

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

DISSERTATION

Einfluss der routinemäßigen Pfortaderresektion
im Rahmen erweiterter Hemihepatektomien auf das
Langzeitüberleben beim perihilären Cholangiokarzinom
– eine Propensity-Score-Matching-Analyse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annika Lena Wolfsberger
aus Freiburg im Breisgau

Datum der Promotion: 05. März 2021

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	6
1 ZUSAMMENFASSUNG	7
1.1 KURZZUSAMMENFASSUNG	7
1.2 ABSTRACT	9
2 EINLEITUNG	10
2.1 DEFINITION	11
2.2 EPIDEMIOLOGIE	11
2.3 ÄTIOLOGIE	12
2.4 ANATOMISCHE EINTEILUNG UND KLASSIFIKATION	13
2.5 HISTOLOGIE	17
2.6 SYMPTOMATIK	18
2.7 DIFFERENTIALDIAGNOSEN	18
2.8 DIAGNOSTIK	18
2.9 PRÄOPERATIVE INTERVENTIONEN	20
2.10 NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE	22
2.11 KURATIVE THERAPIE	22
2.11.1 MÖGLICHKEITEN DER RESEKTION	22
2.11.2 KONTROVERSE ÜBER DIE WAHL DES OPERATIVEN VORGEHENS	25
2.11.3 ERWEITERUNG DES OPERATIVEN VORGEHENS	25
2.11.4 GEFÄßRESEKTIONEN	26
2.11.5 HILÄRE EN-BLOC-RESEKTION IN NO TOUCH-TECHNIK	28
2.11.6 BILIÄRE REKONSTRUKTION	29
2.11.7 KONTRAINDIKATIONEN FÜR KURATIVE RESEKTION	29
2.11.8 ADJUVANTE THERAPIE	29
2.11.9 ROLLE DER LEBERTRANSPLANTATION	31
2.12 PROGNOSE UND KOMPLIKATIONEN	31
2.13 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	32
3 METHODEN UND MATERIALIEN	33
3.1 STUDIENDESIGN	33
3.2 DURCHFÜHRUNG DER DATENERHEBUNG	33
3.3 STATISTISCHE ANALYSE	37

4 ERGEBNISSE	39
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA GESAMTKOHORTE	39
4.2 IDENTIFIKATION VON PROGNOTISCHEN FAKTOREN FÜR DAS ÜBERLEBEN IN DER GESAMTKOHORTE: UNIVARIATE UND MULTIVARIATE ANALYSE.....	44
4.3 VERGLEICH NACH RESEKTIONSSEITE (LINKE VS. RECHTE HEPATEKTOMIE)	44
4.4 VERGLEICH DER KOHORTE MIT PAR VS. KOHORTE OHNE PAR.....	49
4.5 PROPENSITY SCORE MATCHING DER PATIENTINNEN MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION	54
5 DISKUSSION.....	64
5.1 ÜBERLEBEN NACH LEBERRESEKTION MIT UND OHNE PAR (GESAMTKOHORTE)	64
5.2 IDENTIFIKATION VON EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS LANGZEITÜBERLEBEN	65
5.3 VERGLEICH DER RESEKTIONSSEITEN (RECHTS VS. LINKSRESEKTIONEN)	66
5.4 MORBIDITÄT UND MORTALITÄT NACH PAR.....	68
5.5 LANGZEITÜBERLEBEN NACH PAR	70
5.6 ÜBERLEGENHEIT DER PAR NACH PSM.....	72
5.7 DIE BESONDERHEIT DER ROUTINEMÄßIGEN PAR.....	74
5.8 LIMITATIONEN	77
5.9 ZUSAMMENFASSUNG.....	79
LITERATURVERZEICHNIS	80
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	93
LEBENS LAUF.....	94
DANKSAGUNG.....	95

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	lat.: Arteria, dt.: Arterie
A. hepatica	Leberarterie
dextra/sinistra/communis	rechte/ linke/ gemeinsame Leberarterie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CCA	engl.: cholangiocellular carcinoma, dt.: Cholangiokarzinom
CT	Computertomographie
dCC	distales Cholangiokarzinom
D.	lat.: Ductus, dt.: Gang
D. hepaticus	Lebergang
dexter/sinister/communis	rechter/ linker/ gemeinsamer Lebergang
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
iCC	intrahepatisches Cholangiokarzinom
LC	Lobus caudatus
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Non-PAR	ohne Pfortaderresektion
PAR	Pfortaderresektion
PHC	perihiläres Cholangiokarzinom
PNI	Perineuralscheideninvasion
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PVR	engl.: portal vein resection, dt.: Pfortaderresektion
UICC	Union internationale contre le cancer
TNM	T = Tumor, N = Nodus (lat.: Nodus lymphoideus, dt.: Lymphknoten), M = Metastasen
VEGF	engl.: Vascular Endothelial Growth Factor, dt.: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation
1-, 3-, 5-JÜR	1-, 3-, 5-Jahres-Überlebensrate

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: ANATOMIE DER HEPATIKUSGABEL	14
ABBILDUNG 2: BISMUTH-CORLETTE-KLASSIFIKATION	15
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES RESEKTIONSAUSMAßES.....	25
ABBILDUNG 4: METHODISCHES VORGEHEN ZUR AUSWAHL DER PATIENTENKOHORTE	35
ABBILDUNG 5: GESAMTÜBERLEBEN ALLER PATIENTINNEN MIT KURATIVER LEBERRESEKTION	43
ABBILDUNG 6: REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN ALLER PATIENTINNEN MIT KURATIVER LEBERRESEKTION	43
ABBILDUNG 7: VERGLEICH ÜBERLEBENS IN MONATEN NACH RESEKTIONSSEITE	48
ABBILDUNG 8: VERGLEICH DES ÜBERLEBENS NACH RESEKTIONSSEITE (LINKE VS. RECHTE HEPATEKTOMIE) ABZÜGLICH DER 90-TAGES-MORTALITÄT	48
ABBILDUNG 9: VERGLEICH DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS NACH RESEKTIONSSEITE (LINKE VS. RECHTE HEPATEKTOMIE)	49
ABBILDUNG 10: VERGLEICH DES ÜBERLEBENS MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION	53
ABBILDUNG 11: VERGLEICH DES ÜBERLEBENS MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION ABZÜGLICH DER 90-TAGES-MORTALITÄT	53
ABBILDUNG 12: VERGLEICH DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION	54
ABBILDUNG 13: VERGLEICH DES ÜBERLEBENS MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION NACH ERSTEM PROPENSITY SCORE MATCHING	58
ABBILDUNG 14: VERGLEICH DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION NACH ERSTEM PROPENSITY SCORE MATCHING	59
ABBILDUNG 15: VERGLEICH DES GESAMTÜBERLEBENS DER PATIENTINNEN MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION NACH PROPENSITY SCORE MATCHING MIT AUSSCHLUSS DER 3-JAHRES-MORTALITÄT	61
ABBILDUNG 16: VERGLEICH DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS DER PATIENTINNEN MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION NACH PROPENSITY SCORE MATCHING MIT AUSSCHLUSS DER 3-JAHRES-MORTALITÄT	62

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: EINTEILUNG NACH BISMUTH-CORLETTE	15
TABELLE 2: TNM-KLASSIFIKATION, ACHTE AUFLAGE DER AJCC-KLASSIFIKATION FÜR PHC	16
TABELLE 3: STADIENEINTEILUNG NACH UICC	17
TABELLE 4: PATIENTENCHARAKTERISTIKA ALLER PATIENTINNEN MIT KURATIVER LEBERRESEKTION BEI PERIHILÄREM CHOLANGIOKARZINOM	40
TABELLE 5: PERIOPERATIVE DATEN ALLER PATIENTINNEN MIT KURATIVER LEBERRESEKTION BEI PERIHILÄREM CHOLANGIOKARZINOM	42
TABELLE 6: PROGNOTISCHE FAKTOREN FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN: UNIVARIATE UND MULTIVARIATE ANALYSE	44
TABELLE 7: VERGLEICH DER PATIENTENCHARAKTERISTIKA NACH RESEKTIONSSEITE (LINKE VS. RECHTE HEPATEKTOMIE)	45
TABELLE 8: VERGLEICH DER PERIOPERATIVEN PARAMETER NACH RESEKTIONSSEITE (LINKE VS. RECHTE HEPATEKTOMIE)	47
TABELLE 9: PATIENTENCHARAKTERISTIKA DER PATIENTINNEN MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION	50
TABELLE 10: PERIOPERATIVE DATEN DER PATIENTINNEN MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION	52
TABELLE 11: PATIENTENCHARAKTERISTIKA DER PATIENTINNEN MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION NACH ERSTEM PROPENSITY SCORE MATCHING	55
TABELLE 12: PERIOPERATIVE DATEN DER PATIENTINNEN MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION NACH ERSTEM PROPENSITY SCORE MATCHING	57
TABELLE 13: PATIENTENCHARAKTERISTIKA DER PATIENTINNEN MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION NACH PROPENSITY SCORE MATCHING MIT AUSSCHLUSS DER 3-JAHRES-MORTALITÄT	60
TABELLE 14: PERIOPERATIVE DATEN DER PATIENTINNEN MIT PFORTADERRESEKTION VS. OHNE PFORTADERRESEKTION NACH PROPENSITY SCORE MATCHING MIT AUSSCHLUSS DER 3- JAHRES-MORTALITÄT	63

1 ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Kurzzusammenfassung

Hintergrund: Die Pfortaderresektion (PAR) wird üblicherweise im Rahmen erweiterter Leberresektionen bei Gefäßinfiltration durch perihiläre Cholangiokarzinome (PHC) durchgeführt. Der Stellenwert der routinemäßigen PAR auch ohne vaskuläre Infiltration bleibt umstritten. Ziel der Studie war es, den Einfluss der routinemäßigen PAR auf das Langzeitüberleben zu untersuchen.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 236 PatientInnen, die im Zeitraum 2005-2015 in kurativer Intention an einem PHC operiert wurden. Neben der Erhebung perioperativer Daten, inklusive postoperativer Morbidität und Mortalität, wurde das Langzeitüberleben erfasst. Es erfolgte die Identifikation von Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben. Vergleiche der PatientInnen mit rechter und linker Hepatektomie und mit PAR und ohne PAR wurden durchgeführt. Patientencharakteristika der PatientInnen mit und ohne PAR wurden in ein Propensity Score Matching integriert. Das Matching erfolgte anhand von Lymphknotenstatus (N), Lymphangiosis carcinomatosa (L), histopathologischer Differenzierung (G), mikrovaskulärer Gefäßinfiltration (V_1) und T-Stadium. Nach Matching wurde Langzeit- und progressionsfreies Überleben beider Gruppen verglichen.

Ergebnisse: Ein Großteil der PatientInnen wies ein Corlette-Bismuth-Stadium IV (103, 44 %) sowie ein UICC-Stadium IIIb (103, 44 %) auf. Die postoperative Morbiditätsrate war 89 %, hierbei traten in 34 % (81 Fällen) schwere Komplikationen Stadium $\geq 3b$ nach Clavien-Dindo-Klassifikation auf. Die postoperative Mortalität lag bei 13 %. In der uni- und multivariaten Analyse des Langzeitüberlebens waren tumorfreier Resektionsrand (R0) ($p = 0.037$), Lymphknotenstatus (N0) ($p = 0.003$), und mikrovaskuläre Gefäßinfiltration (V0) ($p < 0.001$) unabhängige Prognosefaktoren. Rechtsresektionen waren mit einer höheren postoperativen Mortalität ($p = 0.001$), schlechterem Gesamtüberleben (im Median 23 vs. 36 Monate, $p = 0.041$) und geringerer 1-,3- und 5-Jahres-Überlebensrate (67 % vs. 83 %, $p = 0.006$, bzw. 43 % vs. 55 %, $p = 0.069$, bzw. 33 % vs. 43 %, $p = 0.120$) assoziiert als Linksresektionen. Das rezidivfreie Überleben war aufseiten der Rechtsresezierten tendenziell, aber nicht signifikant, schlechter als unter den Linksresezierten (16 vs. 26 Monate, $p = 0.106$). Von 236 PatientInnen erhielten 137 (58 %) eine PAR. Der Anteil schwerer Komplikationen war nach PAR nicht erhöht ($p = 0.191$). Nach

Propensity Score Matching mit Ausschluss der 3-Jahres-Mortalität war das rezidivfreie Überleben nicht signifikant unterschiedlich, jedoch tendenziell verlängert nach PAR (116 vs. 62 Monate, $p = 0.066$) und das mediane Gesamtüberleben der PatientInnen mit PAR signifikant besser als das jener ohne PAR (133 vs. 71 Monate, $p = 0.020$).

Schlussfolgerung: Die routinemäßige PAR scheint vor allem im Langzeitverlauf von Vorteil hinsichtlich des Auftretens von Spätrezidiven zu sein und sollte daher aus onkologischen Gesichtspunkten favorisiert werden.

1.2 Abstract

Background: Portal vein resection (PVR) is usually performed along with extended liver resection in case of vascular infiltration of perihilar cholangiocarcinoma (PHC). The impact of routine PVR even without vascular infiltration on overall and disease-free survival remains controversial. This study aimed to analyze the impact of routine portal vein resection on long-term survival.

Methods: Two hundred thirty-six patients who underwent surgical resection for PHC in curative intent between 2005 and 2015 were retrospectively analyzed. Perioperative data including postoperative morbidity and mortality and long-term survival were recorded. Prognostic factors for long-term survival were identified. Patients with right and left hepatectomy as well as with PVR and without PVR, respectively, were identified. Patient characteristics of patients with and without PVR were integrated in a propensity score matching analysis. The matching was based on nodal status, lymphangiosis carcinomatosa, histopathological grading, microvascular infiltration and T-stadium. After matching, median overall survival (mOS) and disease-free survival (DFS) between the groups were compared.

Results: The majority of the patients had Bismuth IV tumors (103, 44 %) and UICC-stadium 3b (103, 44 %). Postoperative morbidity was 89 % with 34 % (n = 81) being major complications \geq 3b according to the Clavien-Dindo classification. Postoperative mortality was 13 %. Multivariate analysis revealed that tumor-free resection margin (R0) (p = 0.037), nodal status (N0) (p = 0.003) and microvascular infiltration (V0) (p < 0.001) were independent predictors for long-term survival. Right-sided resections were associated with higher postoperative mortality (p = 0.001), worse overall survival (OS) (mOS 23 vs. 36 months, p = 0.041) and worse 1-, 3- and 5-year survival (67 % vs. 83 %, p = 0.006, 43 % vs. 55 %, p = 0.069, and 3 % vs. 43 %, p = 0.120, respectively) than left-sided resections. There was no significant difference in DFS between the resection groups. Of the 236 patients, 137 (58 %) had undergone simultaneous PVR. There was no increase in major complications after PVR (p = 0.191). After Propensity Score Matching with exclusion of 3-year mortality, DFS was longer in patients with PVR but not significant (116 vs. 62 months, p = 0.066) and median OS of patients with PVR was significantly better than that of the patients without PVR (133 vs. 71 months, p = 0.020).

Conclusions: Routine PVR appears to be beneficial in the long-term course. From an oncological point of view, it should therefore be favored.

2 EINLEITUNG

Perihiläre Cholangiokarzinome (PHC) sind selten auftretende, maligne Tumoren der Gallenwege und im Bereich des Leberhilus lokalisiert [1]. Die Lebenserwartung von PatientInnen mit PHC ist vergleichsweise schlecht: Viele Erkrankte können nach Diagnosestellung keiner kurativen Therapie mehr zugeführt werden und versterben innerhalb kurzer Zeit an ihrem Malignom [2]. Die einzige Möglichkeit einer kurativen Therapie besteht, neben der in seltenen Fällen durchgeführten Lebertransplantation, in der operativen Resektion des Tumors [3]. Durch verbesserte Operationsmethoden und optimiertes perioperatives Management ist die Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten zwar sukzessive gestiegen – dennoch sind die Überlebenschancen der PatientInnen auch nach kurativer Therapie weiterhin nicht zufriedenstellend [4]. So versterben trotz kurativer Resektion weiterhin viele Erkrankte innerhalb weniger Jahre nach Operation an einem Tumorrezidiv [5]. Um die Überlebenschancen der PatientInnen zu steigern, wurden in den letzten Jahren in vielen Zentren zunehmend radikale Operationsmethoden mit großem Resektionsausmaß angewendet [6-9]. Hierzu gehört neben einer Leberteilresektion auch die vermehrte Durchführung von begleitenden Gefäßresektionen der großen Gefäße im Leberhilus. Dies betrifft vor allem die Resektion der Pfortader und, in selteneren Fällen, auch die Resektion der Leberarterie (A. hepatica) [6, 10]. Erweiterte Hemihepatektomien in Kombination mit einer Pfortaderresektion wurden in einigen Zentren positiv evaluiert [11, 12]. An der Charité – Universitätsmedizin Berlin führte die Etablierung einer routinemäßig durchgeführten Pfortaderresektion im Rahmen der von Neuhaus und Kollegen etablierten sogenannten „hilären En-bloc-Resektion“ unabhängig vom präoperativ festgestellten Tumorbefall des Gefäßes sogar zu deutlich verbesserten Langzeitüberlebensraten bei PatientInnen mit PHC [13, 14]. Allerdings wurden alle diese Studien lediglich retrospektiv durchgeführt. Neben häufig kleinen Patientenzahlen bestand in der Regel zudem eine heterogene Patientenkohorte und oftmals innerhalb einer Studie schwer vergleichbare operative Vorgehensweisen. Ein prospektives Vorgehen in randomisiert-kontrollierten Studien ist bei dieser Patientenkohorte allerdings auch perspektivisch schwer zu realisieren. In der Literatur gibt es bisher noch keine Untersuchung mit Propensity Score Matching zur Evaluation des Einflusses der erweiterten Hemihepatektomie mit routinemäßiger Pfortaderresektion auf das Überleben.

2.1 Definition

Das perihiläre Cholangiokarzinom (Synonyme: Klatskintumor, hiläres Cholangiokarzinom) ist eine seltene epitheliale Neoplasie der Gallengangsgabel, die für die Cholangiozyten typische histologische Differenzierungsmuster aufweist [1, 3]. Cholangiokarzinome (engl.: cholangiocellular carcinoma, CCA) werden nach ihrer anatomischen Lokalisation im Gallengangssystem in drei Subtypen unterteilt. Diese sind: das intrahepatische (iCC), das perihiläre (PHC) und das distale (dCC) Cholangiokarzinom [1]. PHC sind am proximalen Anteil des Ductus hepaticus communis kurz vor der Hepatikusgabel oder direkt an der Hepatikusgabel lokalisiert [15]. Sie bilden mit 50 % den größten Anteil der Gallenwegskarzinome [1]. Das distale Cholangiokarzinom liegt zwischen der Einmündung des Ductus cysticus und der Ampulla Vateri und stellt mit 40 % die zweitgrößte Gruppe der CCA dar [1]. Das intrahepatische Cholangiokarzinom wächst nur in den intrahepatischen Gallengängen, macht 10 % der Gallenwegskarzinome und gleichzeitig auch 5-10 % aller primären malignen Lebertumoren aus [1]. In die WHO-Klassifikation von 2010 wurde zusätzlich erstmals der Subtyp des kombinierten hepatozellulären-cholangiozellulären Karzinoms als eigenständige pathologische Entität mit aufgenommen [16]. Gemischt hepatozellulär-cholangiozelluläre Karzinome sind selten und machen weniger als 1 % aller Leberkarzinome aus [1, 17].

2.2 Epidemiologie

CCA sind die häufigsten Tumoren des biliären Trakts, ihr Anteil an allen gastrointestinalen Tumoren beträgt weltweit jedoch nur 3 % [3, 18]. In Südostasien und China ist die Inzidenz deutlich höher (> 80 auf 100.000 Personen in Thailand) als in den westlichen Ländern (0,3 - 1,14 auf 100.000 in Europa, den USA, Australien und Kanada) [3, 18-20]. Als Ursache für diese Unterschiede werden sowohl genetische Faktoren als auch die unterschiedliche geografische Verteilung bestimmter Risikofaktoren vermutet [3]. Die Inzidenz der Subtypen der CCA hat sich in den letzten Jahrzehnten unterschiedlich entwickelt. Weltweit ist die Inzidenz für intrahepatische CCA gestiegen, wohingegen die Inzidenz für extrahepatische CCA (PHC, dCC) in den letzten drei Jahrzehnten konstant geblieben oder sogar leicht gesunken ist [18, 21, 22]. Neuere Daten aus den USA weisen jedoch darauf hin, dass aktuell die Zahl der extrahepatischen CCA erneut ansteigt [23]. In Deutschland wurden im Jahr 2014 vom Robert-Koch-Institut 5.370 Neuerkrankungen von

Karzinomen der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege registriert. 65 % dieser Tumoren waren extrahepatische Gallenwegskarzinome [24]. Die epidemiologische Datenlage zu den CCA und insbesondere zum Klatskintumor ist letztendlich unzureichend [25]. Dies zeigen auch die o.g. Angaben des Robert-Koch-Instituts: Auch in Deutschland werden PHC zusammen mit den dCC und den Karzinomen der Gallenblase registriert. Um eine Aussage zur Inzidenz der CCA in Europa treffen zu können, fehlen aktuelle Studien mit hoher Fallzahl, die zuverlässig zwischen den einzelnen Subtypen unterscheiden. Weltweit liegt das Erkrankungsalter für CCA im Durchschnitt im 5. Lebensjahrzehnt, in der westlichen Welt erkranken die PatientInnen jedoch meist jenseits des 65. Lebensjahres [3, 18]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (2-1,5:100.000 vs.1:100.000) [1].

