pT (nur R0; n=26)

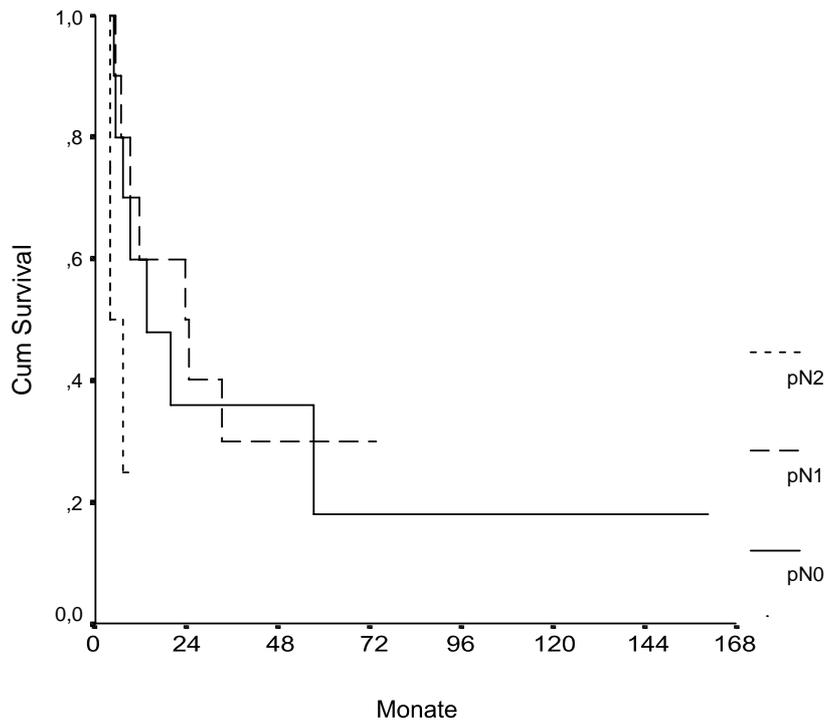


Abb. 3.17: kumulatives Überleben nach pN (nur R0; n=26)

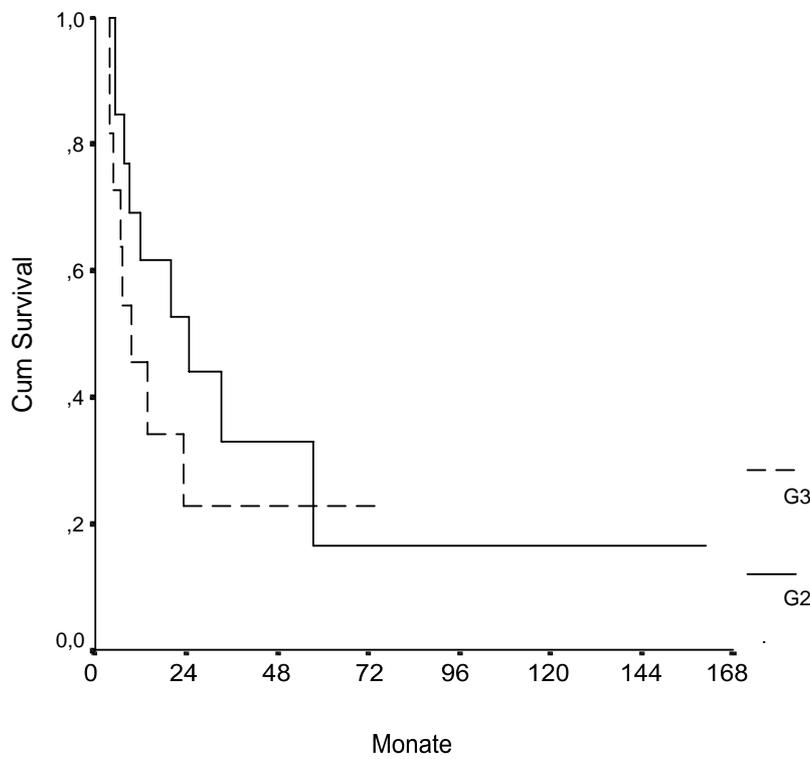


Abb. 3.18: kumulatives Überleben nach Grading (nur R0; n=26)