2.3 Ätiologie

Risikofaktoren

Bei vielen de novo entstehenden CCA können keine zugrundeliegenden Risikofaktoren identifiziert werden [1, 23]. Darüber hinaus gibt es dennoch mehrere bekannte Risikofaktoren, die eine Entstehung von CCA begünstigen [23]. Den größten Risikofaktor stellt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) dar [15]. PatientInnen mit PSC weisen ein 160-fach erhöhtes Risiko für hepatobiliäre Karzinome auf und erkranken häufig bereits im 5. Lebensjahrzehnt an einem CCA [26, 27]. Auch angeborene Zysten der Gallenwege wurden als Risikofaktoren erkannt [18]. Die Lebenszeitinzidenz für Cholangiokarzinome liegt hier bei 6-30 % und im Durchschnitt sind diese PatientInnen bei Erstdiagnose eines CCA nur 32 Jahre alt [1, 27]. Ebenfalls sind die in Südostasien endemisch verbreiteten Leberegel *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* ein relevanter Risikofaktor [23]. Eine Exposition mit Thorotrast, einem bis in die 60er Jahre des 20. Jahrhunderts angewendetes Röntgenkontrastmittel, sowie die besonders in Asien vorkommende Hepatolithiasis sind auch als Risikofaktoren identifiziert [23, 28]. Für viele weitere potentielle Risikofaktoren liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor [23]. So kann aktuell noch nicht abschließend darüber geurteilt werden, ob etwa eine Erkrankung mit Diabetes mellitus, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, eine vorbestehende Adipositas, Cholangitis, Choledocholithiasis oder Alkohol- und Nikotinkonsum unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines CCA sind [23, 29]. Auch die Assoziation zwischen CCA und Leberzirrhose oder einer chronischen

Infektion mit Hepatitis B oder C bleibt unklar, da verschiedene Studien zu uneinheitlichen Ergebnissen kommen [23]. Zudem gibt es insgesamt nur wenige Studien, die in der Untersuchung der Risikofaktoren zwischen den Subtypen differenzieren [23, 26, 29, 30].

Molekulare Pathologie

Die molekularen Pathomechanismen der Entstehung der CCA werden intensiv beforscht, sind bisher jedoch noch nicht vollständig verstanden [1]. Als sicher gilt, dass chronische biliäre Inflammation und Cholestase die vermehrte Produktion von Zytokinen und reaktiven Sauerstoffspezies fördern [31]. Der entstehende Zellstress führt zu DNA-Schäden in den Cholangiozyten und begünstigt so eine maligne Transformation der Zellen [31]. Für die Karzinogenese der CCA werden aktuell verschiedene molekulare Signalwege, Zytokine, Wachstumsfaktoren und Tyrosinkinase diskutiert, die eine Zellproliferation begünstigen (u.a. IL-6), Apoptose verhindern (u.a. Myeloid cell leukemia sequence 1), vor Seneszenz schützen (u.a. p16, p53) und Tumordinvasion (u.a. VEGF) fördern [3, 31].

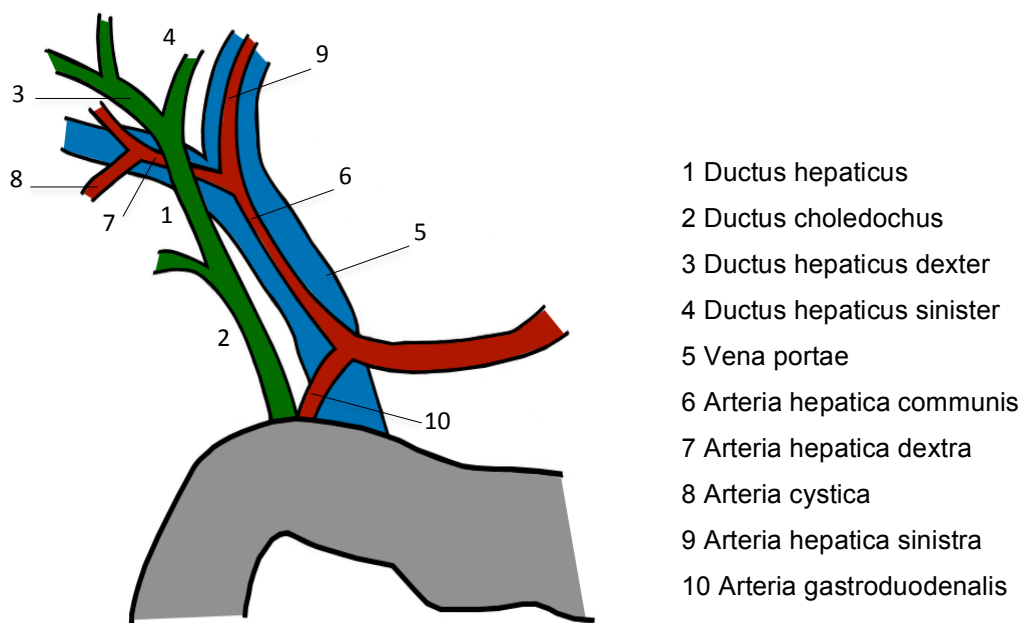
2.4 Anatomische Einteilung und Klassifikation

Anatomie der Hepatikusgabel

Die intrahepatischen Gallengänge führen die in der Leber gebildete Galle in die extrahepatischen Gallengänge und von dort in die Gallenblase und in das Duodenum [32]. Die rechte und linke Leberhälfte werden von Ductus hepaticus dexter respektive sinister drainiert [33]. Ductus hepaticus dexter und Ductus hepaticus sinister vereinen sich extrahepatisch an der Hepatikusgabel zum Ductus hepaticus communis (DHC). Der DHC verläuft anterior der Vena portae bis zur Einmündung des Ductus cysticus und wird distal der Einmündung Ductus choledochus genannt [34]. Der Ductus choledochus mündet an der Papilla Vateri ins Duodenum [34]. Die extrahepatischen Gallenwege verlaufen in enger topografischer Beziehung zu den Blut- und Lymphgefäßen des Leberhilus: Die V. portae (Synonyme: Pfortader, Portalvene) führt Blut aus dem Splanchnikusgebiet zur Leber und teilt sich in der Leberpforte in einen rechten und linken Ast auf [34]. Der rechte Ast ist kurz und tritt am Hilus direkt in die Leber ein [33]. Der linke Ast ist mit ca. 4 cm etwas länger [33]. Der D. hepaticus dexter verläuft vertikal über den rechten Ast der Pfortader und ist insgesamt nur ca. 1 cm lang [33]. Der D. hepaticus sinister kann 2-5 cm lang sein

und läuft quer von links nach rechts in die Leberpforte hinein [33]. Die Arteria hepatica propria entspringt aus der Arteria hepatica communis, welche vom Truncus coeliacus abgeht und versorgt die Leber mit arteriellem Blut [32]. Sie verläuft im Hilus links des DHC und auf der Pfortader und teilt sich dann in Arteria hepatica dextra und sinistra auf [32-34]. Der rechte Ast der Arteria hepatica unterkreuzt den DHC und überkreuzt die Pfortader. Der linke Ast der Arteria hepatica läuft ebenfalls ventral auf der Pfortader, hat allerdings keinen Kontakt mit dem DHC [33]. Die komplexe Anatomie im Bereich des Leberhilus ist in **Abbildung 1** dargestellt. Anatomische Varianten der Gallengänge und der begleitenden Gefäße sind häufig (bei bis zu 3 % aller Menschen) und stellen unter Umständen eine zusätzliche chirurgische Herausforderung dar [34, 35].

Abbildung 1: Anatomie der Hepatikusgabel [eigene Darstellung]



Bismuth-Corlette-Klassifikation, TNM-Klassifikation, neue Klassifikationen

Für das PHC existieren mehrere Klassifikationssysteme. Die am häufigsten verwendete Einteilung richtet sich nach der Bismuth-Corlette-Klassifikation aus den 1970er Jahren [36]. Je nach Lokalisation an der Hepatikusgabel wird der Tumor hier in vier Stadien unterteilt (I, II, IIIa, IIIb, IV; **Abbildung 2, Tabelle 1, S.15**) [36]. Die Bismuth-Corlette-Klassifikation bezieht andere für die Prognose relevante Faktoren wie Gefäßinvasion, Lymphknotenbefall, intra- und extrahepatische Metastasen und Leberatrophie nicht mit ein [36]. Die Einteilung in die verschiedenen Stadien korreliert

daher nicht eindeutig mit dem Überleben und hat allein keinen Einfluss auf die Entscheidung für ein bestimmtes therapeutisches Vorgehen [36-38].

Abbildung 2: Bismuth-Corlette-Klassifikation [eigene Darstellung in Anlehnung an DeOliveira, 2011 [36]]

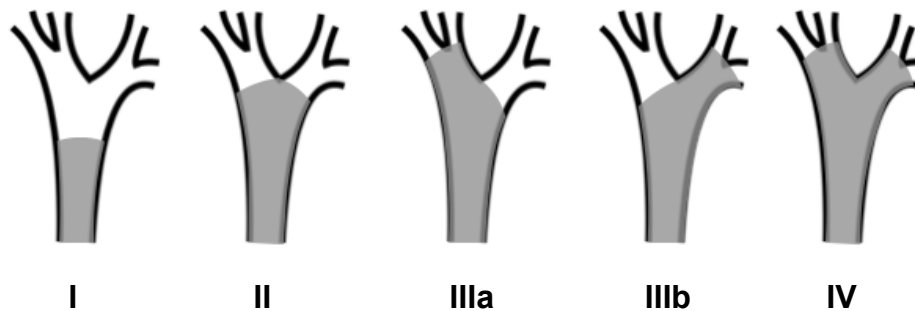


Tabelle 1: Einteilung nach Bismuth-Corlette [36]

Typ	Beschreibung
I	Tumor bezieht nur den DHC distal des Zusammenschlusses von rechtem und linkem Ductus hepaticus mit ein.
II	Tumor bezieht Hepatikusgabel mit ein, nicht allerdings rechten oder linken Ductus hepaticus.
IIIa/b	Tumor bezieht Hepatikusgabel sowie Ductus hepaticus dexter (Typ III a) oder Ductus hepaticus sinister (Typ III b) mit ein.
IV	Tumor infiltriert Hepatikusgabel, Ductus hepaticus dexter und sinister und erreicht das sekundäre biliäre System oder involviert an mehreren Stellen die kleinen rechten und linken Gallengänge.

UICC-TNM-Klassifikation

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet zur Stadieneinteilung der PHC die UICC-TNM-Klassifikation [4]. Während für die intrahepatischen CCA die UICC-TNM-Klassifikation der primären Lebertumore angewendet wird, gilt für die Karzinome der extrahepatischen Gallenwege eine eigene UICC-TNM-Klassifikation (**Tabelle 2**, S.16) [35]. Die Einteilung anhand der TNM-Klassifikation wird postoperativ durch die pathologische Untersuchung des Resektats festgelegt [36]. Sie beschreibt den Primärtumor (T), den Lymphknotenbefall (N) und die Metastasierung (M), zusätzlich kann der Residualtumor (R) beschrieben werden (Rx : keine Beurteilung möglich, R0: vollständig resezierter Tumor, R1: mikroskopischer Residualtumor, R2: makroskopischer Residualtumor) [36]. Ergänzend wird die histologische Differenzierung (engl.: Grading, G) abgebildet, hier existieren

folgende Parameter: Gx (keine Beurteilung), G1 (gute Differenzierung), G2 (moderate Differenzierung), G3 (schlechte Differenzierung) und G4 (undifferenziert) [36].

Tabelle 2: TNM-Klassifikation, achte Auflage der AJCC-Klassifikation für PHC [39]

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor beschränkt auf Gallengang, mit Ausdehnung in die muskuläre Wandschicht oder fibröse Schicht
T2a	Tumor infiltriert das umgebende Fettgewebe
T2b	Tumor infiltriert das angrenzende Leberparenchym
T3	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica
T4	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste, oder die A. hepatica communis oder Äste zweiter Ordnung unilateral bei kontralateraler Infiltration von V. portae oder A. hepatis communis
N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ein bis drei regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in vier oder mehr regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (inkl. Lymphknotenmetastasen distal des Ligamentum hepatoduodenale)

Die siebte UICC-TNM-Klassifikation wurde 2010 neu aufgelegt und unterteilt erstmals die extrahepatischen CCA in proximale und distale Tumoren [39]. Diese Einteilung ermöglichte eine genauere Prognoseabschätzung und eine exaktere Stadieneinteilung der einzelnen Entitäten als die sechste Version [40]. Es wird jedoch kritisiert, dass das T-Stadium keine akkurate Einschätzung des Überlebens ermögliche [4, 41]. Auch die Unterscheidung eines nicht resektablen Tumors von einem lokal fortgeschrittenem Tumor gelinge mit dieser Klassifikation nicht hinreichend [4]. Die aktuelle achte UICC-TNM-Klassifikation von 2018 beinhaltet ebenfalls mehrere Änderungen, u.a. eine Herabstufung von T4-Tumoren zu Tumoren des Stadium IIIb bei bilateralem Gallengangsbefall und Portalvenenbefall sowie eine Neudefinition des N2-Stadiums [39]. Die prognostische Aussagekraft der achten

TNM-Klassifikation ist der siebten Version jedoch nicht überlegen und wird, ebenso wie die siebte TNM-Klassifikation, von mehreren Studien in Frage gestellt [39, 41, 42]. Die Stadieneinteilung nach UICC ist in **Tabelle 3** einsehbar.

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach UICC [4]

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II	T2a-T2b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IIIc	Jedes T	N1	M0
Iva	Jedes T	N2	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Neue Klassifikationen

Die Memorial Sloan Kettering Cancer Classification (MSKCC-Klassifikation) (2001) wurde konzipiert, um die Resektabilität von PHC besser vorhersagen zu können [37]. Sie teilt die Karzinome anhand ihrer Lokalisation und des Ausmaßes der Gallengangsinfiltration ein und bezieht eine Atrophie des Leberlappens sowie eine Portalveneninfiltration mit ein [37]. Da die Studienlage bezüglich ihrer Aussagekraft jedoch uneindeutig ist, hat sie sich nicht als Standard etabliert [36]. Auch DeOliveira et al. (2011) und Chaiteerakij et al. (2014) konzipierten neue Klassifikationssysteme für ein einheitliches Staging von PHC [36, 43]. Beide sind vielversprechend, aktuell steht eine weitere Validierung ihrer Aussagekraft jedoch noch aus [36, 43, 44]. Dringend erforderlich sind diesbezüglich valide Studien, die helfen, die Tumoren hinsichtlich ihrer Prognose zu evaluieren.

2.5 Histologie

Histopathologisch sind CCA in 90 % der Fälle Adenokarzinome [15]. Seltener treten auch papilläre, kleinzellige, mesenchymale oder muzinöse Karzinome oder Plattenepithelkarzinome auf [15]. Anhand von makroskopischen Aspekten des Wachstums können Cholangiokarzinome zudem in die Subtypen „mass-forming“, „intraduktal“ und „periduktal“ eingeteilt werden, wobei letzterer den häufigsten Typ der PHC darstellt [45].

2.6 Symptomatik

Die Symptomatik eines PHC kann je nach Lokalisation und Größe des Tumors unterschiedlich stark ausgeprägt sein [46]. Am häufigsten präsentieren die PatientInnen die Symptome einer biliären Obstruktion. So leiden 90 % der Erkrankten an einem schmerzlosen Ikterus und 10 % an einer Cholangitis [1, 44]. Zusätzlich können Pruritus, entfärbter Stuhl oder dunkel gefärbter Urin bestehen [15]. Weitere Beschwerden sind oft unspezifisch: Ungefähr 55 % leiden an Unwohlsein, Fatigue, abdominellen Beschwerden, Übelkeit oder Gewichtsverlust [15, 21, 47].

2.7 Differentialdiagnosen

Bei Verdacht auf ein PHC müssen Differentialdiagnosen bedacht und gegebenenfalls ausgeschlossen werden. Besonders die Differenzierung zwischen einer malignen oder benignen Ursache einer Gallengangsstenose erweist sich oft als kompliziert [48]. So stellen sich bis zu 10-20 % der als maligne verdächtigten Gallengangsstenosen erst nach einer Operation als gutartig heraus [31, 49]. Bei PatientInnen mit einer primär sklerosierenden Cholangitis ist die Detektion und Abgrenzung eines CCA besonders herausfordernd [48]. Weitere benigne Differentialdiagnosen von Gallengangsveränderungen sind eine Choledocholithiasis, iatrogene Gallengangsverletzungen oder, sehr selten, eine eosinophile Cholangitis [48, 49]. Als maligne Differentialdiagnosen sind Gallenblasenkarzinome und Metastasen anderer Tumoren abzugrenzen [48].

2.8 Diagnostik

Das Auftreten einer Symptomatik bei PHC korreliert in der Regel mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium [21]. Aus diesem Grund ist die Diagnosestellung schwierig und erfolgt häufig zu einem späten Zeitpunkt [21]. Die anatomische Lage des Tumors und die kleinen Tumorgößen erschweren eine zielgerichtete Diagnostik zusätzlich [50]. Präsentiert sich ein/e PatientIn mit Ikterus unklarer Ursache, erfolgt in der Regel eine laborchemische Untersuchung und eine Sonografie [21]. Dies wird durch eine Schnittbildgebung und/ oder durch zusätzliche interventionelle Diagnostik ergänzt [51].

Laborchemische Diagnostik

Die Labordiagnostik ergibt oft eine unspezifische Erhöhung der Leberwerte AST und

ALT sowie der Cholestaseparameter Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase und Alkalische Phosphatase [48]. Deutlich erhöhte Bilirubinwerte (über 75 µmol/L bzw. 4.4 mg/dl) weisen eher auf ein malignes als ein benignes Geschehen in den Gallenwegen hin [52]. Bei Cholangitis zeigen sich zudem erhöhte Entzündungswerte (C-reaktives Protein, Procalcitonin und Leukozyten) [15]. Zusätzlich kann das Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) bestimmt werden [53]. CA 19-9 ist ein Tumormarker für verschiedene gastrointestinale, hepatobiliäre, gynäkologische und Pankreastumoren, kann jedoch auch bei Cholangitis, Cholestase, Nikotinkonsum oder aufgrund von benignen Erkrankungen erhöht sein [15, 31, 51, 54]. Hohe CA 19-9-Werte bei CCA korrelieren jedoch auch mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium und einer schlechteren Prognose [50, 54]. CA 19-9 ist vor allem in Kombination mit anderen diagnostischen Mitteln zu beurteilen [51]. Werte im Referenzbereich schließen einen Klatskintumor nicht aus [46]. Da CA 19-9 von der Lewis-Blutgruppe abhängig ist, können falsch negative Werte bei den 10 % der PatientInnen entstehen, die als Lewis-Antigen-non-producer kein CA 19-9 sezernieren können [21]. Zusätzlich sollte Immunglobulin G4 (IgG4) bestimmt werden. Ein erhöhter Wert kann auf eine eosinophile Cholangitis hinweisen, schließt ein Cholangiokarzinom jedoch ebenfalls nicht aus [21, 55, 56].

Bildgebende Diagnostik und endoskopische Untersuchungen

Im abdominalen Ultraschall können sich Hinweise auf eine Choledocholithiasis als Differentialdiagnose des Ikterus ergeben [48]. Ein PHC kann sich hier indirekt durch eine Dilatation der distalen Gallengänge und eine Einengung des DHC bzw. der Gallengangsgabel bemerkbar machen, eine Diagnosesicherung mittels abdominellem Ultraschall ist jedoch nicht sicher möglich [21]. Bei Verdacht auf ein PHC spielen Schnittbildgebungen eine zentrale Rolle [21]. Der einzige kurative Ansatz ist hier die chirurgische Therapie, daher ist das Ziel der bildgebenden Diagnostik die Einschätzung der Resektabilität und Auswahl eines geeigneten Operationsverfahrens [4, 21, 57]. Obwohl sich die Qualität der Bildgebungsmodalitäten in den letzten Jahren verbessert hat, sind Diagnosestellung, die präzise Stadieneinteilung und die Beurteilung der lokalen Resektabilität bei diesen Tumoren immer noch eine Herausforderung [58]. In Studien zur geeigneten Schnittbildgebung zur Stadieneinteilung hat sich bisher keine klar überlegene Bildgebungsmodalität gezeigt [57]. Da die jeweiligen Modalitäten unterschiedliche Vor- und Nachteile

haben, wird in der Diagnostik in der Regel ein multimodales Vorgehen gewählt [15, 45, 57]. Hierbei kommen die Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), das kombinierte Verfahren aus kontrastverstärkter MRT und MR-Cholangiographie (MRCP) und in seltenen Fällen die Positronen-Emissionstomographie (PET) mit CT oder MRT zum Einsatz [15, 57]. Des Weiteren haben die endoskopischen Untersuchungen in der Diagnostik des PHC einen zentralen Stellenwert [51]. Angewandt werden hierbei die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC), die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC), der intraduktale Ultraschall (IDUS), die Endosonographie (EUS) und die Cholangioskopie [15, 59]. Die EUS ermöglicht eine Einschätzung der lokalen Tumorausdehnung und regionalen Lymphadenopathie und kann maligne Gallengangsstenosen mit hoher Sensitivität (bis zu 96%) detektieren [59-61]. Im IDUS sind die Gallengangswand sowie das periduktale Gewebe darstellbar [61]. Die Cholangioskopie ermöglicht eine Einschätzung des lokalen Tumorstadiums und kann in Kombination mit einer ERCP die Unterscheidung einer benignen von einer malignen Strikturen sowie eine Probenentnahme erleichtern [15, 62]. ERC und PTC können durchgeführt werden, um das lokale Tumorausmaß genauer zu bestimmen, gegebenenfalls eine Biopsie zu entnehmen und um bei Bedarf gleichzeitig einen Stent zu implantieren [15, 59]. Eine histologische Sicherung mittels Bürstenzytologie und Zangenbiopsie mittels ERCP kann zum Ausschluss von benignen Ursachen einer Gallengangstenose sinnvoll sein [15]. Eine biopsische Sicherung muss vor einer Resektion nicht erfolgen, ist jedoch vor Beginn einer Chemotherapie oder Radiotherapie notwendig [21]. Zur invasiven Diagnostik eines Tumorbefalls der Gefäße war die Katheterangiographie früher das Diagnostikum der Wahl [63]. Auch der intraoperative Ultraschall kann Hinweise zur Tumordinvasion in Gefäße liefern, letztendlich aber nicht immer sicher maligne von entzündlichen Geschehen abgrenzen [64]. Die invasiven Untersuchungen zur Gefäßdarstellung wurden daher mittlerweile von den Schnittbildgebungen mit 3D-Rekonstruktion abgelöst [21, 57, 63, 65]. Zum Ausschluss von Fernmetastasen wird stets zusätzlich eine Bildgebung, üblicherweise eine CT, von Thorax, Becken und Abdomen durchgeführt [21, 48].