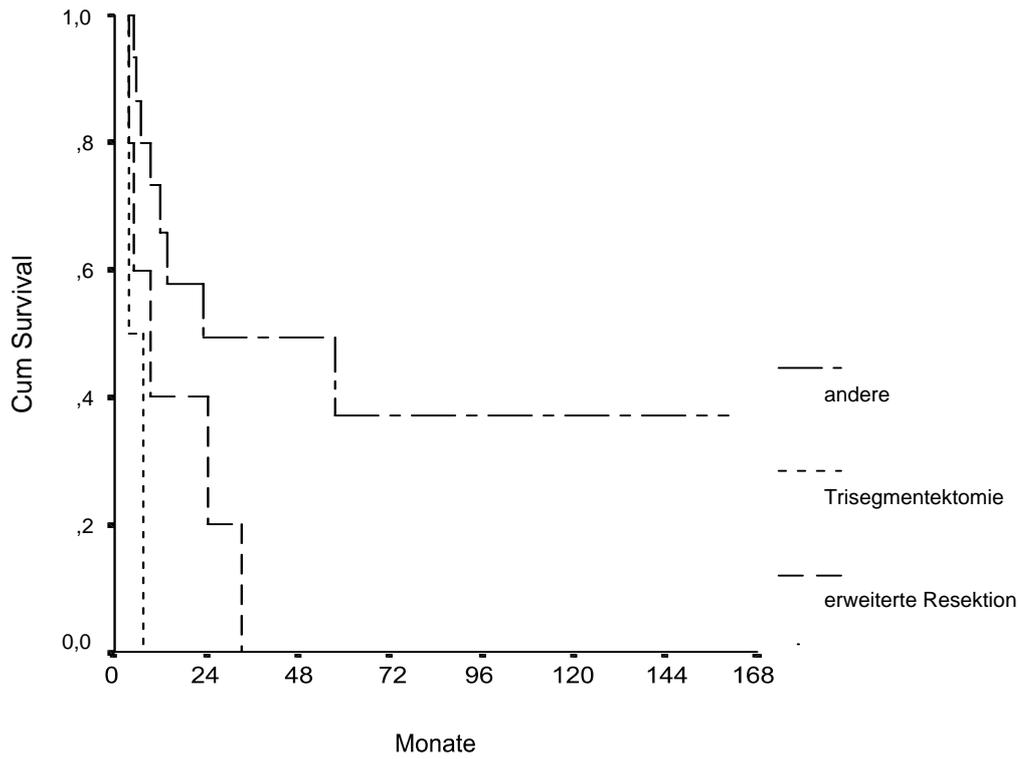


Abb. 3.19: kumulatives Überleben nach Resektionsverfahren (nur R0; n=26)

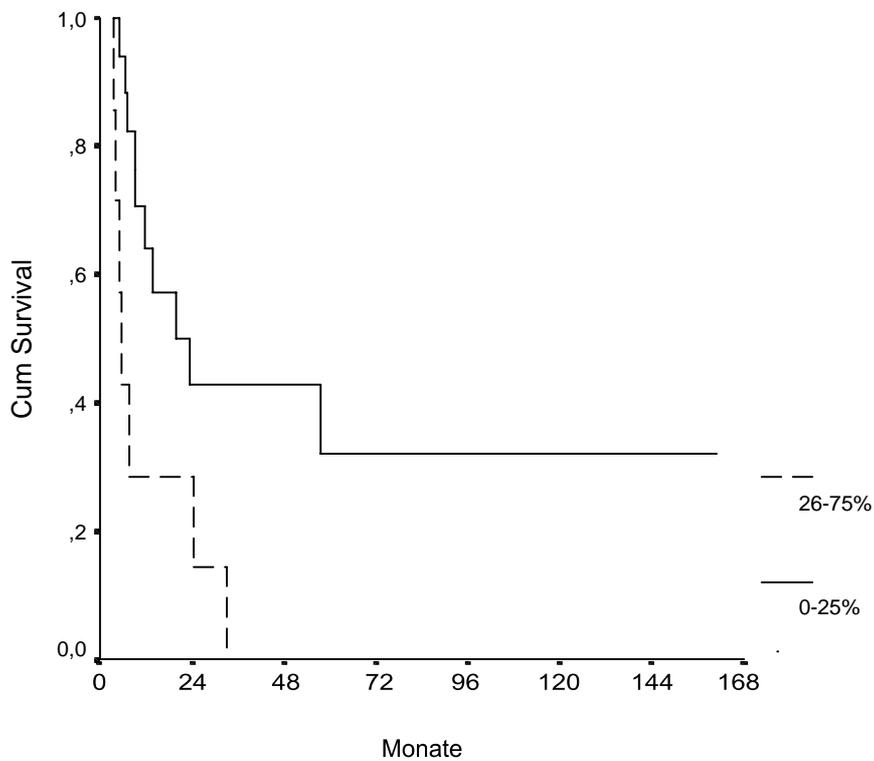


Abb. 3.20: kumulatives Überleben nach prozentualem Anteil betroffenen Lebergewebes (nur R0, n=26)