2.9 Präoperative Interventionen

Wird ein PHC als resektabel eingestuft, ist es wichtig, präoperativ möglichst gute Bedingungen für eine Operation zu schaffen, um eine niedrige perioperative

Mortalität und eine sichere R0-Resektion zu ermöglichen [4, 21]. Hierzu stehen verschiedene interventionelle Verfahren zur Verfügung. Zudem sind für die OP-Planung eine Einschätzung des zukünftigen Leberrestvolumens (engl.: future liver remnant, FLR) sowie der Leberfunktion essentiell [4, 66]. Der FLR kann mittels CT- oder MRT-Volumetrie errechnet werden [66]. Die Leberfunktion kann durch Laboruntersuchung der Leberfunktionsparameter und Transaminasen abgeschätzt werden [66]. Eine dynamische Messung der Leberleistung bietet der LiMAx-Test® (engl.: maximum liver function capacity), welcher die Verstoffwechslung von ¹³C-Methacetin in der Ausatmung misst [66]. Auch eine Leberszintigraphie oder eine MRT können die Kontrastmittelaufnahme bestimmter Substanzen in die Leber darstellen und somit die Leberfunktion abbilden [66]. Ergeben diese Untersuchungen einen zu kleinen FLR oder eine schlechte Leberfunktion, wird in der Regel eine portalvenöse Embolisation (PVE) durchgeführt [67-69]. Hierdurch soll eine ausreichend sichere Resektion des Tumors möglich und ein postoperatives Leberversagen aufgrund eines zu kleinen Leberrestvolumens vermieden werden [21, 68, 70]. Durch Embolisation der Lebersegmente, die reseziert werden sollen, wird eine Hypertrophie der tumorfreien Leber erreicht [68]. Eine PVE findet, je nach durchführendem Zentrum, standardmäßig zwei bis sechs Wochen vor einer geplanten Leberresektion statt [67, 70-72]. Als Indikation für eine PVE sehen die meisten Zentren ein errechnetes FLR von < 25 % bei guter bzw. < 35 % bei eingeschränkter Leberfunktion [4, 66, 71, 72]. An der Charité – Universitätsmedizin Berlin wird eine PVE standardmäßig vor allen erweiterten Rechtsresektionen durchgeführt [73, 74]. Zusätzlich kann eine biliäre Dekompression mittels Drainagen- oder Stentanlage erfolgen. Die Dekompression erfolgt in der Regel durch eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder mittels perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTC) [21]. Sehr selten kommt auch eine endoskopische nasobiliäre Drainage (ENBD) zur Anwendung [75]. In der Regel wird der Stent oder die Drainage im erweiterten Gallengang des zukünftigen Leberrestes platziert [76]. Bezüglich der Auswahl eines Dekompressionsverfahrens und des optimalen zeitlichen Abstandes einer Dekompression zur Operation liegen uneinheitliche Aussagen vor [62, 75, 77-79]. In der klinischen Praxis wird die biliäre Drainage häufig zwei bis vier Wochen lang durchgeführt [75, 79]. Idealerweise wird die Dekompression erst nach dem Staging durchgeführt, um die Diagnostik nicht zu verfälschen [62]. Letztendlich hängt die Entscheidung für oder gegen eine biliäre

Dekompression sowie das technische und zeitliche Vorgehen von dem Zentrum ab, in dem sie durchgeführt wird [80].

2.10 Neoadjuvante Chemotherapie

Bezüglich der Effektivität einer neoadjuvanten Therapie vor Leberresektion bei PHC gibt es bisher kaum prospektive, randomisierte Studien [4]. Ein verbessertes postoperatives Überleben durch neoadjuvante Chemotherapie konnte bisher nicht nachgewiesen werden [4, 81]. In einer kleinen Studie von Kato et al. zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion der Tumorgöße bei initial nicht resektablen Tumoren durch neoadjuvante Therapie [82]. Ob dieser Effekt auch in größeren Kohorten nachweisbar ist, ist allerdings unklar.

2.11 Kurative Therapie

Als kurative Therapie kommt eine Lebertransplantation mit neoadjuvanter Chemotherapie nur für ausgewählte Fälle in Frage [3]. Für alle anderen Erkrankten ist die vollständige chirurgische Resektion die einzige kurative Option [3]. Die R0-Resektion ist hierbei der einzige wirklich modifizierbare Einflussfaktor [4]. Die Durchführung einer kurativen Resektion hat also das Erreichen von weiten, tumorfreien Resektionsrändern bei möglichst niedrigen Komplikationsraten zum Ziel [83].

2.11.1 Möglichkeiten der Resektion

Da PHC oft diffus infiltrierend entlang der Gallenwege wachsen und häufig schon früh periduktales Bindegewebe und Leberparenchym infiltrieren, ist eine ausgedehnte Operation für ein Erreichen von tumorfreien Resektionsrändern nötig [4, 15, 62, 84]. Standardmäßig beinhaltet die Operation daher eine Resektion des extrahepatischen Gallengangssystems in Kombination mit einer Leberresektion, eine regionale Lymphadenektomie sowie eine biliäre Rekonstruktion [4, 21, 85]. Die Entscheidung für eine bestimmte Resektion wird letztendlich durch das Ausmaß der Tumorausbreitung in Gallenwegen und Leber sowie die Prädominanz des Tumors in einer Leberseite, dem Vorhandensein einer Gefäßinfiltration und dem errechneten zukünftigen Leberrestgewebe beeinflusst [21, 62]. Die vier Operationsmethoden, die im Zuge dieser Studie angewandt wurden, werden im Weiteren erläutert und sind schematisch auf **Abbildung 3** (S.25) dargestellt.

Trisektorektomie rechts

Die rechtsseitige Trisektorektomie (= erweiterte Hepatektomie rechts) beinhaltet eine Resektion der Segmente 4-8 und des Lobus caudatus (Segment 1) [86]. Mehrere anatomische Voraussetzungen sprechen für dieses Verfahren: Da der extrahepatische Anteil des linken D. hepaticus länger ist als jener des rechten D. hepaticus, kann der Sicherheitsabstand am proximalen Gallengangsschnitttrand größer gewählt werden [4]. Die Gallengangsbifurkation liegt auf der rechten Seite des Leberhilums [86]. Die rechte Leberarterie verläuft typischerweise dorsal des DHC und ist daher oft tumorinfiltriert [86]. Zusätzlich ist auch der linke Ast der Pfortader länger als der rechte Ast [86]. Eine systematische Resektion des Lobus caudatus kann einfacher und sicherer durchgeführt werden [87]. Aus diesen Gründen präferieren viele AutorInnen dieses Verfahren [8, 10, 87-90]. Nachteil dieses Vorgehens ist der hohe Verlust an nicht tumorbefallenem Leberparenchym und das damit einhergehende erhöhte Risiko für postoperative Leberfunktionsstörungen [62, 84]. Aus diesem Grund entwickelten Jonas et al. (2018) eine parenchymsparende Modifizierung der rechtsseitigen Trisektorektomie mit einem partiellen Erhalt des Segments 4b [91]. Bei diesem Vorgehen werden die Prinzipien der lokalen Radikalität beibehalten, allerdings ist das im Körper verbleibende Lebervolumen höher als nach einer standardmäßigen Trisektorektomie [91]. Mit dieser Methode können PatientInnen, bei denen aufgrund von zu geringem Lebervolumen oder zu schlechter Leberfunktion keine typische rechtsseitige Trisektorektomie durchgeführt werden kann, somit dennoch von einer ausgedehnten rechtsseitigen Resektion profitieren [91].

Trisektorektomie links

Eine linksseitige Trisektorektomie ist eine erweiterte linksseitige Hepatektomie links und umfasst die Segmente 1-5 und 8 [86]. Vorteil der linksseitigen Trisektorektomie im Vergleich zum rechtsseitigen Verfahren ist das größere verbleibende Restlebervolumen [92]. Bei PatientInnen mit geringer Leberreserve oder streng linksseitig lokalisierten Tumoren kann eine linksseitige Trisektorektomie indiziert sein [4, 9, 93]. Ebata et al. zeigten sogar eine hohe Resektions- und Überlebensrate mit linksseitigen Trisektorektomien in einer Kohorte mit PatientInnen mit ausschließlich Bismuth-IV-Tumoren [6]. Nachteilig ist, dass bei Linksresektionen ein ausgedehnter Resektionsrand häufig zu vielen eröffneten Gallengangsostien führt: Dadurch wird

die biliäre Rekonstruktion erschwert; somit entsteht ein potenziell erhöhtes Risiko für die Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose im weiteren Verlauf [84]. Zudem stellt der Erhalt der rechten Leberarterie eine Herausforderung dar: Die Arterie verläuft typischerweise dorsal der Hepatikusgabel oder des DHC und damit häufig auch dicht am Tumor entlang [73]. Häufig ist in frühen Tumorstadien der Erhalt der Arterie möglich; in höheren Tumorstadien hat der Tumor jedoch oft Kontakt mit der Gefäßwand, was dazu führt, dass das Risiko für eine R1-Resektion steigt [73].

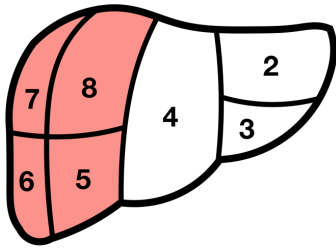
Hemihepatektomien

Eine linksseitige Hemihepatektomie umfasst die Segmente 2-4 (und gegebenenfalls Segment 1) und wird häufig bei Klatskintumoren Bismuth Typ IIIb und gegebenenfalls auch bei Tumoren Bismuth IV mit linksseitiger Prädominanz durchgeführt [6, 9, 86, 92, 94]. Eine rechtsseitige Hemihepatektomie umfasst die Segmente 5-8 (und gegebenenfalls Segment 1) [86, 95]. Diese im Vergleich zu den Trisektorektomien parenchymsparende Methoden können das Risiko für postoperative Mortalität und Morbidität vermindern [86, 96]. Insbesondere bei älteren (> 70 Jahre) oder schwer Vorerkrankten bieten sie eine Möglichkeit zur kurativen Resektion [97]. Zentraler Nachteil dieses Vorgehens ist die geringere Radikalität der Operation [98, 99].

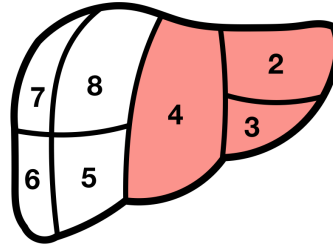
Andere Leberresektionen

In Ausnahmefällen, wie zum Beispiel bei einer schweren Leberfunktionsstörung, werden auch atypische, parenchymsparende Resektionen durchgeführt [4, 10, 100]. Eine isolierte Resektion der extrahepatischen Gallengänge führt aufgrund der hohen Anzahl an Lokalrezidiven zu einem deutlich verringerten Überleben im Vergleich zu ausgedehnteren Operationen [14, 86, 101, 102].

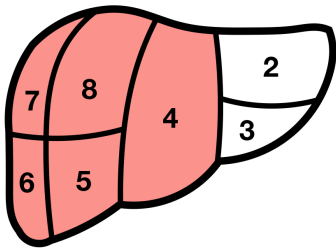
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Resektionsausmaßes [eigene Darstellung in Anlehnung an Birth, 2010 [95]]



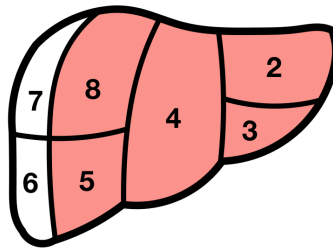
Hemihepatektomie rechts



Hemihepatektomie links



Trisektorektomie rechts



Trisektorektomie links

Legende

Nummern 2-7: Lebersegmente nach Couinaud (Segment 1 dorsal gelegen)

rosa gefärbte Areale: resezierte Segmente

weiß gefärbte Areale: nach Resektion verbleibende Segmente

2.11.2 Kontroverse über die Wahl des operativen Vorgehens

Über das Ausmaß der Leberresektion beim PHC besteht Uneinigkeit [86]. Des Weiteren existieren Kontroversen bezüglich der Resektion von Pfortader und Leberarterie, der Sinnhaftigkeit einer standardmäßigen Resektion des Lobus caudatus, dem Ausmaß der Lymphknotenresektion, und des von Neuhaus et al. vorgeschlagenen „hilären En-bloc“-Konzeptes [13, 87, 99]. Diese Erweiterungen des operativen Vorgehens sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

2.11.3 Erweiterung des operativen Vorgehens

Resektion des Lobus caudatus

Bei 40-98 % der Operierten findet sich ein Tumorbefall des Lobus caudatus (LC) [103]. Als Erklärungsansatz hierfür dient die enge Lagebeziehung der PHC zum LC: Die Gallengänge des LC drainieren in direkter Nähe der Gallengangsbifurkation [84]. In mehreren retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass eine Resektion des

LC mit einer erhöhten Rate an R0-Resektionen, einem längeren Überleben und längerem rezidivfreien Intervall einhergeht [7, 103, 104]. Eine Resektion des LC wird daher unabhängig vom Ausmaß der Resektion von den meisten AutorInnen empfohlen [4, 21, 92, 99].

Resektion von Lymphknoten

Tumorbefallene Lymphknoten sind häufig. Sie werden bei 24-52 % aller operierten PatientInnen festgestellt [97, 100, 105-107]. Lymphknotenmetastasen sind ein starker negativer prognostischer Faktor für das postoperative Überleben [105, 107, 108]. Um eine sichere Einschätzung des Lymphknotenbefalls erreichen zu können, empfiehlt die siebte Edition des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) die Entnahme von 15 Lymphknoten [99]. Diese hohe Zahl ist allerdings nicht immer realisierbar [105]. Ob sich eine Lymphadenektomie über das Staging hinaus auch positiv auf das Überleben auswirkt, wird kontrovers diskutiert [99]. Dennoch wird in der Regel zumindest eine regionale Lymphadenektomie empfohlen [62, 99, 100].

Pankreaskopfresektion

Ist der Ductus pancreaticus tumorinfiltriert, kann eine zusätzliche Pankreaskopfresektion durchgeführt werden [109]. Allerdings gehen Leberresektionen in Kombination mit einer Pankreasresektion bei PHC mit einer sehr hohen Mortalität (10-25 %) und Morbidität (79-83 %) einher – onkologische Vorteile dieses Vorgehens sind hingegen nicht sicher erwiesen [110-112]. Die Durchführung einer zusätzlichen Pankreaskopfresektion ist daher kritisch zu betrachten.

2.11.4 Gefäßresektionen

Resektion der Leberarterie

Während die linke Leberarterie bei typischem Verlauf medial des Hilus verläuft, kreuzt die rechte Leberarterie direkt dorsal des Hilus oder des proximalen Ductus hepaticus (**Abbildung 1**, S. 14) [73, 113]. Sie ist daher öfter tumorbefallen [113]. Beim PHC findet nur selten eine direkte Invasion in die Arterie statt; häufig umhüllt der Tumor das Gefäß nur [73]. In diesem Fall kann versucht werden, die Arterie zu erhalten. Durch dieses Vorgehen wird jedoch das Risiko einer R1-Resektion erhöht [73]. Fällt die Entscheidung zur Resektion der Arterie, ist im Anschluss eine Rekonstruktion nötig [96]. Diese kann durch direkte Rekonstruktion (Naht der A.

hepatica dextra mit A. hepatica propria), ein Gefäßinterponat oder arterielle Transposition anderer Gefäße geschehen [73, 96]. Die Rekonstruktion ist aufgrund der anatomischen Lage technisch eine große Herausforderung und geht mit einer verlängerten Operationszeit und erhöhtem Blutverlust einher [96, 113]. In einer Metaanalyse von Abbas et al. waren arterielle Resektion und Rekonstruktion mit einer erhöhten Komplikationsrate und Mortalität assoziiert, ohne einen Überlebensvorteil zu erbringen [114]. In einer retrospektiven Analyse von 50 simultan durchgeführten Pfortader- und Leberarterienresektionen war das Überleben der PatientInnen mit Arterienresektion zwar ebenfalls reduziert im Vergleich zu jenen PatientInnen ohne Gefäßresektion, jedoch deutlich höher als das Überleben jener, die aufgrund eines zu fortgeschrittenen Tumorbefalls keine Operation erhielten [96]. Für ausgewählte PatientInnen, die ansonsten keiner operativen Therapie mehr zuführbar wären, kann die Arterienresektion vorteilhaft sein, da sie die onkologische Radikalität erhöht [4, 96, 113].

Resektion der Pfortader

Die Pfortader verläuft in enger Lagebeziehung zum Hilus (**Abbildung 1**, S.14). Ist die Pfortader tumorinfiltriert, ist eine vollständige Tumorresektion daher nur möglich, wenn auch die Pfortader entnommen wird [115]. Die Pfortaderresektion (PAR) wird sowohl im Rahmen von rechtsseitigen als auch linksseitigen Hemihepatektomien und Trisektorektomien durchgeführt [116, 117]. Allerdings stellt sich die PAR aufgrund des anatomischen Verlaufs der Pfortader bei Rechtsresektionen leichter dar [118]. Auch im Algorithmus der Charité – Universitätsmedizin Berlin finden PAR aufgrund von onkologischen Überlegungen vorzugsweise im Rahmen von rechtsseitigen Trisektorektomien statt (s.a. Kapitel 2.11.5. „**Hiläre En-bloc-Resektion**“, S.28) [84, 119]. Intraoperativ kann die PAR vor, während oder nach der Leberresektion erfolgen [115, 116]. Eine Rekonstruktion erfolgt anschließend häufig mittels End-zu-End-Anastomose, alternativ kommen autologe (z.B. aus V. saphena magna, V. mesenterica inferior), allogene (Iliakalveneninterponate von Organspendern) oder synthetische (Polytetrafluorethylen-Prothesen) Venengrafts in Frage [13, 96, 115, 120]. Wichtig bei allen Rekonstruktionen ist, dass die Anastomose spannungsfrei angelegt wird, um Stenosen zu vermeiden [120]. Diese sind neben Pfortaderthrombosen und Pseudoaneurysmen typische gefäßchirurgische Komplikationen nach PAR [114].

Die routinemäßige Pfortaderresektion

Auch zur Effektivität einer routinemäßig durchgeführten PAR existieren keine prospektiven randomisierten Studien [114]. Ein verlängertes Überleben durch eine standardmäßig durchgeführte PAR wurde bisher nicht nachgewiesen [73, 114]. Die routinemäßige PAR hat sich daher bisher nicht als Standard durchgesetzt [4, 21, 114]. Neuhaus et al. etablierten die PAR allerdings als festen Bestandteil ihrer „hilären En-bloc-Resektion“ an der Charité – Universitätsmedizin Berlin [8, 14].

2.11.5 Hiläre En-bloc-Resektion in no touch-Technik

In den 1990er Jahren etablierten Neuhaus et al. das Konzept der „hilären En-bloc-Resektion“ [8]. Es beinhaltet eine rechtsseitige Trisektorektomie, reseziert en bloc mit der Pfortadergabel [8]. Zusätzlich erfolgt eine Lymphadenektomie im Lig. hepatoduodenale, peripankreatisch und im Truncus coeliacus [13]. Durch diese sogenannte „no touch-Technik“ wird eine chirurgische Manipulation im Bereich der hilären Gefäße in Tumornähe vermieden und somit das Risiko für ein Streuen von Tumorzellen beim Präparieren zwischen Hepatikusgabel und Pfortader verringert [8]. Zusätzlich wird durch die En-bloc-Resektion ein verhältnismäßig großer Resektionsabstand zum Tumor ermöglicht [14]. In der Folge zeigten sich eindruckliche 5-JÜR von 58 % nach hilärer En-bloc-Resektion vs. 29 % nach erweiterter Leberresektion [13]. Nachteilig an dieser Methode ist der hohe Verlust von tumorfreiem Leberparenchym, was zu schweren Leberfunktionsstörungen führen kann [84]. Aufgrund der komplexen und ausgedehnten Operation ergibt sich zudem eine verhältnismäßig hohe 30- bzw. 90-Tages-Mortalität von 8,8 % bzw. 12,4 % [13]. Eine weitere Einschränkung ist zudem, dass eine En-bloc-Resektion auf Rechtsresektionen beschränkt ist, da die rechte Leberarterie so nah an der Gallengangsbifurkation verläuft, dass sie bei einer Linksresektion nahe des Tumors durchtrennt werden müsste [13, 84]. Aufgrund der positiven Ergebnisse haben andere Zentren das Konzept der hilären En-bloc-Resektion aufgegriffen [121-126]. Allerdings wurde die ursprüngliche Vorgehensweise hierbei stets modifiziert. So besteht das „Berliner Konzept“ aus einer rechtsseitigen Trisektorektomie und nicht aus einer rechtsseitigen Hemihepatektomie, da die onkologische Radikalität letzterer nicht ausreichend ist [123, 124, 126]. Und wie bereits erwähnt, ist auch eine linksseitige Leberresektion aufgrund des Verlaufs der rechten Leberarterie nicht mit der no-touch-Technik vereinbar, da die Präparation in Tumornähe beim Absetzen der

rechten Leberarterie und des rechten Pfortaderhauptastes keine onkologisch sichere Resektion ermöglicht [119, 121, 122, 125, 127]. Es ist also schwierig, bei dieser heterogenen Vorgehensweise die Studienergebnisse aus anderen Zentren mit jenen aus der Charité – Universitätsmedizin Berlin zu vergleichen. Nicht zuletzt aufgrund der letztlich nur unzureichend vergleichbaren Reproduktion der Ergebnisse in anderen Zentren hat sich die hiläre En-bloc-Resektion mit routinemäßiger PAR bisher nicht als Standard durchgesetzt [4, 87, 113].

2.11.6 Biliäre Rekonstruktion

Im Anschluss an die Resektion wird bei allen Verfahren eine biliäre Rekonstruktion mittels biliodigestiver Anastomose notwendig [84]. Häufig müssen dabei mehrere Gallengangsstien anastomosiert werden [84]. Anschließend werden Gallengangsdrainagen eingelegt (transhepatische Endlostdrainage oder eine liegende PTCD wird belassen) oder es werden interne Schienungen aus Plastik eingesetzt, die nicht ausgeleitet werden [84, 128]. Hierdurch soll die Anastomose stabilisiert und narbigen Stenosen vorgebeugt werden, zudem ermöglicht die intraoperative Einlage der Drainage bei postoperativer Anastomoseninsuffizienz eine zügige Therapie ohne erneute Intervention [84, 129].

2.11.7 Kontraindikationen für kurative Resektion

Kontraindikationen für eine kurative operative Therapie sind neben allgemeinen Kontraindikationen auch Fernmetastasen (10-20 % der PatientInnen bei Diagnosestellung), maligner Aszites oder eine fortgeschrittene Lebererkrankung [62, 84]. Ebenfalls als inoperabel gelten Tumoren mit bilateraler Gefäßinfiltration oder Infiltration des Arterienhauptstamms, eine unilaterale Leberlappenatrophie mit gleichzeitigem kontralateralem Gallengangsbefall oder Gefäßinfiltration sowie das Vorliegen eines unilateralen Gallengangsbefalls mit kontralateraler Gefäßinfiltration [21, 62, 84].