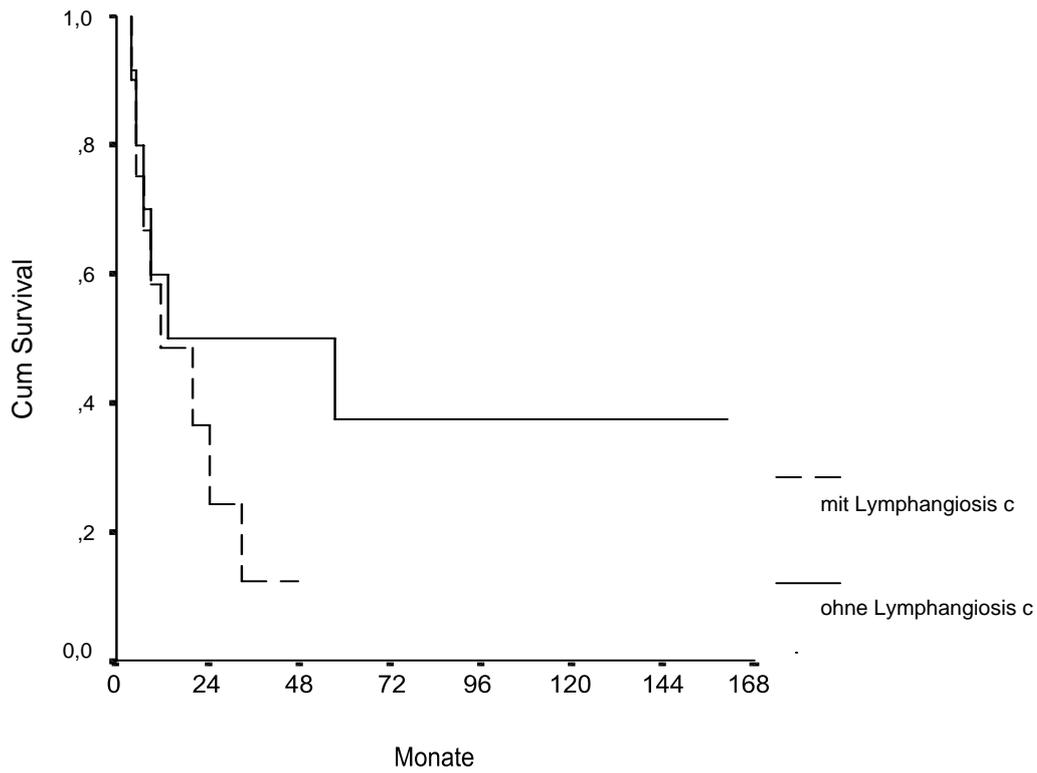


Abb. 3.21: kumulatives Überleben nach Vorhandensein von Lymphangiosis carcinomatosa (nur R0, n=23)