2.11.8 Adjuvante Therapie

Auch nach kurativ intendierten Operationen ist die Rezidivrate mit bis zu 50-60 % sehr hoch [5, 101]. Dies gilt selbst nach R0-Resektionen [4]. Diese hohen Rezidivraten implizieren, dass eine adjuvante Therapie einen Überlebensvorteil erbringen könnte [108]. Der Nutzen von adjuvanter Therapie nach kurativer

Resektion ist jedoch nicht eindeutig bewiesen und in den meisten internationalen Leitlinien existiert kein Konsens bezüglich des optimalen Therapieregimes [108, 130-133]. In den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und European Society for Medical Oncology (ESMO) werden gemcitabinebasierte oder fluorpyrimidinbasierte Chemotherapien mit oder ohne Platinen und mit oder ohne Bestrahlung empfohlen [130, 132, 133]. Viele Studien zur adjuvanten Therapie bei Klatskintumoren, auf die sich diese Empfehlungen stützen, wurden jedoch retrospektiv und mit geringen Fallzahlen durchgeführt [131, 134, 135]. Sie gaben Hinweise darauf, dass eine aggressive, multimodale, adjuvante Therapie das Gesamtüberleben nach Operation verlängern kann [135, 136]. Im Jahr 2019 publizierten Messina et al. die Daten der ersten Meta-Analyse, in der ausschließlich randomisierte prospektive Phase-III-Studien zur Effektivität von adjuvanter Chemotherapie ausgewertet wurden [5]. In den Rechnungen der Metaanalyse zeigte sich bei einer Fallzahl von 866 PatientInnen in drei Studien kein verlängertes Überleben durch die adjuvante Therapie im Vergleich zur bloßen Nachbeobachtung nach Resektion [5]. Zusätzlich wurde eine hohe Zahl an schweren chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen festgestellt [5]. Jedoch konnte eine leichte Verlängerung des rezidivfreien Überlebens durch die adjuvante Therapie gezeigt werden [5]. In der Metaanalyse enthalten war u.a. die BILCAP-Studie (2019), in welcher der Einfluss von Capecitabin auf das Gesamtüberleben im Vergleich mit einer Beobachtungsgruppe untersucht wurde [137]. Es zeigte sich zwar kein unterschiedliches Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen, in einer Subgruppenanalyse konnte jedoch eine deutlich verlängerte mediane Überlebenszeit nach Capecitabingabe erreicht werden [137]. Als Konsequenz dieser Studie erhalten an der Charité – Universitätsmedizin Berlin alle PatientInnen mit PHC nach Leberresektion unabhängig von Resektions- und Lymphknotenstatus eine adjuvante Chemotherapie [138]. Nach Möglichkeit findet hierzu ein Einschluss in die ACTICCA-Studie (Studiennummer DRKS00006427) statt [138, 139]. Die ACTICCA-Studie untersucht die Gabe von Gemcitabin und Cisplatin vs. Capecitabin als Fortsetzung der ABC-02-Studie, in der sich ein Überlebensvorteil durch die Kombination der beiden Therapeutika im Vergleich zur Monotherapie mit Gemcitabin gezeigt hatte [2, 139]. Bis zur Vollendung weiterer prospektiver Studien muss die Entscheidung bezüglich eines adjuvanten Vorgehens (Chemotherapie, Radiochemotherapie oder

Radiotherapie allein) dennoch weiterhin zentrumsabhängig und stets im interdisziplinären Team getroffen werden [133].

2.11.9 Rolle der Lebertransplantation

Kann ein Tumor nicht kurativ reseziert werden und/ oder liegt eine schwere Leberinsuffizienz vor, die eine Operation unmöglich macht, kommt nach sorgfältiger Selektion zur kurativen Therapie eine Lebertransplantation infrage [2, 140]. Das Mayo-Clinic-Protokoll bietet eine strenge Auswahl von Kriterien, anhand derer PatientInnen für eine Lebertransplantation geprüft werden sollen [141]. In Kombination mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie lässt sich die 5-JÜR auf bis zu 71-82 % steigern [141]. Allerdings stammen diese Ergebnisse aus kleinen Studien mit selektierten Patienten [142]. Laut Richtlinien der Bundesärztekammer soll eine Lebertransplantation daher ausschließlich im Rahmen von Studien durchgeführt werden [143]. Aktuelle prospektive Studien an der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Evaluation der Lebertransplantation bei PHC sind die pro-duct001-Studie (Studiennummer DRKS00000805) und die „pro-duct002-Studie“ (Studiennummer DRKS00013276) [74, 144]. Erstere ist eine multizentrische, prospektiv randomisierte, zweiarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin nach Transplantation [144]. Pro-duct002 ist eine prospektiv-multizentrische Pilotstudie und untersucht die mikroskopische Tumorfreiheit nach Lebertransplantation [74]. Die Transplantation bei PHC muss in weiteren Studien evaluiert werden, zusätzlich sind die Verfügbarkeiten von Organen sehr limitiert [142]. Aus diesen Gründen ist die Leberresektion auch weiterhin der Standard in der kurativen Therapie der PHC [141].

2.12 Prognose und Komplikationen

Durch die zunehmende Radikalität im Resektionsausmaß und verbesserte Operationsmethoden haben sich Resektionsrate und Überleben in den letzten Jahrzehnten verbessert [4]. Insgesamt ist die Prognose beim PHC dennoch weiterhin schlecht. Bei palliativer Therapie liegt die mediane Überlebenszeit bei unter 12 Monaten [2, 136, 145]. Nach Resektion liegt die mediane Überlebenszeit bei 33-40 Monaten [4, 6, 37]. Die postoperative Mortalität ist in den letzten Jahren stark gesunken, insbesondere in Zentren mit hohen Fallzahlen [4, 6, 37, 146]. Bezüglich konkreter Zahlen bestehen daher zentrumsabhängige Differenzen [94, 145-147]. Die

postoperative 90-Tages-Mortalität wird mit 1.9-10 % angegeben [6, 94, 145]. Zu den häufigsten Komplikationen nach Leberresektion beim PHC zählen die Leberinsuffizienz mit Hyperbilirubinämie und/oder Leberversagen, Anastomoseninsuffizienz, Nachblutung, Galleleck, Pankreasfistel, intraabdominaler Abszess und Cholangitis [6, 9, 83, 94, 146, 148, 149].

2.13 Fragestellung und Zielsetzung

Dieser Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass eine routinemäßige Pfortaderresektion im Rahmen einer kurativen Operation für PatientInnen mit PHC ein verbessertes Langzeitüberleben ermöglicht. Hierzu sollen zuerst die Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs dargestellt und mögliche Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben identifiziert werden. In einem Vergleich von Rechtsresektionen mit Linksresektionen soll der Einfluss der rechtsseitigen Trisektorektomie auf das Langzeitüberleben evaluiert werden, da diese Operation in der Studienkohorte die am häufigsten durchgeführte Operation bei PAR ist. Durch die Gegenüberstellung der PatientInnen mit und ohne PAR soll eine erste Einschätzung des Einflusses der PAR auf das Überleben möglich werden. Ob die Hypothese der Studie vom Vorteil der PAR zutreffend ist, soll schließlich durch den Vergleich gematchter Patientengruppen untersucht werden. Hierbei soll auch untersucht werden, ob es bestimmte PatientInnen gibt, die von diesem Vorgehen besonders profitieren könnten.

3 METHODEN UND MATERIALIEN

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie und wurde in der Chirurgischen Klinik am Campus Virchow und Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Es wurden die Daten von 236 PatientInnen erhoben, die im Zeitraum März 2005 bis Dezember 2015 mit der Diagnose eines perihilären Cholangiokarzinoms (PHC) mit kurativer Zielsetzung operiert wurden.

Einschlusskriterien waren die postoperativ histologisch gesicherte Diagnose eines PHC und eine mit kurativer Intention durchgeführte Leberteilektomie. Das Vorliegen folgender Kriterien führte zum Ausschluss:

1. palliative Resektion
2. Extrahepatische Gallengangsresektion ohne Leberteilektomie
3. eine bereits stattgefundenen auswärtigen erstmaligen Leberresektion
4. zum Operationszeitpunkt vorhandene Fernmetastasen, inklusive einer lokalen Peritonealkarzinose sowie ipsilateraler Lebermetastasierung
5. postoperativ histopathologischer Nachweis einer anderen Tumorentität
6. unvollständige Patientenakte, die das Nachvollziehen des operativen Vorgehens nicht mehr möglich machte
7. Multiviszeralresektionen, wie z.B. eine zusätzlich zur Leberresektion durchgeführte Pankreasresektion

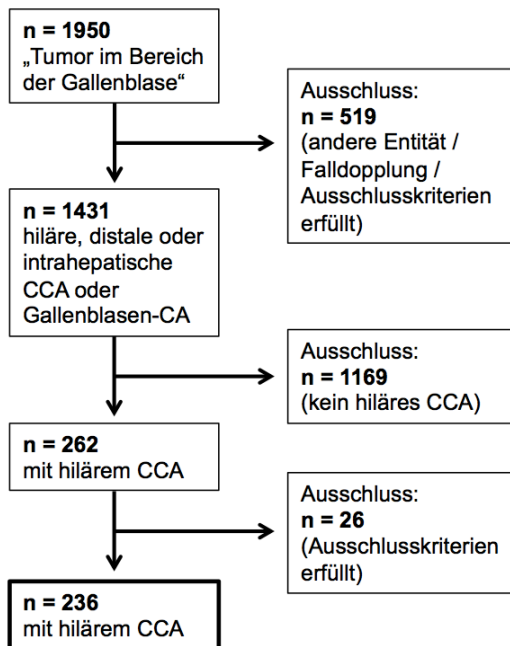
Die Studie wurde nach den Richtlinien der Helsinki-Deklaration von 1975 durchgeführt und durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin zugelassen, die Zulassungsnummer des Ethikantrages lautet EA2/006/16.

3.2 Durchführung der Datenerhebung

Zunächst wurden mittels einer klinikinternen Operationsliste alle PatientInnen aus dem Zeitraum März 2005 bis Dezember 2015 ermittelt, die an einem Gallenblasenkarzinom oder Gallenwegskarzinom (distales, intrahepatisches oder perihiläres Cholangiokarzinom) operiert wurden. Diese Liste umfasste 1950 Personen. Von diesen wurden 519 Fälle ausgeschlossen. Gründe für den

Ausschluss waren das Vorliegen eines anderen Malignoms als das eines Gallenblasen-, intrahepatischen oder perihilären Cholangiokarzinoms, sowie das bereits feststellbare Nichterfüllen der oben beschriebenen Einschlusskriterien oder Falldopplung. Es verblieben 1431 PatientInnen. Dann erfolgte die Aufteilung der Kohorte in die Subtypen der Cholangiokarzinome und Gallenblasenkarzinome. Es verblieben 262 Fälle mit perihilärem Cholangiokarzinom. In einem zweiten Schritt wurden die digitalen Krankenakten im Krankenhausinformationssystem der Charité SAP (SAP ERB 6.0 und SAP Netweaver 7.5, Oracle 12.2, SAP Walldorf, Deutschland) betrachtet. Der Fokus lag hierbei auf Entlassungsbriefen, Pathologiebefunden, Operationsberichten, Laborwerten, Pflegeberichten und Anästhesieprotokollen. Da nicht sämtliche Daten in digitaler Form vorhanden waren, erfolgte in einem dritten Schritt die Auswertung der Originalakten auf Papier im Altarchiv. Hier konnten fehlende Daten aus weiteren Arztbriefen, Anästhesieprotokollen und Pflegeberichten sowie Patientenfragebögen ergänzt werden. Um den langfristigen Krankheitsverlauf nach Operation beurteilen zu können, wurden die Verlaufsdocumente der PatientInnen in den radiologischen, onkologischen oder chirurgischen Ambulanzen und Polikliniken hinzugezogen. Zusätzlich wurden Daten zu den Nachuntersuchungen dem Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) entnommen. Dies ermöglichte die Festlegung von Todesdaten sowie dem Auftreten von Rezidiven. Nach erfolgter detaillierter Einsicht in alle Patientendaten erfolgte eine Evaluation der Patientenkohorte bezüglich der Ausschlusskriterien und es wurden 8 Fälle mit begleitender Pankreasresektion und 18 Fälle mit zum Operationszeitpunkt bestehenden Fernmetastasen ausgeschlossen. Es verblieb die Kohorte mit 236 PatientInnen, auf die sich diese Studie bezieht. Das Vorgehen ist in **Abbildung 4** (S.35) zusammengefasst.

Abbildung 4: Methodisches Vorgehen zur Auswahl der Patientenkohorte



Stammdaten

Name, Geburtsdatum und Geschlecht der PatientInnen wurden anhand der anonymisierten Medical Record Number (MRN) aus der SAP-Software erhoben. Über die MRN erfolgte auch die Zuordnung zum Operationsdatum. Die weitere Datenerfassung und -speicherung erfolgte datenschutzkonform anhand der anonymisierten MRN.

Präoperative Daten

Größe, Gewicht und ASA-Stadium wurden aus den Original-Anästhesieprotokollen entnommen. Nach der Formel $\text{Gewicht}/\text{Größe}^2$ wurde der Body Mass Index (BMI) errechnet. Nebendiagnosen wurden den Entlassungsberichten entnommen.

Perioperatives Management

Alle PatientInnen mit Verdacht auf ein PHC erhielten eine laborchemische Diagnostik inklusive des Tumormarkers CA 19-9, Leberwerten und Cholestaseparametern. Diese Daten wurden in SAP prä- und postoperativ ermittelt. Es wurde jeweils der höchste Wert erhoben. Des Weiteren erfolgte bei allen PatientInnen die Durchführung einer CT oder MRT. Ein Großteil der Erkrankten erhielt eine präoperative Gallengangsdrainagen- oder Stenteinlage, bei einigen PatientInnen

wurde eine präoperative Pfortaderembolisation durchgeführt. Dies wurde anhand der Entlassungsbriefe ermittelt. Zusätzlich erfolgte eine prä- und postoperative Messung des Leberrestvolumens mittels LiMax®-Test.

Krankenhausaufenthalt

Aufnahme- und Entlassungsdatum wurden dem Entlassungsbrief entnommen, hieraus wurde die Dauer des stationären Aufenthaltes berechnet. Die Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation wurde den Intensivbriefen oder Pflegedokumentationen entnommen.

Operation

Es wurden einfache oder erweiterte rechte oder linke Hemihepatektomien mit oder ohne begleitende Gefäßresektion durchgeführt. Stets erfolgte eine intraoperative Lymphadenektomie. Operationsbericht und Anästhesieprotokoll dienten als Quelle zur Operationsmethode und zum Ausmaß der Gefäß- und Lymphknotenresektion. Zusätzlich erfolgte so die Erfassung der Operationszeit und die Durchführung intraoperativer Transfusionen von Blutprodukten. Hierbei wurden sämtliche am Operationstag nach Operation verabreichte Transfusionen miteingerechnet.

Postoperative Komplikationen

Die postoperative Morbidität beschreibt alle Komplikationen, die innerhalb von 90 Tagen postoperativ eingetreten sind. Diese Komplikationen wurden gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation eingestuft [150]. Die postoperative Mortalität bezieht sich auf alle Todesfälle, die innerhalb von 90 Tagen postoperativ aufgetreten sind. Die Erhebung dieser Daten erfolgte mittels Entlassungsbriefen und dem GTDS-Tumorregister. Folgende postoperative Komplikationen wurden erhoben: Cholangitis, Galleleck, Biliom, Anastomoseninsuffizienz, Leberversagen, intraabdomineller Abszess, Pleuraerguss, Portalvenenthrombose, Pneumonie, Pankreasfistel, Pankreatitis, kardiale Komplikationen, Wundinfektion. Die Komplikationen wurden als zutreffend erhoben, wenn sie im Arztbrief, der Diagnosenliste und/oder in einem Operationsbericht bei erfolgter Intervention zur Therapie der Komplikation als aufgetreten genannt wurden. Unter kardiale Komplikationen wurden sämtliche das Herz betreffende Komplikationen zusammengefasst. Diese waren häufig Herzrhythmusstörungen, aber auch postoperative aufgetretene Herzinsuffizienz,

kardiales Pumpversagen und hypertensive Entgleisungen wurden unter diesem Begriff zusammengefasst.

Rezidive

Anhand des GTDS-Registers, der Dokumente aus Kontrolluntersuchungen oder weiteren stationären Aufenthalten in der Krankenakte wurde ermittelt, ob ein Rezidiv auftrat.

Nachsorge

Die Nachbeobachtung der PatientInnen erfolgte in der klinikeigenen Ambulanz oder bei den niedergelassenen HausärztInnen. Als Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung wurde das Datum notiert, an dem der/die PatientIn sich das letzte Mal dokumentiert ärztlich vorstellte. Falls diese Information nicht ermittelt werden konnte, wurde hier das Entlassungsdatum eingesetzt. Dies war bei zwölf PatientInnen der Fall. Zur Errechnung der Überlebenszeit und der Kaplan-Meier-Kurven diente das Operationsdatum als Startpunkt. Endpunkt war das letzte erfasste Datum, an dem sich der/die PatientIn in dokumentiertem ärztlichem Kontakt befand, oder das Todesdatum. Analog erfolgte die Berechnung des rezidivfreien Überlebens mit dem Endpunkt des Diagnosedatums des Rezidivs. Die Nachbeobachtung wurde bis zum 01.02.2017 durchgeführt. Das heißt, ein vollständiges 5-Jahres-Überleben konnte bei allen Erkrankten erhoben werden, die bis zum 01.02.2012 operiert worden waren.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Für das Propensity Score Matching wurde R Studio Version 1.2.5033 (R Studio, Boston, MA, USA) verwendet.

Allgemeine Patientencharakteristika der 236 PatientInnen wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Kategoriale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat- bzw. dem Fischer-Exakt-Test gerechnet. Metrische Parameter wurden mithilfe des Medians ausgedrückt und durch den Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Die univariate Analyse von prognostischen Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben wurde mithilfe einer linearen Cox-Regression gerechnet.

Variablen, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Wert aufwiesen, wurden in der multivariaten Analyse miteinander verglichen. Die multivariate Analyse wurde mithilfe einer multivariaten Cox-Regression durchgeführt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die 5-Jahres-Überlebensanalyse wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode univariat mittels Log-Rank-Test und multivariat mittels Cox-Regressionsanalyse mit der Methode Rückwärts-bedingt durchgeführt.

Reihenfolge der statistischen Analyse

Der Endpunkt der Arbeit war das Langzeitüberleben nach PAR. Um dieser Fragestellung nachzugehen, erfolgte ein mehrschrittiges Vorgehen: Zunächst wurden die Patientencharakteristika der Gesamtkohorte betrachtet. Dann wurde eine uni- und multivariate Analyse zur Identifikation von Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben durchgeführt. In einem weiteren Schritt wurden die Patientenkohorten zuerst nach Resektionsseite (rechts vs. links) und dann anhand einer durchgeführten oder nicht durchgeführten Pfortaderresektion miteinander verglichen. Hierbei wurden für jede Kohorte stets auch das Überleben mit und ohne Einbezug der 90-Tages-Mortalität errechnet. Aufgrund signifikanter Unterschiede hinsichtlich potenziell die Prognose bestimmender Patientencharakteristika zwischen der PAR und Non-PAR Gruppe erfolgte zur Evaluation des onkologischen Langzeitüberlebens ein Propensity Score Matching (PSM). Mittels logistischer Regression wurde ein sogenannter Propensity Score gebildet und die PatientInnen mit einem Caliper von 0,1 einander zugeordnet. Da der Einfluss der PAR auf das onkologische Ergebnis mit Langzeitüberleben und rezidivfreiem Überleben untersucht werden sollte, erfolgte dieser Schritt nach Ausschluss der 90-Tages-Mortalität. In einem weiteren Schritt wurde eine PSM-Analyse unter Ausschluss aller innerhalb von 3 Jahren verstorbenen PatientInnen durchgeführt, um einen potenziellen Effekt der PAR auf das Langzeitüberleben gegebenenfalls noch genauer herausstellen zu können. Das zweite PSM erfolgte nach den gleichen Parametern wie das erste PSM.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientencharakteristika Gesamtkohorte

Während des Studienzeitraumes unterzogen sich 236 PatientInnen mit PHC einer kurativ intendierten Leberresektion. Das mediane Alter lag bei 65 [33-83] Jahren. 40 % der PatientInnen waren weiblich, 60 % männlich. Ein überwiegender Anteil der Erkrankten hatte ein ASA-Stadium II oder III (93 %).

Bismuth-Corlette-Stadium und histopathologische Befunde

Bei einem Großteil der PatientInnen lag ein komplexes perihiläres Cholangio-
karzinom Bismuth-Corlette Stadium IV (103, 44 %) sowie ein fortgeschrittenes UICC-
Stadium IIIb (103, 44 %) vor. Es wiesen 64 % einen mäßig differenzierten (G2)
Primärtumor auf. Bei 47 % der PatientInnen lag bei Nachweis des Primärtumors
bereits ein Lymphknotenbefall vor. Eine Perineuralscheideninvasion fand sich bei
69 % der Operierten. In 66 % aller Fälle konnte durch die Operation ein tumorfreier
Resektionsrand erreicht werden (R0). Die vollständigen klinischen, pathologischen
und laborchemischen Daten der PatientInnen sind in **Tabelle 4** (S. 40)
zusammengefasst.

Tabelle 4: Patientencharakteristika aller PatientInnen mit kurativer Leberresektion bei perihilärem Cholangiokarzinom

Charakterisitka	n = 236
Alter (Median, Range)	65 (33-83)
Geschlecht (weiblich) ¹	93 (39.4)
Body Mass Index (BMI, kg/m ² , Median, Range)	24.5 (16-41)
ASA-Score ¹	
1	13 (5.5)
2	132 (55.9)
3	87 (36.9)
≥ 4	4 (1.7)
Bismuth-Corlette ¹	
I	9 (3.8)
II	17 (7.2)
IIIa	55 (23.3)
IIIb	45 (19.1)
IV	103 (43.6)
Präoperatives CA 19-9 (U/l, Median, Range)	63 (1-32670)
Präoperatives CA 19-9 > 100 U/l (ja) ¹	50 (21.2)
UICC-Stadium ¹	
I	10 (4.2)
II	82 (34.7)
IIIa	31 (13.1)
IIIb	103 (43.6)
IVa	7 (3.0)
IVb	3 (1.3)
T-Stadium ¹	
1	16 (6.8)
2a	65 (27.5)
2b	70 (29.7)
3	78 (33.1)
4	7 (3.0)
Resektionsrand (R0) ¹	156 (66.1)
N positiv ¹	110 (46.6)
Perineuralscheideninvasion ¹	161 (68.2)
Lymphangiosis carcinomatosa ¹	90 (38.1)
mikrovaskuläre Gefäßinfiltration ¹	40 (16.9)
makrovaskuläre Gefäßinfiltration ¹	10 (4.2)
Histopathologisches Grading ¹	
G1	11 (4.7)
G2	150 (63.6)
G3	64 (27.1)
Portalvenenembolisation (ja) ¹	100 (42.4)

¹ Daten als Anzahl und Prozentanteil (%)

Operation

Insgesamt waren 63 % der durchgeführten Resektionen Rechtsresektionen (einfache oder erweiterte rechtsseitige Hemihepatektomie). Die rechtsseitige Trisektorektomie war mit 141 Fällen (60 %) die am häufigsten durchgeführte Operation. Zweiundsiebzig PatientInnen (31 %) erhielten eine linksseitige Trisektorektomie, 17 (7 %) eine Hemihepatektomie links und 6 PatientInnen (3 %) eine Hemihepatektomie rechts. Zusätzlich zur Leberresektion erhielten 137 PatientInnen eine Pfortaderresektion (PAR). Die mediane Operationszeit betrug 375 [187-799] Minuten. Eine Transfusion von 3 Blutprodukten erfolgte bei 78 % der PatientInnen.

Postoperative Morbidität und Mortalität

Der mediane Krankenhausaufenthalt betrug 23 [3-123] Tage und der mediane Aufenthalt auf Intensivstation 4 [2-123] Tage. Bei 12 % der PatientInnen traten keinerlei Komplikationen im postoperativen Verlauf auf. Bei 89 % der Operierten wurden postoperative Komplikationen beobachtet, hiervon waren 54 % der Komplikationen leichte Komplikationen (Clavien-Dindo-Klassifikation Grad I-IIIa). Die häufigste Komplikation war hierbei die Wundinfektion (34 %), gefolgt von Galleleck (24 %), Pleuraerguss (23 %) und postoperativem Leberversagen (21 %). Die weiteren Komplikationen waren Cholangitis, Anastomoseninsuffizienz und Nachblutungen. Seltener Komplikationen (< 10 % der PatientInnen) waren intraabdomineller Abszess, Portalvenenthrombose, Biliom, Pneumonie, Pankreasfistel und Pankreatitis. Die 90-Tages-Mortalität lag in der Gesamtkohorte bei 13 %. Sämtliche Daten zu Operation und postoperativem Überleben, Morbidität und Mortalität sind in **Tabelle 5** (S.42) zusammengefasst.

Tabelle 5: Perioperative Daten aller PatientInnen mit kurativer Leberresektion bei perihilärem Cholangiokarzinom

Charakteristika	n = 236
Resektionsdatum ¹	
vor 2010	104 (44.1)
nach 2010	132 (55.9)
Resektionsseite ¹	
Linksresektion	89 (37.7)
Rechtsresektion	147 (62.3)
Resektionsart ¹	
Hemihepatektomie rechts	6 (2.5)
Hemihepatektomie links	17 (7.2)
Trisektorektomie rechts	141 (59.7)
Trisektorektomie links	72 (30.5)
Gefäßresektion ¹	
ohne PAR ²	99 (41.9)
mit PAR	137 (58.1)
Operationszeit (Minuten, Median, Range)	375 (187-799)
Transfusionen ¹	
FFP und/oder EK erhalten	183 (77.5)
≤ 2 EK	58 (24.6)
≥ 3 EK	20 (8.5)
≤ 2 FFP	67 (28.4)
≥ 3 FFP	164 (69.4)
Bilirubin postoperativ (mg/dl, Median, Range)	2.9 (0.6-126)
ALT postoperativ (U/l, Median, Range)	281 (1-32670)
Intensivaufenthalt (Tage, Median, Range)	4 (2-123)
Krankenhausaufenthalt (Tage, Median, Range)	23 (3-123)
Komplikationen in 90 Tagen (ja) ¹	209 (88.6)
Komplikationen n. Clavien-Dindo ¹	
keine	28 (11.9)
I	10 (4.2)
II	53 (22.5)
IIIa	64 (27.1)
IIIb	42 (17.8)
IVa	6 (2.5)
IVb	1 (0.4)
V	32 (13.6)
Schwere Komplikationen ≥ IIIb (ja) ¹	80 (34.3)
Art der Komplikationen ¹	
Cholangitis	32 (13.6)
Galleleck	57 (24.2)
Biliom	21 (8.9)
Anastomoseninsuffizienz	29 (12.3)
Leberversagen	48 (20.3)
intraabdomineller Abszess	15 (6.4)
Pleuraerguss	54 (22.9)
Portalvenenthrombose	21 (8.9)
Pneumonie	20 (8.5)
kardiale Komplikationen	21 (8.9)
Nachblutung	24 (10.2)
Pankreasfistel	4 (1.7)
Pankreatitis	6 (2.5)
Wundinfektion	81 (34.3)
Komplikationen nach 90 Tagen (ja) ¹	33 (14.0)
Wiederaufnahme nach Entlassung	50 (21.2)
90-Tages-Mortalität ¹	30 (12.7)
Im Krankenhaus verstorben (ja) ¹	32 (13.6)
1-Jahres-Überleben (ja) ¹	172 (72.9)
3-Jahres-Überleben (ja) ¹	112 (47.5)
5-Jahres-Überleben (ja) ¹	86 (36.4)
Medianes Gesamtüberleben (Monate, Range)	29.3 (24.2-34.3)
Rezidiv (ja) ¹	75 (31.8)
Rezidivfreies Überleben 1 Jahr (ja) ¹	142 (60.2)
Rezidivfreies Überleben 3 Jahre (ja) ¹	53 (22.5)
Rezidivfreies Überleben 5 Jahre (ja) ¹	29 (12.3)
Rezidivfreies Gesamtüberleben (Median, Monate, Range)	22.1 (18.3-26.0)

¹ Daten als Anzahl und Prozentanteil (%)

² PAR = Pfortaderresektion

Rezidive und Gesamtüberleben

Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate (1-, 3- und 5-JÜR) lag bei 73 %, 48 % bzw. 36 % und das mediane Gesamtüberleben betrug 29 [24-34] Monate (**Abbildung 5**). Es traten bei 32 % der Gesamtkohorte Rezidive auf. Die rezidivfreie 1-, 3- und 5-JÜR betrug 60 %, 23 % bzw. 12 %. Das rezidivfreie Überleben betrug im Median 22 [18-26] Monate und wird als Kaplan-Meier-Kurve in **Abbildung 6** dargestellt.

Abbildung 5: Gesamtüberleben aller PatientInnen mit kurativer Leberresektion

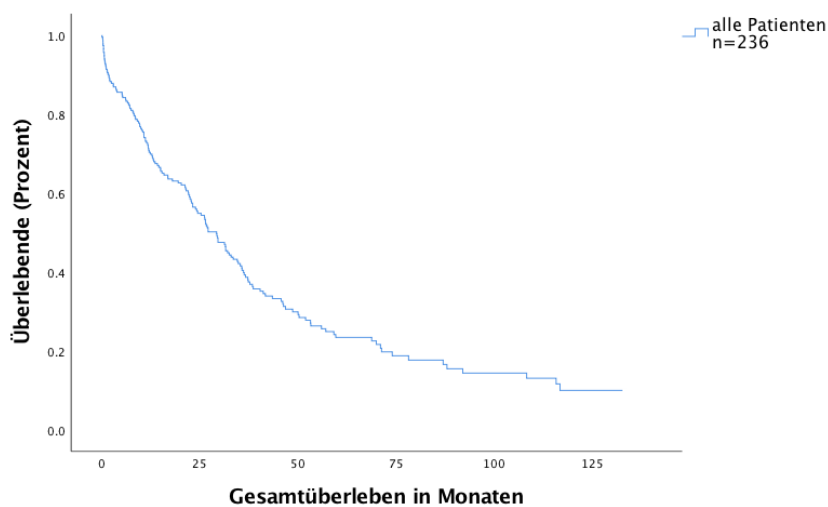
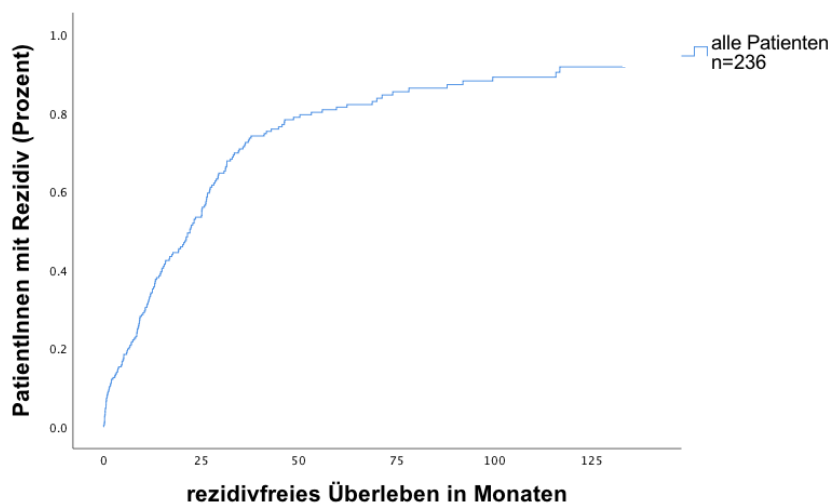


Abbildung 6: rezidivfreies Überleben aller PatientInnen mit kurativer Leberresektion



4.2 Identifikation von prognostischen Faktoren für das Überleben in der Gesamtkohorte: univariate und multivariate Analyse

In der univariaten Analyse des Gesamtüberlebens zeigte sich, dass ein T-Stadium ≥ 3 , ein tumorpositiver Schnittrand (R1-Resektion), befallene Lymphknoten und eine mikrovaskuläre Gefäßinfiltration signifikant mit einem verminderten Überleben assoziiert waren (**Tabelle 6**). In der multivariaten Analyse blieben der Resektionsrand, der Lymphknotenstatus und die mikrovaskuläre Gefäßinfiltration signifikant (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben: univariate und multivariate Analyse

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	Hazard Ratio	95% KI ¹	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI ¹	p-Wert
Alter (Jahre)	1.013	0.996-1.031	0.147			
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	1.217	0.856-1.730	0.274			
Body Mass Index (kg/m ²)	1.037	0.990-1.087	0.125			
Bismuth-Corlette (\geq IIIa vs. II)	1.110	0.647-1.905	0.704			
Präoperatives CA 19-9 (U/l)	1.000	1.000-1.000	0.999			
T-Stadium ≥ 3 vs. ≤ 2	0.618	0.437-0.873	0.006	0.681	0.416-1.113	0.125
Resektionsrand (R1 vs. R0)	0.541	0.378-0.774	0.001	0.596	0.366-0.970	0.037
N positiv (ja vs. nein)	0.443	0.310-0.631	< 0.001	0.493	0.309-0.786	0.003
Perineuralscheideninvasion	0.596	0.219-1.624	0.312			
Lymphangiosis carcinomatosa	0.693	0.473-1.015	0.060	1.361	0.792-2.336	0.264
mikrovaskuläre Gefäßinfiltration (ja vs. nein)	0.427	0.273-0.666	< 0.001	0.339	0.188-0.611	< 0.001
Histopathologisches Grading (G1 vs. \geq G2)	0.690	0.419-1.070	0.069	0.473	0.132-1.695	0.250
Resektionsseite (rechts vs. links)	1.122	0.792-1.590	0.517			
Gefäßresektion (ohne vs. mit PAR ²)	0.895	0.633-1.266	0.531			

¹ KI = Konfidenzintervall

² PAR = Pfortaderresektion

4.3 Vergleich nach Resektionsseite (linke vs. rechte Hepatektomie)

PatientInnen mit rechten Hepatektomien waren signifikant jünger als jene mit Linksresektionen (im Median 63 [34-83] Jahre vs. 67 [33-83] Jahre, $p = 0.043$). Signifikanz erreichte auch der Unterschied im T-Stadium: Erkrankte mit Linksresektion hatten häufiger ein T-Stadium $\geq 2b$ als jene mit Rechtsresektionen ($p = 0.033$). Die Verteilung der histopathologischen Differenzierung war zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ($p = 0.040$). Unter den Rechtsresezierten war die Anzahl an G3-Tumoren erhöht (34 % vs. 19 %). Bezüglich der Corlette-Bismuth-Klassifikation unterschieden sich die Gruppen signifikant. Dies ist darauf zurück zu führen, dass bei rechtsprädominantem Tumor (Stadium IIIa) in der Regel

eine Rechtsresektion und bei linksprädominalem Tumor (Stadium IIIb) meist eine Linksresektion durchgeführt wird. Die vollständigen Charakteristika der beiden Vergleichsgruppen sind in **Tabelle 7** einsehbar.

Tabelle 7: Vergleich der Patientencharakteristika nach Resektionsseite (linke vs. rechte Hepatektomie)

Charakteristika	Hepatektomie rechts n = 147	Hepatektomie links n = 89	p-Wert
Alter (Median, Range)	63 (34-83)	67 (33-83)	0.043
Geschlecht (weiblich) ¹	56 (38.1)	37 (41.6)	0.596
Body Mass Index (BMI, kg/m ² , Median, Range)	24 (16-41)	25 (18-37)	0.066
ASA-Score ¹			0.564
1	10 (6.8)	3 (3.4)	
2	84 (57.1)	48 (53.9)	
3	51 (34.7)	36 (40.4)	
≥ 4	2 (1.4)	2 (2.2)	
Bismuth-Corlette ¹			< 0.001
I	7 (4.9)	2 (2.3)	
II	13 (9.1)	4 (4.7)	
IIIa	48 (33.6)	7 (8.1)	
IIIb	12 (8.4)	33 (38.4)	
IV	63 (44.1)	40 (46.5)	
Präoperatives CA 19-9 (U/l, Median, Range)	50 (1-10633)	75 (1-32670)	0.352
Präoperatives CA 19-9 > 100 U/l (ja) ¹	27 (36.0)	23 (41.1)	0.554
UICC-Stadium ¹			0.125
I	5 (3.4)	5 (5.6)	
II	53 (36.1)	29 (32.6)	
IIIa	17 (11.6)	14 (15.7)	
IIIb	69 (46.9)	34 (38.2)	
IVa	3 (2.0)	4 (4.5)	
IVb	0 (0.0)	3 (3.4)	
T-Stadium ¹			0.003
1	8 (5.4)	8 (9.0)	
2a	50 (34.0)	15 (16.9)	
2b	33 (22.4)	37 (41.6)	
3	53 (36.1)	25 (28.1)	
4	3 (2.0)	4 (4.5)	
T ≥ 3 (ja) ¹	56 (38.1)	29 (32.6)	0.393
T ≥ 2b (ja) ¹	89 (60.5)	66 (74.3)	0.033
Resektionsrand (R0) ¹	101 (70.1)	55 (62.5)	0.229
N positiv ¹	70 (48.6)	40 (44.9)	0.586
Perineuralscheideninvasion ¹	105 (92.9)	56 (91.8)	0.789
Lymphangiosis carcinomatosa ¹	64 (50.4)	26 (37.1)	0.074
mikrovaskuläre Gefäßinfiltration ¹	24 (60.0)	16 (21.6)	0.764
makrovaskuläre Gefäßinfiltration ¹	6 (5.0)	4 (5.3)	0.924
Histopathologisches Grading ¹			0.040
G1	7 (5.0)	4 (4.7)	
G2	85 (60.7)	65 (76.5)	
G3	48 (34.3)	16 (18.8)	
Portalvenenembolisation (ja) ¹	100 (100.0)	0 (0.0)	< 0.001

¹ Daten als Anzahl und Prozentanteil (%)

In der Gruppe der Rechtsresektionen wurde in 125 Fällen (85 %) eine begleitende PAR durchgeführt, dies war signifikant mehr im Vergleich zur Gruppe der Linksresektionen (12, 14 %, p < 0.001). Unter den Rechtsresezierten traten signifikant häufiger Komplikationen (92 % vs. 83 %, p = 0.042) und häufiger schwere

und zum Tode führende Komplikationen auf (67 % vs. 53 % Stadium \geq IIIb nach Clavien-Dindo-Klassifikation, $p = 0.034$). Signifikant häufiger traten bei Rechtsresektionen ein postoperatives Leberversagen (31 % vs. 3.4 %, $p < 0.001$) mit konsekutiv erhöhten operativen Bilirubinwerten sowie Pleuraergüsse (27 % vs. 16 %, $p = 0.042$) und kardiale Komplikationen (14 % vs. 1 %, $p = 0.001$) auf. Zusätzlich fanden sich tendenziell vermehrt, jedoch nicht signifikant, Portalvenenthrombosen und Nachblutungen aufseiten der Rechtsresektionen. Konsekutiv war auch die Liegedauer auf Intensivstation und die Dauer des gesamtstationären Aufenthaltes unter PatientInnen mit Rechtsresektionen verlängert. Auch die 90-Tages-Mortalität war deutlich erhöht unter den PatientInnen mit Rechtsresektion (18 % vs. 3 %, $p = 0.001$). Die 1-JÜR (83 % vs. 67 %, $p = 0.006$), 3-JÜR (55 % vs. 43 %, $p = 0.069$) und 5-JÜR (43 % bzw. 33 %, $p = 0.120$) fielen tendenziell zugunsten der Linksresektionen aus, die Unterschiede waren jedoch nur signifikant für das 1-Jahres-Überleben. Das Gesamtüberleben der PatientInnen mit rechtsseitiger Leberresektion betrug im Median 23 [14-32] Monate und war damit signifikant niedriger als jenes der Patienten mit linksseitiger Resektion (36 [28-43] Monate, $p = 0.041$). Auch die Kaplan-Meier-Kurve des 5-Jahres-Überlebens von rechten und linken Hepatektomien zeigte ein signifikant reduziertes Überleben in der Gruppe der rechtsseitigen Resektionen (**Abbildung 7**, S. 48). Eine deutliche Reduktion der Differenz im 5-Jahres-Überleben zeigte sich, wenn die Patienten, die innerhalb der ersten 90 Tagen postoperativ verstorben sind, heraus gerechnet werden (**Abbildung 8**, S. 48). Aufseiten der Linksresektionen traten insgesamt häufiger Rezidive auf (42 % vs. 26 %, $p = 0.012$). Die rezidivfreie 1-JÜR war unter den Linksresektionen signifikant höher (72 % vs. 53%, $p = 0.004$). Die Linksresektionen waren den Rechtsresektionen in der rezidivfreien 3-JÜR (25 % vs. 21 %, $p = 0.517$) und 5-JÜR (14 % vs. 12 %, $p = 0.663$) jedoch nicht mehr signifikant überlegen. Das mediane rezidivfreie Überleben unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (26 [23-30] Monate aufseiten der Linksresektionen vs. 16 [10-22] Monate aufseiten der Rechtsresektionen, $p = 0.106$). Dies zeigt sich auch in der Kaplan-Meier-Kurve in **Abbildung 9** (S. 49). Alle perioperativen Daten sind in **Tabelle 8** (S. 47) einsehbar.

Tabelle 8: Vergleich der perioperativen Parameter nach Resektionsseite (linke vs. rechte Hepatektomie)

Charakteristika	Hepatektomie rechts n = 147	Hepatektomie links n = 89	p-Wert
Resektionsdatum ¹			0.026
vor 2010	73 (49.7)	31 (34.8)	
nach 2010	74 (50.3)	58 (65.2)	
Gefäßresektion ¹			< 0.001
ohne PAR ²	22 (15.0)	77 (86.5)	
mit PAR	125 (85.0)	12 (13.5)	
Operationszeit (Minuten, Median, Range)	373 (187-799)	380 (232-557)	0.781
Blutprodukte (FFP u./o. EK) erhalten ¹	107 (58.5)	76 (80.0)	0.807
Bilirubin postoperativ (mg/dl, Median, Range)	3.7 (0.6-126)	2.1 (0.6-23)	< 0.001
ALT postoperativ (U/l, Median, Range)	279 (25-6972)	292 (26-3135)	0.638
Intensivaufenthalt (Tage, Median, Range)	5 (2-123)	3 (2-32)	0.001
Krankenhausaufenthalt (Tage, Median, Range)	26 (3-185)	20 (9-213)	0.044
Komplikationen in 90 Tagen (ja) ¹	135 (91.8)	74 (83.1)	0.042
Komplikationen n. Clavien-Dindo ¹			0.008
keine	13 (8.8)	15 (16.9)	
I	6 (4.1)	4 (4.5)	
II	30 (20.4)	23 (25.8)	
IIIa	40 (27.2)	24 (27.0)	
IIIb	23 (15.6)	19 (21.3)	
IVa	4 (2.7)	2 (2.2)	
IVb	1 (0.7)	0 (0.0)	
V	30 (20.4)	2 (2.2)	
Schwere Komplikationen ≥ IIIb (ja) ¹	98 (66.7)	47 (52.8)	0.034
Art der Komplikationen ¹			
Cholangitis	23 (15.6)	9 (10.1)	0.229
Galleleck	35 (23.8)	22 (24.7)	0.874
Biliom	15 (10.2)	6 (6.7)	0.365
Anastomoseninsuffizienz	20 (13.6)	9 (10.1)	0.428
Leberversagen	45 (30.6)	3 (3.4)	< 0.001
intraabdomineller Abszess	8 (5.4)	7 (7.9)	0.460
Pleuraerguss	40 (27.2)	14 (15.7)	0.042
Portalvenenthrombose	17 (11.6)	4 (4.5)	0.064
Pneumonie	15 (10.2)	5 (5.6)	0.220
kardiale Komplikationen	20 (13.6)	1 (1.1)	0.001
Pankreasfistel	3 (2.0)	1 (1.1)	0.597
Nachblutung	19 (12.9)	5 (5.6)	0.072
Pankreatitis	4 (2.7)	2 (2.2)	0.823
Wundinfektion	53 (36.3)	28 (31.5)	0.449
Komplikationen nach 90 Tagen (ja) ¹	23 (15.8)	10 (11.2)	0.334
Im Krankenhaus verstorben (ja) ¹	30 (20.4)	2 (2.2)	< 0.001
Wiederaufnahme nach Entlassung ¹	29 (20.3)	21 (24.7)	0.435
90-Tages-Mortalität ¹	27 (18.4)	3 (3.4)	0.001
1-Jahres-Überleben (ja) ¹	98 (66.7)	74 (83.1)	0.006
3-Jahres-Überleben (ja) ¹	63 (42.9)	49 (55.1)	0.069
5-Jahres-Überleben (ja) ¹	48 (32.7)	38 (42.7)	0.120
Medianes Gesamtüberleben (Monate, Range)	22.9 (14.1-31.7)	35.7 (28.0-43.4)	0.041
Rezidiv (ja) ¹	38 (25.9)	37 (41.6)	0.012
Rezidivfreies Überleben 1 Jahr (ja) ¹	78 (53.1)	64 (71.9)	0.004
Rezidivfreies Überleben 3 Jahre (ja) ¹	31 (21.1)	22 (24.7)	0.517
Rezidivfreies Überleben 5 Jahre (ja) ¹	17 (11.6)	12 (13.5)	0.663
Rezidivfreies Gesamtüberleben (Median, Monate, Range)	15.8 (9.7-22.0)	26.4 (23.1-29.7)	0.106