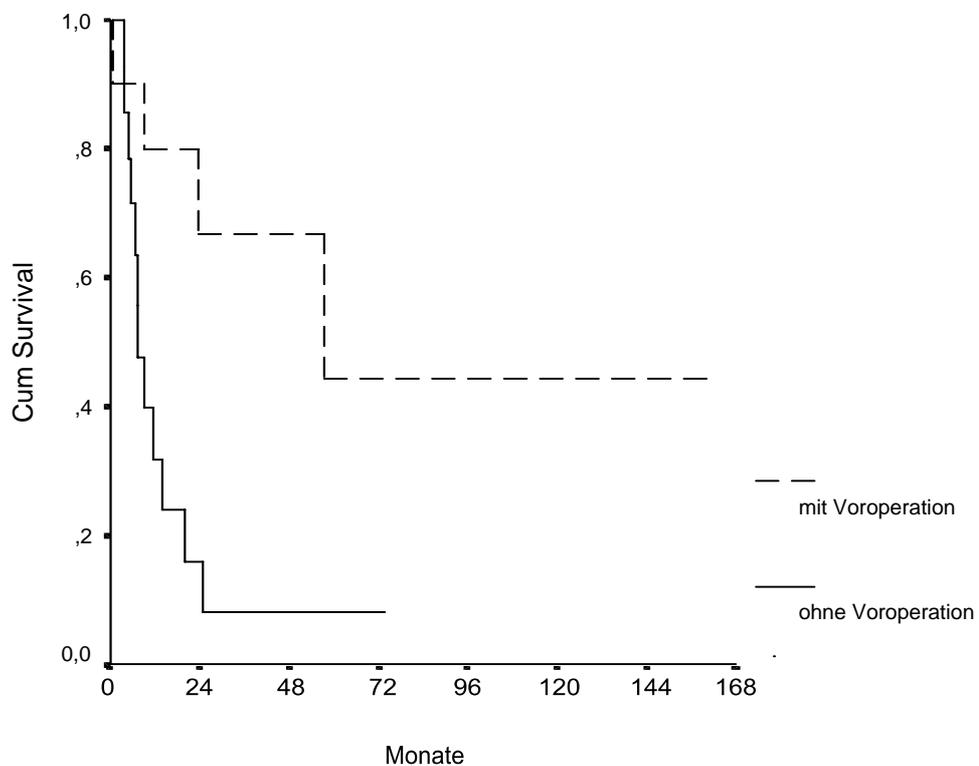


Abb. 3.22: kumulatives Überleben mit und ohne Voroperation (nur R0, n=26)

3.2.6 Prognostische Bedeutung einzelner Faktoren

Die Identifizierung prognostischer Faktoren in den unterschiedlichen Teilmengen der Patienten mit Gallenblasenkarzinom erfolgte entsprechend der Untersuchung bei den Patienten mit CCC (Kap. 3.1.6) mittels Cox-Regressionsanalyse. Die untersuchten Faktoren waren:

Alter	Radikalität
Geschlecht	UICC-Stadium
Vorerkrankungen	pT-Stadium
Voroperation	Lymphknotenstatus
Resektionsverfahren	Metastasierung
zusätzliche Resektion von	Grading
Darmanteilen	prozentualer Leberbefall
OP-Dauer	Lymphangiosis carcinomatosa
Dauer der Hilusokklusion	Abstand vom Resektionsrand
Transfusionen	bei R0

Hinsichtlich der perioperativen 90d-Letalität erwies sich keiner der untersuchten Parameter als signifikanter Risikofaktor.

Bei den n=49 Patienten, die nicht perioperativ verstarben, zeigten sich die Parameter *T-Stadium* ($p=0,0016$), *Radikalität des Eingriffes*** ($p=0,0037$), *Lymphknotenstatus*** ($p=0,0048$), *prozentualer Leberbefall*** ($p=0,0060$), *UICC-Stadium** ($p=0,0134$) und *Voroperation** ($p=0,0161$) in univariater Analyse als Variablen mit signifikanter prognostischer Bedeutung.

Die multivariate Analyse erbrachte, dass neben der *Radikalität* auch ein niedriges *T-Stadium* und ein negativer *Lymphknotenstatus*, sowie eine durchgeführte *Voroperation* jeweils signifikant zur Verbesserung der Prognose beitragen (Tab. 3.38).

	Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall	p-Wert
R1 vs R0	2,74	0,99 – 7,52	0,0512
R2 vs R0	3,79	1,29 – 12,09	0,0161
T3 vs T2	0,89	0,23 – 3,25	0,8577
T4 vs T2	2,66	1,84 – 8,35	0,0454
N1 vs N0	1,07	0,22 – 1,54	0,2681
N2 vs N0	4,33	1,34 – 13,70	0,0126
ohne Voroperation vs mit Voroperation	2,98	1,12 – 7,89	0,0285

Tab. 3.38: multivariate Cox-Regression bezüglich der Prognose bei den n=49 Patienten, die nicht perioperativ verstorben sind

Bei den n=24 potentiell kurativ behandelten Patienten ließen sich in univariater Analyse die Faktoren *T-Stadium*** ($p=0,0019$), *prozentualer Leberbefall*** ($p=0,0027$), *UICC-Stadium** ($p=0,0135$), *Resektionsverfahren** ($p=0,0450$), und *Voroperation** ($p=0,0314$) als solche mit signifikanter prognostischer Bedeutung identifizieren. In der multivariaten Analyse zeigt sich, dass der Faktor *T-Stadium* alleine zur Abschätzung der Prognose geeignet ist. Dabei muss eingeschränkt werden, dass der Unterschied in der Prognose dieser Patienten bei Stadium T2 und T3 nicht signifikant ist, dass jedoch ist der Unterschied zum Stadium T4 einen hochsignifikanten Kontrast aufweist (Tab 3.39). Dennoch lässt sich durch Untersuchung weiterer Parameter keine Verbesserung der Prognosegenauigkeit erzielen.

	Relatives Risiko	95%-Konfidenz-Intervall	p-Wert
T3 vs T2	1,24	0,11 – 8,70	0,7946
T4 vs T2	8,52	2,41 – 30,14	0,0009

Tab 3.39: multivariate Cox-Regression für unterschiedliche Parameter mit relativem Risiko zu sterben bei n=24 Patienten (nur R0–Resektionen ohne 90d-Letalität)