¹ Daten als Anzahl und Prozentanteil (%)

² PAR = Pfortaderresektion

Abbildung 7: Vergleich Überlebens in Monaten nach Resektionsseite

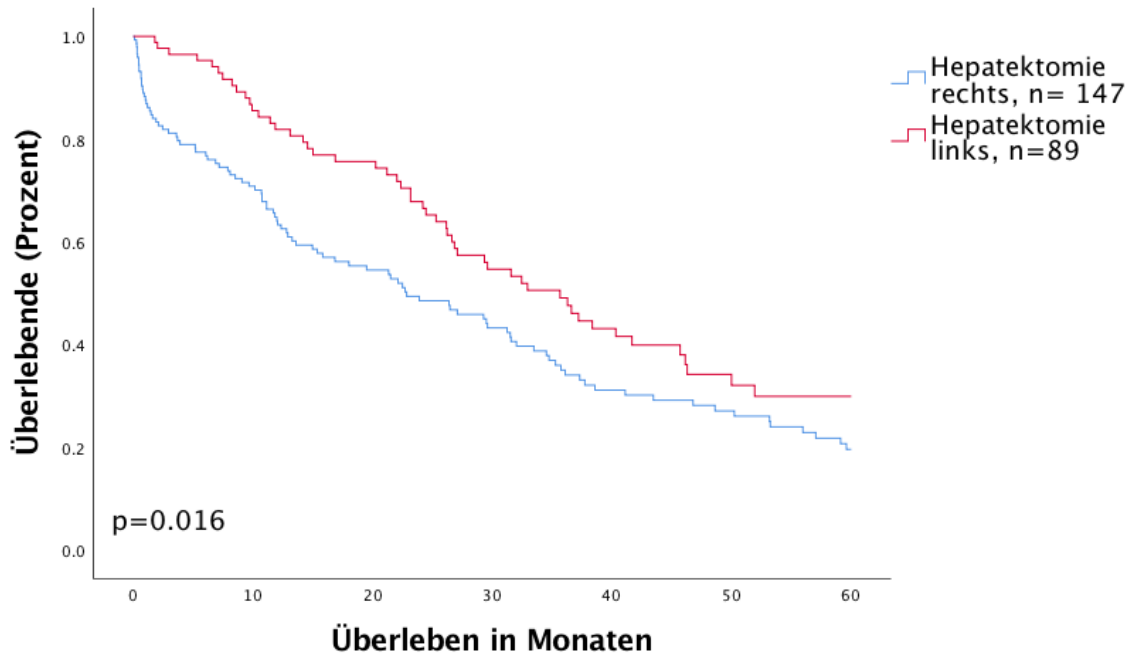


Abbildung 8: Vergleich des Überlebens nach Resektionsseite (linke vs. rechte Hepatektomie) abzüglich der 90-Tages-Mortalität

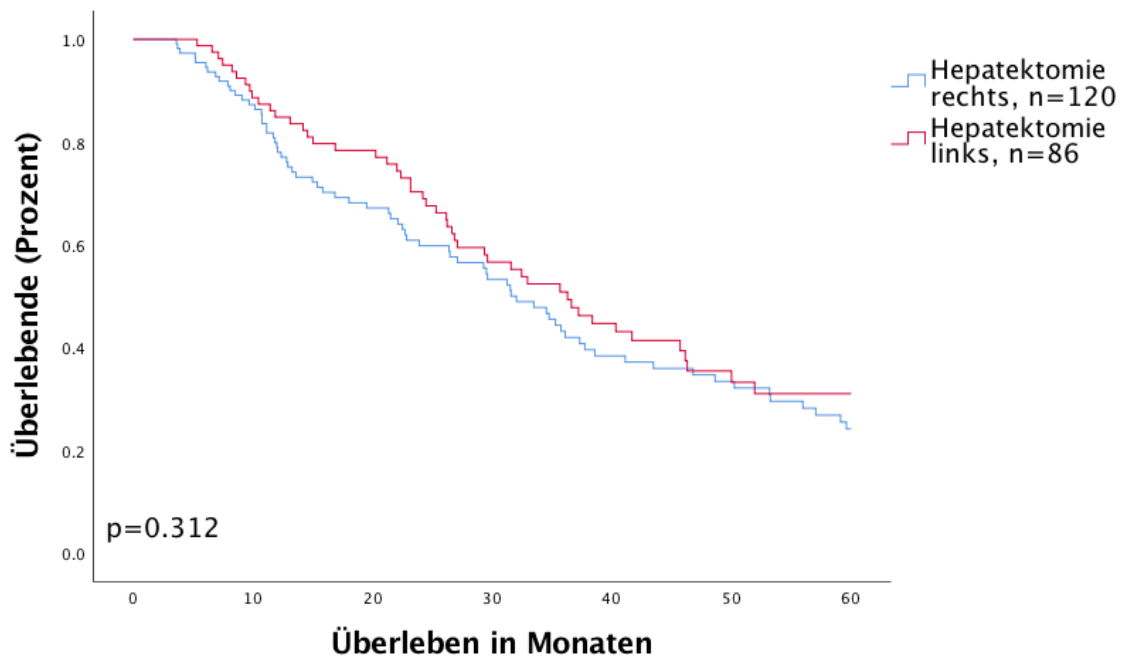
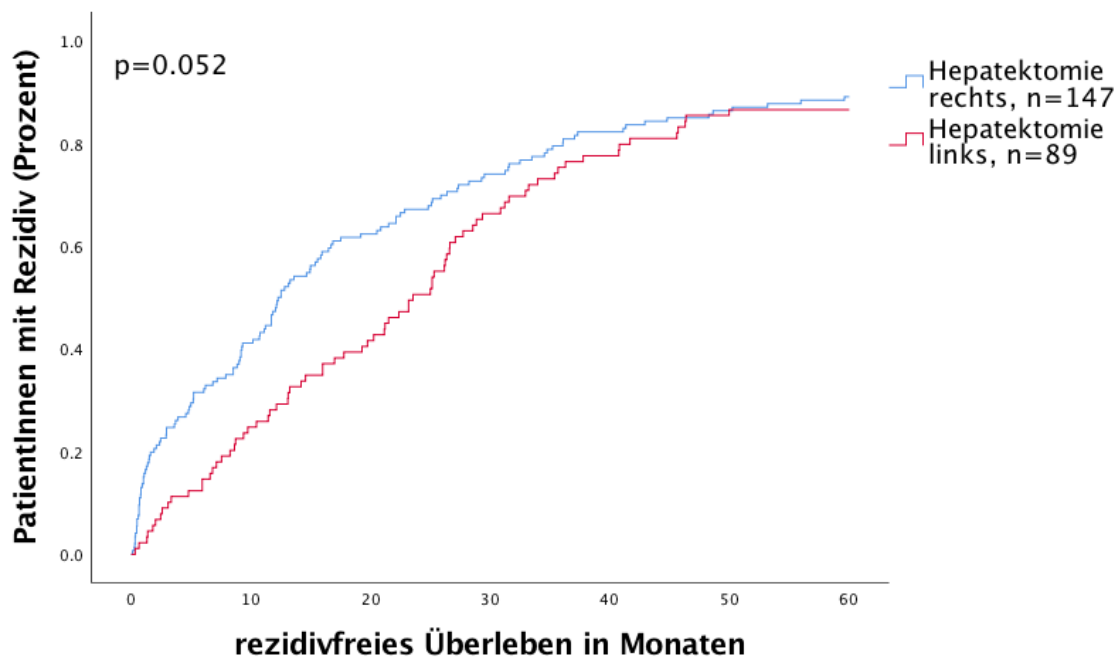


Abbildung 9: Vergleich des rezidivfreien Überlebens nach Resektionsseite (linke vs. rechte Hepatektomie)



4.4 Vergleich der Kohorte mit PAR vs. Kohorte ohne PAR

Patientencharakteristika

Eine Leberresektion mit PAR erhielten 137 PatientInnen. Diese waren im Median 63 [34-83] Jahre alt und damit tendenziell, jedoch nicht signifikant jünger als jene PatientInnen mit Leberresektion ohne PAR (Non-PAR) (67 [33-83] Jahre, $p = 0.056$). Bei BMI, Geschlecht und ASA-Stadium zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch bei diesen Vergleichsgruppen war das Auftreten der Bismuth-Corlette-Stadien signifikant unterschiedlich verteilt, auch hier liegt die Seitendominanz der Tumoren zugrunde. Ebenfalls waren UICC-Stadium und T-Stadium signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Bei einer Analyse des T-Stadiums zeigte sich eine Tendenz hin zu einem höheren T-Stadium ≥ 3 aufseiten der PAR ohne Signifikanz (66 % vs. 34 %, $p = 0.067$). Die PAR-Gruppe zeigte zusätzlich eine signifikant häufiger auftretende Lymphangiosis carcinomatosa im Vergleich zur Non-PAR-Gruppe (52 % vs. 36 %, $p = 0.028$). Präoperativ erhielten signifikant mehr PatientInnen mit PAR vor Operation eine Portalvenenembolisation. Bezüglich des postoperativ erreichten tumorfreien Resektionsrandes und der anderen histopathologisch erhobenen Parameter bestand kein Unterschied zwischen

den beiden Gruppen. **Tabelle 9** zeigt eine Übersicht sämtlicher klinischer, histopathologischer und laborchemischer Befunde dieser Vergleichsgruppen.

Tabelle 9: Patientencharakteristika der PatientInnen mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion

Charakteristika	mit Pfortaderresektion n = 137	ohne Pfortaderresektion n = 99	p-Wert
Alter (Median, Range)	63 (34-83)	67 (33-83)	0.056
Geschlecht (weiblich) ¹	55 (40.1)	38 (38.4)	0.785
Body Mass Index (BMI, kg/m ² , Median, Range)	24 (16-41)	25 (18-38)	0.061
ASA-Score ¹			0.294
1	8 (5.8)	5 (5.1)	
2	82 (59.9)	50 (50.5)	
3	46 (33.6)	41 (47.1)	
≥ 4	1 (0.7)	3 (3.0)	
Bismuth-Corlette ¹			< 0.001
I	5 (3.7)	4 (4.3)	
II	10 (7.4)	7 (7.4)	
IIIa	41 (30.4)	14 (14.9)	
IIIb	11 (8.1)	34 (36.2)	
IV	68 (50.4)	35 (37.2)	
Präoperatives CA 19-9 (U/l, Median, Range)	67.5 (1-23049)	56.0 (1-32670)	0.493
Präoperatives CA 19-9 > 100 U/l (ja) ¹	32 (42.1)	18 (32.7)	0.276
UICC-Stadium ¹			0.031
I	2 (1.5)	8 (8.1)	
II	47 (34.3)	35 (35.4)	
IIIa	17 (12.4)	14 (14.1)	
IIIb	66 (48.2)	37 (37.4)	
IVa	5 (3.6)	2 (2.0)	
IVb	0 (0.0)	3 (3.0)	
T-Stadium ¹			0.008
1	5 (3.6)	11 (11.1)	
2a	44 (32.1)	21 (21.2)	
2b	32 (23.4)	38 (38.4)	
3	51 (37.2)	27 (27.3)	
4	5 (3.6)	2 (2.0)	
T ≥ 3 (ja) ¹	56 (65.9)	29 (34.1)	0.067
T ≥ 2b (ja) ¹	88 (56.8)	67 (43.2)	0.582
Resektionsrand (R0) ¹	94 (69.1)	62 (39.7)	0.469
N positiv ¹	69 (51.1)	41 (41.8)	0.162
Perineuralscheideninvasion ¹	101 (93.5)	60 (90.9)	0.525
Lymphangiosis carcinomatosa ¹	61 (52.1)	29 (36.3)	0.028
mikrovaskuläre Gefäßinfiltration ¹	24 (21.1)	16 (19.8)	0.825
makrovaskuläre Gefäßinfiltration ¹	7 (6.1)	3 (3.7)	0.444
Histopathologisches Grading ¹			0.132
G1	7 (5.4)	4 (4.2)	
G2	79 (61.2)	71 (74.0)	
G3	43 (33.3)	21 (21.9)	
Portalvenenembolisation (ja) ¹	90 (66.2)	10 (10.0)	< 0.001

¹ Daten als Anzahl und Prozentanteil (%)

Die Menge der intraoperativen Transfusionen und die Operationszeit unterschieden sich nicht zwischen den Kohorten. Die postoperative Morbidität betrug 40 % in der Non-PAR-Gruppe und 61 % in der PAR-Gruppe (p = 0.019). Klassifiziert nach Clavien-Dindo zeigten sich die Komplikationsstadien nicht signifikant unterschiedlich (p = 0.057). Aufgeschlüsselt nach schweren Komplikationen (engl. major

complications, \geq Stadium IIIb) und leichten Komplikationen (engl. minor complications, $<$ Stadium IIIb) zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Die Dauer des intensivstationären Aufenthalts war in der PAR-Gruppe erhöht (5 [2-123] Tage) im Vergleich zur Non-PAR-Gruppe (3 [2-60] Tage, $p = 0.003$), die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes war in den beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0.392$). Bei PatientInnen mit PAR zeigten sich, korrelierend zu den Rechtsresektionen im Vergleich der Resektionsseiten, ein erhöhtes Auftreten von postoperativem Leberversagen. Konsekutiv war auch der postoperative mediane Bilirubinwert in der PAR-Gruppe höher. Des Weiteren traten in der PAR-Gruppe signifikant mehr intraabdominelle Abszesse, Pneumonien und kardiale Komplikationen auf. Die 90-Tages-Mortalität war signifikant erhöht in der PAR-Gruppe im Vergleich zur Non-PAR-Gruppe (18 % vs. 6 %, $p = 0.009$). Sämtliche perioperativen Daten dieser Kohorten sind in **Tabelle 10** (S. 52) einsehbar.

Tabelle 10: Perioperative Daten der PatientInnen mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion

Charakteristika	mit Pfortaderresektion n = 137	ohne Pfortaderresektion n = 99	p-Wert
Resektionsdatum ¹			0.135
vor 2010	66 (48.2)	38 (38.4)	
nach 2010	71 (51.8)	61 (61.6)	
Resektionsseite ¹			< 0.001
Linksresektion	12 (8.8)	77 (77.8)	
Rechtsresektion	125 (91.2)	22 (22.2)	
Resektionsart ¹			< 0.001
Hemihepatektomie rechts	4(2.9)	2 (2.0)	
Hemihepatektomie links	2 (1.5)	15 (15.2)	
Trisektorektomie rechts	121 (88.3)	20 (20.2)	
Trisektorektomie links	10 (7.3)	62 (62.6)	
Operationszeit (min) (Median, Range)	377 (187-799)	365 (225-557)	0.245
Blutprodukte (FFP u./o. EK) erhalten ¹	107 (78.7)	76 (80.0)	0.807
Bilirubin postoperativ (mg/dl, Median, Range)	3.4 (0.6-126)	2.4 (0.6-22)	0.001
ALT postoperativ (U/l, Median, Range)	282 (25-6972)	272 (26-3219)	0.802
Intensivaufenthalt (Tage, Median, Range)	4.5 (2-123)	3 (2-60)	0.003
Krankenhausaufenthalt (Tage, Median, Range)	25 (3-185)	21 (8-213)	0.392
Komplikationen in 90 Tagen (ja) ¹	127 (60.8)	82 (39.2)	0.019
Komplikationen n. Clavien-Dindo ¹			0.057
keine	12 (8.8)	16 (16.2)	
I	7 (5.1)	3 (3.0)	
II	29 (21.2)	24 (24.2)	
IIIa	34 (24.8)	30 (30.3)	
IIIb	23 (16.8)	19 (19.2)	
IVa	5 (3.6)	1 (1.0)	
IVb	1 (0.7)	0 (0.0)	
V	26 (19.0)	6 (18.8)	
Schwere Komplikationen ≥ IIIb (ja) ¹	56 (56.6)	89 (65.0)	0.191
Art der Komplikationen ¹			
Cholangitis	18 (56.3)	14 (14.1)	0.824
Galleleck	33 (57.9)	24 (24.2)	0.978
Biliom	15 (10.9)	6 (28.6)	0.193
Anastomoseninsuffizienz	17 (12.4)	12 (12.1)	0.947
Leberversagen	39 (28.5)	9 (9.1)	< 0.001
intraabdomineller Abszess	5 (3.6)	10 (10.1)	0.045
Pleuraerguss	36 (66.7)	18 (33.3)	0.144
Portalvenenthrombose	16 (11.7)	5 (5.1)	0.078
Pneumonie	16 (11.7)	4 (4.0)	0.038
kardiale Komplikationen	18 (13.1)	3 (3.0)	0.007
Pankreasfistel	4 (2.9)	0 (0.0)	0.086
Nachblutung	17 (12.4)	7 (7.1)	0.181
Pankreatitis	4 (2.9)	2 (2.0)	0.665
Wundinfektion	49 (36.0)	32 (32.3)	0.555
Komplikationen nach 90 Tagen (ja) ¹	21 (63.6)	12 (36.4)	0.469
Wiederaufnahme nach Entlassung ¹	32 (23.7)	18 (19.4)	0.435
90-Tages-Mortalität ¹	24 (17.5)	6 (6.1)	0.009
im Krankenhaus verstorben ¹	26 (19.0)	6 (6.1)	0.004
1-Jahres-Überleben (ja) ¹	92 (67.2)	80 (80.8)	0.020
3-Jahres-Überleben (ja) ¹	57 (41.6)	55 (55.6)	0.034
5-Jahres-Überleben (ja) ¹	44 (32.1)	42 (42.4)	0.104
Medianes Gesamtüberleben (Monate, Range)	24.2 (17.7-30.8)	35.7 (26.3-45.1)	0.087
Rezidiv (ja) ¹	36 (26.3)	39 (39.4)	0.033
Rezidivfreies Überleben 1 Jahr (ja) ¹	75 (54.7)	67 (67.7)	0.045
Rezidivfreies Überleben 3 Jahre (ja) ¹	30 (21.9)	23 (23.2)	0.808
Rezidivfreies Überleben 5 Jahre (ja) ¹	17 (12.4)	12 (12.1)	0.947
Rezidivfreies Gesamtüberleben (Median, Monate, Range)	15.9 (9.5-22.5)	26.2 (22.4-30.0)	0.249

¹ Daten als Anzahl und Prozentanteil (%)

Überleben der PatientInnen mit PAR vs. ohne PAR

Das mediane Gesamtüberleben der PAR- und Non-PAR-Gruppe war 24 [18-31] bzw. 36 [26-45] Monate ($p = 0.087$). Die 1- und 3-JÜR war signifikant niedriger in der PAR Gruppe im Vergleich zur Non-PAR-Gruppe (67 % vs. 81 %, $p = 0.020$, bzw. 42 % vs. 56 %, $p = 0.034$). Die 5-JÜR war in der PAR-Gruppe im Vergleich zur Non-PAR-Gruppe niedriger, aber nicht signifikant (32 % vs. 42 %, $p = 0.104$). In der Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich ein signifikant reduziertes Überleben für die Patienten mit PAR (**Abbildung 10**). Nach Ausschluss der 90-Tages-Mortalität zeigte sich kein Unterschied im Überleben mehr (**Abbildung 11**).

Abbildung 10: Vergleich des Überlebens mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion

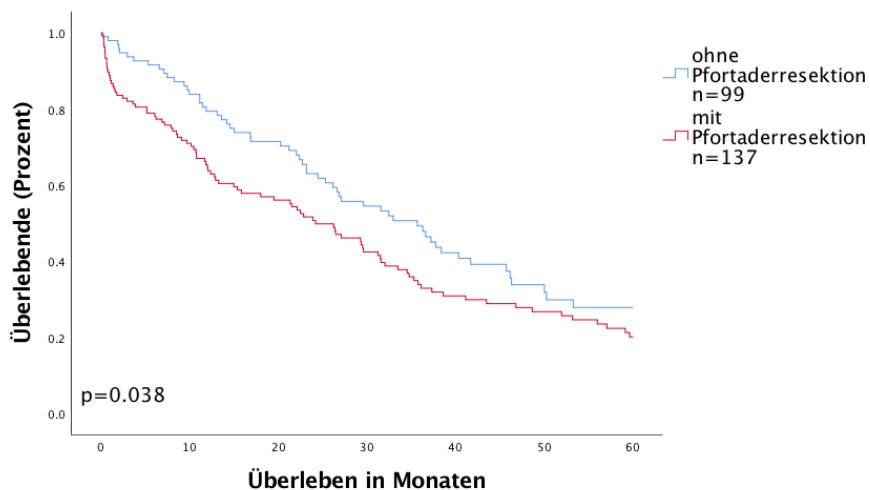
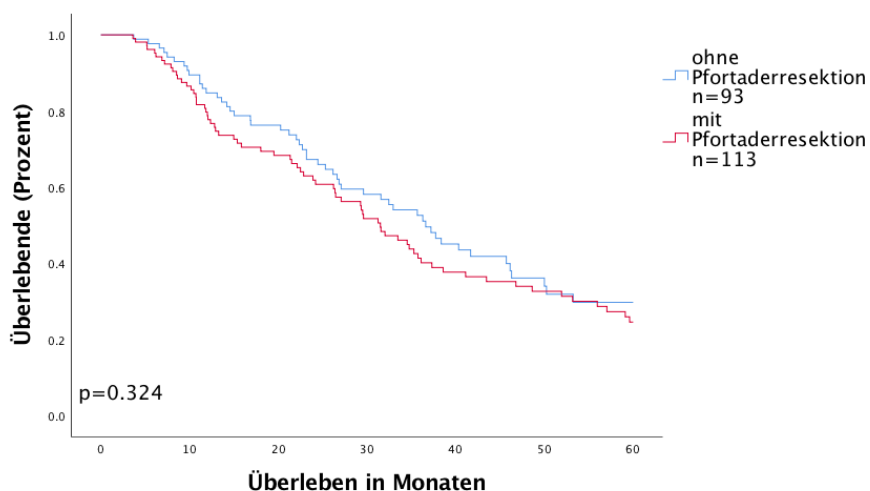
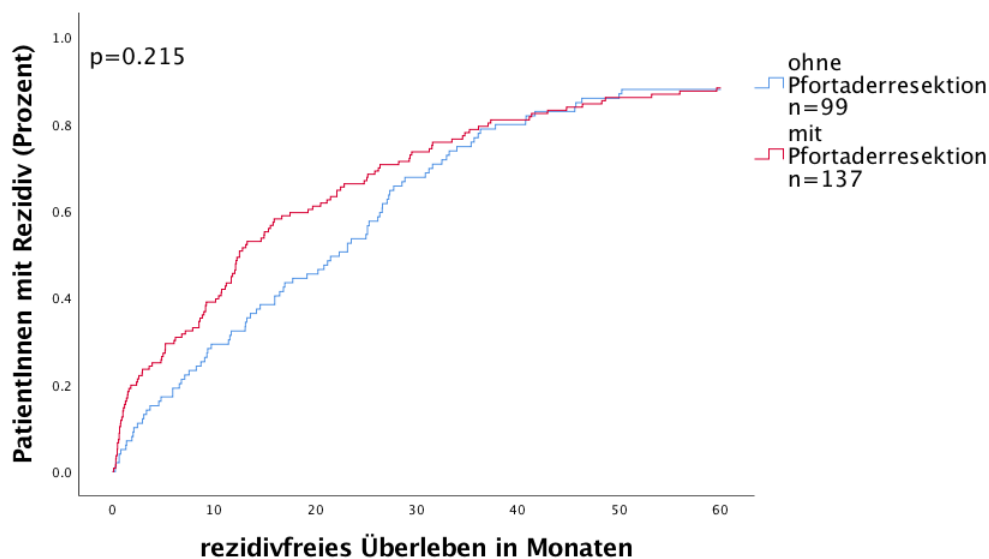


Abbildung 11: Vergleich des Überlebens mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion abzüglich der 90-Tages-Mortalität



In dieser Kohorte war das Auftreten von Rezidiven signifikant reduziert bei PatientInnen mit PAR (26 %) im Vergleich zu PatientInnen ohne PAR (39 %, $p = 0.033$). Die rezidivfreie 1-JÜR war zugunsten der Non-PAR-Gruppe verbessert (55 % vs. 68 %, $p = 0.045$). Dies korreliert mit der hohen Anzahl an Rechtsresektionen in der PAR-Gruppe und ist zusätzlich durch die 90-Tages-Mortalität beeinflusst. In der rezidivfreien 3-JÜR (22 % vs. 23 %, $p = 0.808$), der rezidivfreie 5-JÜR (12 % vs. 12 %, $p = 0.947$) sowie im rezidivfreien Gesamtüberleben (16 Monate vs. 26 Monate, $p = 0.249$) zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede. Dies wird auch in der Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens abgebildet (**Abbildung 12**).

Abbildung 12: Vergleich des rezidivfreien Überlebens mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion



4.5 Propensity Score Matching der PatientInnen mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion

Das Matching erfolgte für alle Patienten nach Ausschluss der 90-Tages-Mortalität anhand der Tumorcharakteristika Lymphknotenstatus (N), Lymphangiosis carcinomatosa (L), histopathologischer Differenzierung (G), mikrovaskulärer Gefäßinfiltration (V_1) und dem T-Stadium. Nach dem ersten Propensity Score Matching (PSM) gab es keine signifikanten Unterschiede bei T-Stadium ($p = 0.107$), L-Stadium ($p = 0.393$), Grading ($p = 0.189$) und N-Stadium ($p = 0.529$) mehr. Aufgrund der hohen Anzahl an Matchingvariablen und des relativ kleinen Calipers waren die mikro-

und makrovaskuläre Gefäßinfiltration im ersten Matchingschritt noch signifikant häufiger in der PAR Gruppe. Daher erfolgte ein zweites PSM nach einer Anpassung der Zielpopulation (s. a. Kapitel 3.3 „Statistische Analyse“, S. 38) [151]. Die Patientencharakteristika nach erstem PSM sind in **Tabelle 11** einsehbar.

Tabelle 11: Patientencharakteristika der PatientInnen mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion nach erstem Propensity Score Matching

Charakteristika	mit Pfortaderresektion n = 46	ohne Pfortaderresektion n = 46	p-Wert
Alter (Median, Range)	67 (34-83)	64 (38-80)	0.274
Geschlecht (weiblich) ¹	20 (43.5)	20 (43.5)	1.000
Body Mass Index (BMI, Median, Range)	23 (18-41)	26 (20-38)	0.867
ASA-Score ¹			0.613
1	4 (8.7)	2 (4.3)	
2	27 (58.9)	26 (56.5)	
3	15 (32.6)	17 (37.0)	
≥ 4	0 (0.0)	1 (2.2.)	
Bismuth-Corlette ¹			0.008
I	3 (6.5)	3 (6.8)	
II	4 (8.7)	3 (6.8)	
IIIa	19 (41.3)	7 (15.9)	
IIIb	4 (8.7)	17 (38.6)	
IV	16 (34.8)	14 (31.8)	
Bismuth- Corlette ≥ III ¹	39 (84.8)	38 (86.4)	0.831
Präoperatives CA 19-9 (U/l, Median, Range)	53 (1-5384)	48 (1-7383)	0.476
Präoperatives CA 19-9 > 100 U/l (ja) ¹	8 (34.8)	8 (33.3)	0.917
UICC-Stadium ¹			0.211
I	0 (0.0)	3 (6.5)	
II	17 (37.0)	16 (34.8)	
IIIa	7 (15.2)	7 (15.2)	
IIIb	20 (43.5)	18 (39.1)	
IVa	2 (4.3)	0 (0.0)	
IVb	0 (0.0)	2 (4.3)	
T-Stadium ¹			0.107
1	0 (0.0)	5 (10.9)	
2a	16 (34.8)	14 (30.4)	
2b	12 (26.1)	14 (30.4)	
3	16 (34.8)	13 (28.3)	
4	2 (4.3)	0 (0.0)	
Resektionsrand (R0) ¹	34 (73.9)	31 (70.5)	0.714
N positiv ¹	22 (47.8)	19 (41.3)	0.529
Perineuralscheideninvasion (ja) ¹	36 (94.7)	27 (87.1)	0.263
Lymphangiosis carcinomatosa ¹	20 (43.5)	16 (34.8)	0.393
mikrovaskuläre Gefäßinfiltration ¹	14 (30.4)	6 (13.0)	0.043
makrovaskuläre Gefäßinfiltration ¹	5 (10.9)	0 (0.0)	0.023
Histopathologisches Grading ¹			0.189
G1	3 (6.5)	2 (4.3)	
G2	28 (60.9)	36 (78.3)	
G3	15 (32.6)	8 (17.4)	
Portalvenenembolisation (ja) ¹	31 (67.4)	5 (10.9)	< 0.001

¹ Daten als Anzahl und Prozentanteil (%)

² PAR = Pfortaderresektion

Für die PatientInnen nach erstem PSM ergab sich ein signifikant verlängerter postoperativer Intensivaufenthalt von im Median 5 [2-123] Tagen in der PAR-Gruppe vs. 2 [2-60] Tagen in der Non-PAR-Gruppe (p = 0.010). Die Komplikationsrate war bei PatientInnen ohne PAR zwar weiterhin tendenziell, aber nicht mehr signifikant

erniedrigt ($p = 0.082$). Auch zeigte sich kein Unterschied im Schweregrad der Komplikationen mehr ($p = 0.372$). Der postoperative Bilirubinwert war nach PAR im Schnitt höher; eine signifikant erhöhte Rate an Leberversagen trat jedoch nicht auf. Pneumonien waren die einzigen postoperativen Komplikationen, die nach PSM noch signifikant häufiger aufseiten der PAR-Gruppe auftraten (9 % vs. 0 %, $p = 0.041$). Die vollständigen perioperativen Daten der PatientInnen nach PSM sind in **Tabelle 12** (S. 57) einsehbar.

Tabelle 12: Perioperative Daten der PatientInnen mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion nach erstem Propensity Score Matching

Charakteristika	mit Pfortaderresektion n = 46	ohne Pfortaderresektion n = 46	p-Wert
Resektionsseite ¹			< 0.001
Linksresektion	3 (6.5)	33 (71.7)	
Rechtsresektion	43 (93.5)	13 (28.3)	
Resektionsart ¹			< 0.001
Hemihepatektomie rechts	4 (8.7)	1 (2.2)	
Hemihepatektomie links	0 (0.0)	9 (19.6)	
Trisektorektomie rechts	39 (84.8)	12 (26.1)	
Trisektorektomie links	3 (6.5)	24 (52.2)	
Operationszeit (min) (Median, Range)	377 (255-511)	370 (239-557)	0.616
Blutprodukte (FFP u./o. EK) erhalten ¹	36 (78.3)	34 (77.3)	0.910
Bilirubin postoperativ (mg/dl, Median, Range)	2.6 (0.6-126.0)	1.6 (0.5-17.0)	0.038
ALT postoperativ (U/l, Median, Range)	259 (78-2678)	289 (26-2674)	0.519
Intensivaufenthalt (Tage, Median, Range)	5 (2-123)	2 (2-60)	0.010
Krankenhausaufenthalt (Tage, Median, Range)	27 (7-185)	23 (9-213)	0.235
Komplikationen in 90 Tagen (ja) ¹	42 (91.3)	36 (78.3)	0.082
Komplikationen n. Clavien-Dindo ¹			0.372
keine	5 (10.9)	9 (19.6)	
I	3 (6.5)	2 (4.3)	
II	7 (15.2)	13 (28.3)	
IIIa	16 (34.8)	13 (28.3)	
IIIb	10 (21.7)	8 (17.4)	
IVa	1 (2.2)	0 (0.0)	
IVb	0 (0.0)	0 (0.0)	
V	4 (8.7)	1 (2.2)	
Art der Komplikationen ¹			
Cholangitis	4 (8.7)	7 (15.2)	0.335
Galleleck	10 (21.7)	11 (23.9)	0.335
Biliom	5 (10.9)	3 (6.5)	0.459
Anastomosensuffizienz	5 (10.9)	6 (13.0)	0.748
Leberversagen	9 (19.6)	4 (8.7)	0.135
intraabdomineller Abszess	2 (4.3)	5 (10.9)	0.238
Pleuraerguss	10 (21.7)	9 (19.6)	0.797
Portalvenenthrombose	2 (4.3)	2 (4.3)	1.000
Pneumonie	4 (8.7)	0 (0.0)	0.041
kardiale Komplikationen	7 (15.2)	2 (4.3)	0.079
Pankreasfistel	1 (2.2)	0 (0.0)	0.315
Nachblutung	5 (10.9)	2 (4.3)	0.238
Pankreatitis	2 (4.3)	2 (4.3)	1.000
Wundinfektion	15 (32.6)	12 (26.1)	0.492
Komplikationen nach 90 Tagen (ja) ¹	7 (15.2)	7 (15.2)	1.000
Wiederaufnahme nach Entlassung ¹	11 (23.9)	10 (23.8)	0.991
1-Jahres-Überleben (ja) ¹	36 (78.3)	39 (84.8)	0.420
3-Jahres-Überleben (ja) ¹	24 (52.2)	28 (60.9)	0.400
5-Jahres-Überleben (ja) ¹	20 (43.5)	22 (47.8)	0.675
Medianes Gesamtüberleben (Monate, Range)	27 (13.3-40.8)	37 (26.0-47.2)	0.672
Rezidiv (ja) ¹	11 (23.9)	21 (45.7)	0.029
Rezidivfreies Überleben 1 Jahr (ja) ¹	30 (65.2)	31 (67.4)	0.825
Rezidivfreies Überleben 3 Jahre (ja) ¹	10 (21.7)	12 (26.1)	0.625
Rezidivfreies Überleben 5 Jahre (ja) ¹	5 (10.9)	7 (15.2)	0.536
Rezidivfreies Gesamtüberleben (Median, Monate, Range)	22.1 (15.9-28.4)	26.1 (16.7-	0.901

¹ Daten als Anzahl und Prozentanteil (%)

Es zeigte sich kein Gruppenunterschied mehr im Gesamtüberleben und in der 1-JÜR (PAR 78 % vs. Non-PAR 85 %, p = 0.420), 3-JÜR (PAR 52 % vs. Non-PAR 61 %, p = 0.400) und 5-JÜR (PAR 44 % vs. Non-PAR 48 %, p = 0.672). Auch im medianen

Gesamtüberleben war der Unterschied nicht signifikant (PAR 27 Monate vs. Non-PAR 37 Monate, $p = 0.672$). Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens zeigt sich trotz erhöhter V1-Rate in der PAR-Gruppe eine Differenz der Überlebenskurven im langen Verlauf zugunsten der PatientInnen mit PAR (**Abbildung 13**). In der PAR-Gruppe traten signifikant seltener Rezidive auf ($p = 0.029$). Die rezidivfreie 1-, 3- und 5-JÜR sowie das rezidivfreie Gesamtüberleben unterschieden sich nicht zwischen PAR und Non-PAR-Gruppe (65 % vs. 67 %, $p = 0.825$, bzw. 22 % vs. 26 %, $p = 0.625$, bzw. 11 % vs. 15 %, $p = 0.536$, bzw. 22 vs. 26 Monate, $p = 0.901$). Dies zeigt sich auch in der Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens in **Abbildung 14** (S.59).

Abbildung 13: Vergleich des Überlebens mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion nach erstem Propensity Score Matching

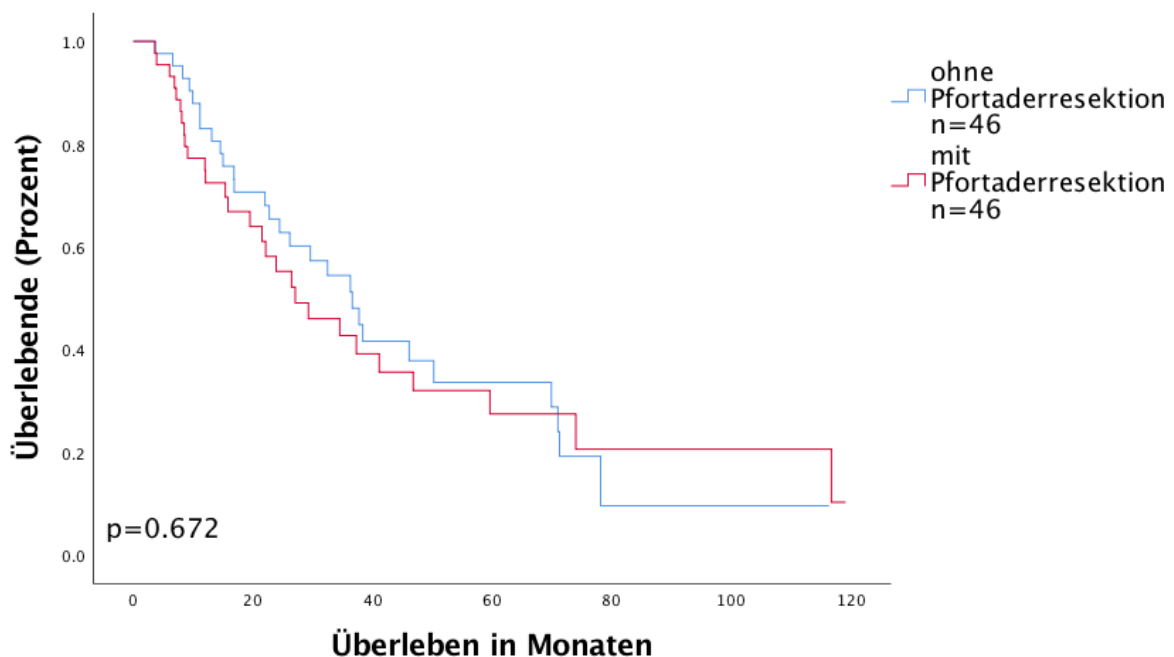
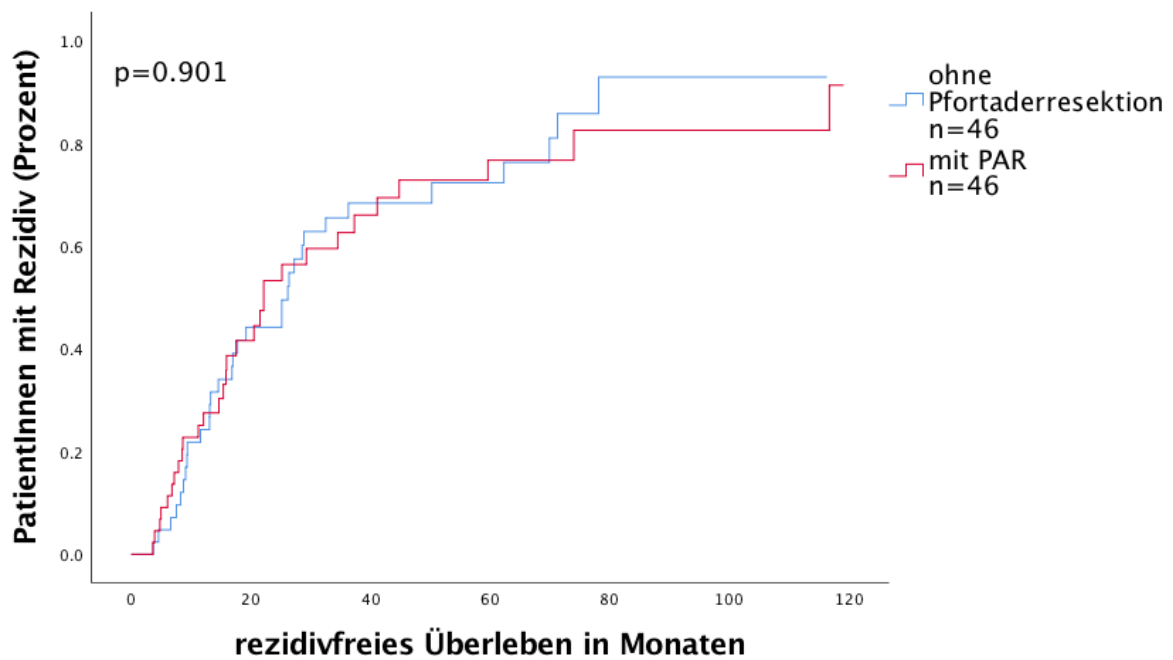


Abbildung 14: Vergleich des rezidivfreien Überlebens mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion nach erstem Propensity Score Matching



Aufgrund des Unterschieds in der Gefäßinfiltration erfolgte ein zweites PSM. Nach dem zweiten Matching bestanden keine Unterschiede zwischen medianem Alter, T, N, L, G und insbesondere zwischen $V_{1/2}$ mehr. Die Patientencharakteristika dieser Kohorte sind in **Tabelle 13** (S.60) einsehbar.

Tabelle 13: Patientencharakteristika der PatientInnen mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion nach Propensity Score Matching mit Ausschluss der 3-Jahres-Mortalität

Charakteristika	mit Pfortaderresektion n = 24	ohne Pfortaderresektion n = 24	p-Wert
Alter (Median, Range)	65 (34-82)	62 (38-81)	0.592
Geschlecht (weiblich) ¹	12 (50.0)	13 (54.2)	0.773
Body Mass Index (BMI, Median, Range)	24 (15-41)	25 (20-38)	0.297
ASA-Score ¹			0.888
1	3 (12.5)	2 (8.3)	
2	13 (54.2)	14 (58.3)	
3	8 (33.3)	8 (33.3)	
≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	
Bismuth-Corlette ¹			0.012
I	1 (4.2)	1 (4.3)	
II	1 (4.2)	2 (8.7)	
IIIa	12 (50.0)	1 (4.3)	
IIIb	4 (16.7)	10 (43.5)	
IV	6 (25.0)	9 (39.1)	
Bismuth- Corlette ≥ III ¹	22 (91.7)	20 (87.0)	0.601
Präoperatives CA 19-9 (U/l, Median, Range)	49 (1-425)	39 (1-1574)	0.695
Präoperatives CA 19-9 > 100 U/l 1 (ja) ¹	4 (22.2)	5 (31.3)	0.551
UICC-Stadium ¹			0.915
I	2 (8.3)	3 (12.5)	
II	10 (41.7)	8 (33.3)	
IIIa	4 (16.7)	3 (12.5)	
IIIb	7 (29.2)	8 (33.3)	
IVa	0 (0.0)	0 (0.0)	
IVb	1 (4.2)	2 (8.3)	
T-Stadium ¹			0.139
1	2 (8.3)	3 (12.5)	
2a	11 (45.8)	10 (41.7)	
2b	1 (4.2)	6 (25.0)	
3	10 (41.7)	5 (20.8)	
4	0 (0.0)	0 (0.0)	
Resektionsrand (R0) ¹	17 (70.8)	17 (77.8)	0.619
N positiv ¹	8 (33.3)	37.5)	0.763
Perineuralscheideninvasion (ja) ¹	17 (85.0)	12 (85.7)	0.954
Lymphangiosis carcinomatosa ¹	9 (37.5)	8 (33.3)	0.763
mikrovaskuläre Gefäßinfiltration ¹	2 (8.3)	1 (4.2)	0.551
makrovaskuläre Gefäßinfiltration ¹	2 (8.3)	0 (0.0)	0.157
Histopathologisches Grading ¹			0.809
G1	2 (8.3)	1 (4.2)	
G2	17 (70.8)	17 (70.8)	
G3	5 (20.8)	6 (25.0)	
Portalvenenembolisation (ja) ¹	16 (66.7)	1 (4.2)	< 0.001

¹ Daten als Anzahl und Prozentanteil (%)

Es zeigten sich jetzt keine signifikanten Unterschiede zwischen Dauer des intensivstationären Aufenthaltes, dem Auftreten von Komplikationen, dem Schweregrad der Komplikationen und dem Auftreten von einzelnen postoperativen Komplikationen. Der mediane postoperative Bilirubinwert war in der PAR-Gruppe erhöht (2.5 mg/dl vs. 1.5 mg/dl, p = 0.038). Die 5-JÜR war tendenziell, jedoch nicht signifikant höher in der Gruppe mit PAR (96 % vs. 83 %, p = 0.156). Signifikant erhöht war das mediane Gesamtüberleben nun zugunsten der PatientInnen mit PAR (133 vs. 71 Monate, p = 0.020). Dies zeigte sich auch in der Kaplan-Meier-Kurve

(Abbildung 15). Das rezidivfreie Gesamtüberleben war in der PAR-Gruppe tendenziell, jedoch nicht signifikant erhöht (116 vs. 62 Monate, $p = 0.066$) (Abbildung 16, S. 62). Die Rezidivrate selbst war nicht signifikant unterschiedlich in den Gruppen, es zeigte sich eine tendenziell höhere Rate in der Non-PAR-Gruppe (38 % vs. 17 %, $p = 0.104$). In der rezidivfreien 1-JÜR (67 % vs. 79 %, $p = 0.330$), 3-JÜR (38 % vs. 42 %, $p = 0.768$) und 5-JÜR (33 % vs. 25 %, $p = 0.525$) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen PAR und Non-PAR-Gruppe. Die gesamten perioperativen Daten dieser Kohorte sind in **Tabelle 14** (S. 63) einsehbar.

Abbildung 15: Vergleich des Gesamtüberlebens der PatientInnen mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion nach Propensity Score Matching mit Ausschluss der 3-Jahres-Mortalität

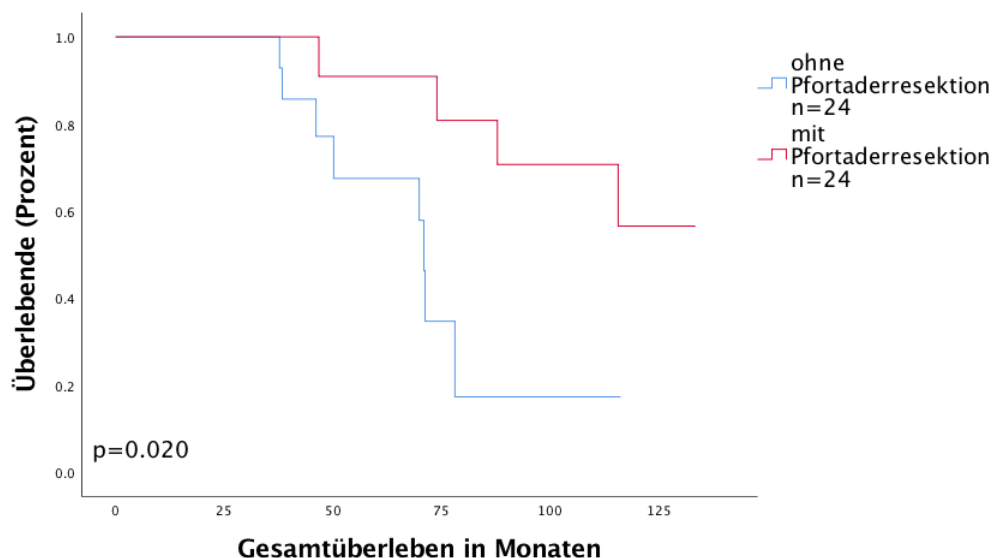


Abbildung 16: Vergleich des rezidivfreien Überlebens der PatientInnen mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion nach Propensity Score Matching mit Ausschluss der 3-Jahres-Mortalität

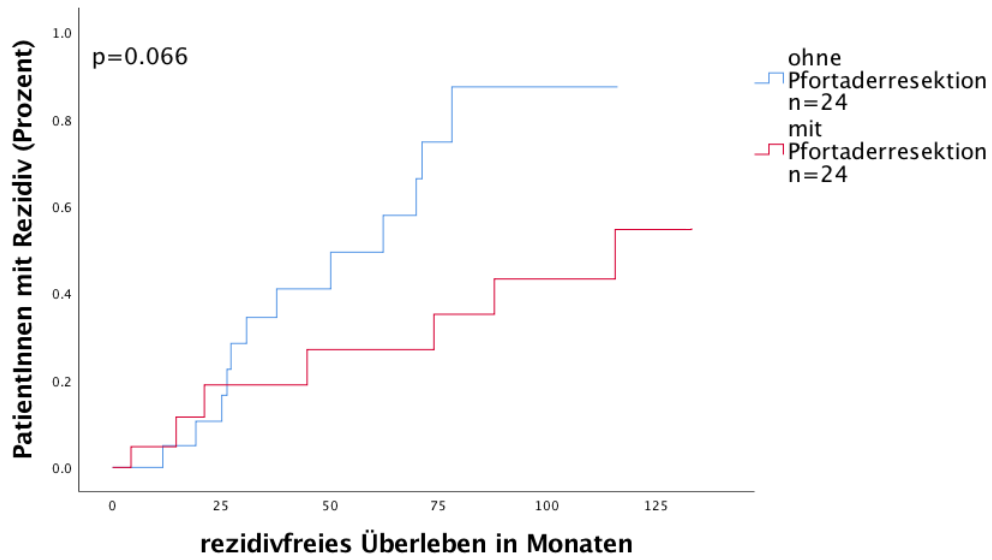


Tabelle 14: Perioperative Daten der PatientInnen mit Pfortaderresektion vs. ohne Pfortaderresektion nach Propensity Score Matching mit Ausschluss der 3-Jahres-Mortalität

Charakteristika	mit Pfortaderresektion n = 24	ohne Pfortaderresektion n = 24	p-Wert
Resektionsseite ¹			< 0.001
Linksresektion	3 (12.5)	18 (75.0)	
Rechtsresektion	21 (87.5)	6 (25.0)	
Resektionsart ¹			< 0.001
Hemihepatektomie rechts	0 (0.0)	1 (4.2)	
Hemihepatektomie links	0 (0.0)	4 (16.7)	
Trisektorektomie rechts	21 (87.3)	5 (20.8)	
Trisektorektomie links	3 (12.5)	14 (58.3)	
Operationszeit (min) (Median, Range)	375 (251-527)	356 (270-528)	0.852
Blutprodukte (FFP u/o. EK) erhalten ¹	20 (83.3)	17 (73.9)	0.430
Bilirubin postoperativ (mg/dl, Median, Range)	2.5 (1.1-17.8)	1.5 (0.5-15.3)	0.038
ALT postoperativ (U/l, Median, Range)	197 (91-2147)	260 (26-614)	0.885
Intensivaufenthalt (Tage, Median, Range)	4 (2-26)	2 (2-60)	0.197
Krankenhausaufenthalt (Tage, Median, Range)	30 (15-98)	18 (9-90)	0.019
Komplikationen in 90 Tagen (ja) ¹	24 (100.0)	21 (87.5)	0.074
Komplikationen n. Clavien-Dindo ¹			0.322
keine	0 (0.0)	2 (8.3)	
I	1 (4.2)	2 (8.3)	
II	6 (25.0)	9 (37.5)	
IIIa	13 (54.2)	8 (33.3)	
IIIb	1 (4.2)	3 (12.5)	
IVa	1 (4.2)	0 (0.0)	
IVb	1 (4.2)	0 (0.0)	
V	0 (0.0)	1 (4.2)	
Art der Komplikationen ¹			
Cholangitis	2 (8.3)	5 (20.8)	0.220
Galleleck	4 (16.7)	6 (25.0)	0.477
Biliom	2 (8.3)	3 (12.5)	0.637
Anastomoseninsuffizienz	3 (12.5)	2 (8.3)	0.637
Leberversagen	3 (12.5)	1 (4.2)	0.296
intraabdomineller Abszess	0 (0.0)	1 (7.7)	0.308
Pleuraerguss	7 (29.2)	2 (8.3)	0.064
Portalvenenthrombose	1 (4.2)	0 (0.0)	0.312
Pneumonie	3 (12.5)	0 (0.0)	0.074
kardiale Komplikationen	3 (12.5)	0 (0.0)	0.074
Pankreasfistel	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Nachblutung	2 (8.3)	1 (4.2)	0.551
Pankreatitis	1 (4.2)	1 (4.2)	1.000
Wundinfektion	7 (29.2)	4 (16.7)	0.303
Komplikationen nach 90 Tagen (ja) ¹	2 (8.3)	3 (12.5)	0.637
Wiederaufnahme nach Entlassung ¹	5 (20.8)	5 (22.7)	0.876
5-Jahres-Überleben (ja) ¹	23 (95.8)	20 (83.3)	0.156
Medianes Gesamtüberleben (Monate, Range)	133	71 (69-73)	0.020
Rezidiv (ja) ¹	4 (16.7)	9 (37.5)	0.104
Rezidivfreies Überleben 1 Jahr (ja) ¹	16 (66.7)	19 (79.2)	0.330
Rezidivfreies Überleben 3 Jahre (ja) ¹	9 (37.5)	10 (41.7)	0.768
Rezidivfreies Überleben 5 Jahre (ja) ¹	8 (33.3)	6 (25.0)	0.525
Rezidivfreies Gesamtüberleben (Median, Monate, Range)	116 (92-139)	62 (25-100)	0.066

¹ Daten als Anzahl und Prozentanteil (%)

5 DISKUSSION

Die anatomische Nähe der Pfortader zur Gallengangsgabel begünstigt beim PHC einen Tumorbefall des Gefäßes [113]. Galt ein Gefäßbefall früher noch als Kontraindikation für eine Operation, so hat sich durch die Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken die Gefäßresektion als eine Möglichkeit im kurativen Setting etabliert [113, 152]. Allerdings existiert kein allgemeiner Standard, was die Indikationen, Kontraindikationen, das Ausmaß der Resektion sowie die Sicherheit und Effektivität der Pfortaderresektion (PAR) betreffen [121, 153]. Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, den Einfluss auf das Überleben durch routinemäßige PAR in Kombination mit einer kurativ intendierten Leberresektion zu untersuchen und somit einen Beitrag zur Kontroverse um die Sinnhaftigkeit der PAR zu leisten. Es zeigte sich hierbei ein Überlebensvorteil durch PAR insbesondere im Langzeitverlauf > 3 Jahren. Um die Besonderheit und Implikationen dieses Ergebnisses nachvollziehbar zu machen, ist die Diskussion dem schrittweisen Aufbau der methodischen Vorgehensweise nachempfunden.

5.1 Überleben nach Leberresektion mit und ohne PAR (Gesamtkohorte)

Das mediane Gesamtüberleben beim PHC nach kurativer Resektion lag in der Gesamtkohorte dieser Studie bei 29.3 Monaten und damit innerhalb der Spanne, die von anderen Studien angegeben wird (19-38 Monate) [6, 15, 107, 108, 115, 154]. Die Komplikationsrate in dieser Studie lag mit 89 % im oberen Bereich dessen, was andere Studien berichten: In der Literatur wird von Komplikationsraten zwischen 27 und 100 % berichtet [6, 9, 12, 83, 94, 146, 154]. Allerdings sind die durchgeführten Studien in Bezug auf die Patientenkohorte das operative Vorgehen sehr heterogen, die Analyse der Komplikationen erfolgte in allen Arbeiten retrospektiv und der Zeitraum der Erfassung der postoperativen Komplikationen variierte in den Studien. So wurden in der vorliegenden Arbeit alle Komplikationen innerhalb von 90 Tagen postoperativ erfasst, in anderen Arbeiten jedoch nur die Komplikationen innerhalb des postoperativen Krankenhausaufenthaltes (im Median 24-38 Tage) [94, 146, 154]. In weiteren Studien ist der Zeitraum der erfassten Komplikationen gar nicht angegeben [6, 9, 12, 83]. Die Ergebnisse sind daher nur bedingt sowohl untereinander als auch mit dieser Studie vergleichbar. Auf die möglichen Gründe für die hohe Komplikationsrate in dieser Arbeit sowie auf die Unterschiede in den einzelnen Subgruppen wird im Weiteren genauer eingegangen.

5.2 Identifikation von Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben

Bekannte Faktoren, die das Langzeitüberleben beim PHC nach kurativer Resektion beeinflussen, sind Lymphknotenbefall, Gefäßinfiltration, histopathologischer Differenzierungsgrad (engl. Grading), Metastasen, tumorfreier Resektionsrand und Perineuralscheideninvasion [4, 37, 83, 105, 155, 156]. In einigen Studien wird auch ein erhöhtes CA 19-9 als Prognosefaktor genannt [157, 158]. Einen gemeinsamen Nenner finden sämtliche Studien in der Identifikation von Lymphknotenbefall und R1-Resektion als negative Einflussfaktoren [145]. In dieser Studie bestätigten sich Resektionsstatus, Lymphknotenstatus und Gefäßinfiltration als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse. Zusätzlich signifikant zeigte sich in der univariaten Analyse ein T-Stadium ≥ 3 , dieses Ergebnis bestätigte sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht erneut. PatientInnen mit Fernmetastasen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht eingeschlossen. Der histopathologische Differenzierungsgrad ist häufig erst in Studien mit größeren Fallzahlen (> 400 PatientInnen) signifikant geworden [107, 108, 145, 159]. Möglicherweise ist dies die Erklärung dafür, dass er in dieser Studie nicht als Prognosefaktor identifiziert wurde. Auch die Perineuralscheideninvasion (PNI) war hier kein signifikanter Faktor. Sie wurde in einigen anderen Studien, die sich mit Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben beschäftigen, ebenfalls nicht als Prognosefaktor identifiziert – allerdings mitunter auch gar nicht erst in die Analyse miteinbezogen [108, 157, 160-162]. Es gibt jedoch Studien, in denen die PNI bei PHC durchaus mit schlechterem Überleben assoziiert war [155, 159]. Auch für die anderen Karzinome der Gallenwege wurde PNI als negativer Prognosefaktor beschrieben [163]. Kim et al. untersuchten den Einfluss der PNI auf das Überleben bei distalem Cholangiokarzinom und gelangten zu der Einsicht, dass PNI nur dann ein negativer Einflussfaktor war, wenn weniger als elf Lymphknoten bei der Resektion entnommen wurden [164]. Sie zogen daraus die Schlussfolgerung, dass eine weniger ausgedehnte Resektion Grund für den Einfluss der PNI auf das Überleben war und dass die PNI an sich das Überleben bei adäquat großem Resektionsausmaß nicht beeinflusst [164]. Möglicherweise ist dies ein Erklärungsansatz für die divergierenden Ergebnisse zu diesem Prognosefaktor. Um hier zu einer klaren Aussage zu gelangen, bedarf es weiterer Evaluation durch Studien mit höheren Fallzahlen und einer einheitlichen Erhebung der histopathologischen Befunde.

5.3 Vergleich der Resektionsseiten (Rechts vs. Linksresektionen)

PAR werden in der Regel im Rahmen von rechtsseitigen Trisektorektomien durchgeführt. Um den Einfluss der PAR vom Einfluss der rechtsseitigen Trisektorektomie auf das Überleben differenzieren zu können, erfolgte in einem ersten Schritt der Vergleich zwischen Rechtsresektionen und Linksresektionen. Dass PatientInnen mit Linksresektion häufiger ein T-Stadium $\geq 2b$ hatten, spricht nicht generell für ein weiter fortgeschrittenes Tumorstadium aufseiten der Linksresektionen. So bestand zwischen den Gruppen kein Unterschied, was das UICC-Stadium betrifft und PatientInnen, die einer Rechtsresektion zugeführt wurden, hatten deutlich häufiger entdifferenzierte Karzinome. PatientInnen, bei denen eine Rechtsresektion durchgeführt wurde, waren im Schnitt jünger als PatientInnen mit Linksresektion. Dennoch war das Überleben nach Rechtsresektionen jenem nach Linksresektionen unterlegen und die Komplikationsrate nach Rechtsresektionen signifikant erhöht. Auch die Rate an schweren Komplikationen war aufseiten der Rechtsresektion erhöht. Was die einzelnen Komplikationen betrifft, so trat in dieser Studie nach Rechtsresektion signifikant häufiger ein akutes Leberversagen auf – und mit 31 % lag die Rate des postoperativen Leberversagens deutlich höher als in einer Metaanalyse von Chen et al. mit 1921 Leberresektionen beim PHC (12% Leberversagen) [12]. Als ursächlich für die höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate und das vermehrte Vorkommen von postoperativem Leberversagen in der vorliegenden Studie ist der große Anteil an Trisektorektomien aufseiten der Rechtsresektionen (96 % der Rechtsresektionen) zu sehen. Durch die Trisektorektomien entsteht ein ausgeprägter Verlust an Leberparenchym und in der Folge ein reduziertes Leberrestvolumen [86]. Somit erhöht sich das Risiko für ein postoperatives Leberversagen und auch die generelle Morbiditäts- und Mortalitätsrate ist höher [86, 165]. Rechtsresektionen gehen daher mit einem deutlich erhöhten postoperativen Risiko einher als Linksresektionen [86]. Andere Zentren publizieren zwar teilweise eine geringere Morbidität, Mortalität und niedrigere Raten an Leberversagen nach Rechtsresektionen als diese Studie, allerdings werden hier häufig auch weitaus weniger ausgedehnte Leberresektionen durchgeführt [93, 117]. So geben zum Beispiel Igami et al. in ihrer Studie mit 298 PatientInnen nur eine Rate von 6 % an postoperativem Leberversagen an – allerdings betrug der Anteil erweiterter rechtsseitiger Leberresektionen in der Gesamtkohorte ebenfalls nur 4 % [117]. In einer Studie von Nagino et al. mit einer Analyse aller 574 PatientInnen, die

in einem Zeitraum von 34 Jahren in ihrem Zentrum operiert wurden, ergab sich für den späteren Untersuchungszeitraum von 2001-2010 eine allgemeine Komplikationsrate von 47 % und eine Rate von 41 % an postoperativem Leberversagen [93]. Auch hier betrug der Anteil rechtsseitiger Trisektorektomien jedoch lediglich 13 % [93]. Die divergierenden Ergebnisse hinsichtlich der postoperativen Komplikationen lassen sich auch auf die Heterogenität der Definition des akuten Leberversagens in den verschiedenen in die Metaanalysen inkludierten Studien zurück führen [114]. Weiterhin traten in dieser Arbeit nach Rechtsresektionen signifikant häufiger kardiale Komplikationen auf. Dass kardiale Komplikationen in bis zu 8% der Fälle nach Leberresektionen auftreten, ist bekannt [165]. Allerdings wurde das Auftreten von kardialen Komplikationen bisher nur in wenigen weiteren Studien zum PHC miterfasst – und in diesem Fall nicht mit der Operationsmethode korreliert [166, 167]. Der Parameter der kardialen Komplikation in der vorliegenden Arbeit ist jedoch ebenfalls kritisch zu bewerten: In der Datenerhebung war die Definition für kardiale Komplikationen breit gefasst. Möglicherweise ist das erhöhte Vorkommen an kardialen Komplikationen auch in Zusammenhang mit der hohen Rate an intraoperativen Transfusionen (59 % bei Rechtsresektionen) zu sehen. Zwar war die Rate der Transfusionen aufseiten der Linksresektionen noch höher, dennoch ist intraoperativer Blutverlust ein erwiesener Risikofaktor für postoperative kardiale Komplikationen [168]. Vor allen bei kardial vorerkrankten PatientInnen kann wiederum eine zu schnelle Transfusion zu kardialer Dekompensation und akutem Lungenödem (engl. „transfusion associated circulatory overload“) führen [169]. So ist womöglich hier auch ein Zusammenhang mit der erhöhten, aber nicht signifikanten, Anzahl an Pleuraergüssen in der Kohorte der PatientInnen mit Rechtsresektionen zu sehen.

Viele AutorInnen favorisieren Trisektorektomien trotz Morbiditätsraten von 27-59 %, da sie onkologisch radikalere Resektionen als einfache Hemihepatektomien ermöglichen [6, 9, 13, 83, 87]. So lassen sich mit Trisektorektomien 5-JÜR von 32-64 % erreichen [6, 9, 83, 87, 89]. KritikerInnen lehnen die ausgedehnte Operation aufgrund des erhöhten Risikos für Komplikationen ab und plädieren für weniger radikale Vorgehensweisen [86, 92, 100]. Welche Leberseite – ob Rechts- oder Linksresektion – grundsätzlich bzw. in welchem Fall besser für eine Resektion geeignet ist, ist ebenfalls umstritten. Beispielweise plädieren Hirano et al., Paik et al.,

Kondo et al. und Miyazaki et al. für Rechtsresektionen bei allen außer den klar prädominant links lokalisierten Tumoren [10, 89, 90, 170]. Nagino et al. plädieren zwar generell für Rechtsresektionen bei Tumoren mit Corlette-Bismuth-Stadium I, II und IIIa, zeigten aber zusammen mit Ebata et al. in einer Serie mit 216 PatientInnen mit Bismuth-IV-Tumoren gute Ergebnisse nach linksseitigen Resektionen, obwohl nicht alle diese Tumoren linksprädominant lokalisiert waren [6, 171]. Nagino plädiert daher für eine individuelle Entscheidung bezüglich der Resektionsseite bei Tumoren mit Corlette-Bismuth-Stadium IV [171]. Neuhaus et al. wiederum erreichten exzellente Ergebnisse nach erweiterten Rechtsresektionen (s.a. Kapitel **2.11.5 „Hiläre En-Bloc-Resektion“**, S. 28) und etablierten diese seitdem als Standardvorgehen in ihrem Zentrum [8, 13]. In der vorliegenden Arbeit war der Unterschied im Überleben nach Rechts- und Linksresektionen nach Abzug der 90-Tages-Mortalität nicht mehr signifikant. Dies allein beweist zwar keine Überlegenheit der (erweiterten) Rechtsresektion. Aber es zeigt, dass PatientInnen nach rechtsseitiger Trisektorektomie, welche die ersten 90 Tage nach Operation überleben, im Vergleich zu PatientInnen mit Linksresektionen keine verminderte Überlebenszeit haben. Unter Bezugnahme auf die guten Langzeitüberlebensraten bei Neuhaus et al. lässt sich hier also durchaus ein Vorteil der Rechtsresektionen ableiten.

5.4 Morbidität und Mortalität nach PAR

In einem nächsten Schritt wurden alle PatientInnen mit PAR und jene ohne PAR miteinander verglichen. Die Morbiditäts- und Mortalitätsrate mit PAR war signifikant erhöht gegenüber der Vergleichsgruppe. Dies ist zu großen Teilen durch den hohen Anteil an Rechtsresektionen in der PAR-Gruppe beeinflusst: Im Vergleich der Resektionsseiten untereinander hatte sich eine signifikant erhöhte Rate an schweren postoperativen Komplikationen (Stadium IIIb-V nach Clavien-Dindo-Klassifikation) unter den rechtsseitigen Hepatektomien gezeigt (s.a. Kapitel **5.3 „Vergleich der Resektionsseiten“**, S.66). Bei Hinzunahme einer PAR zum operativen Vorgehen hingegen zeigte sich kein Unterschied zur Non-PAR Gruppe bezüglich des Auftretens schwerer Komplikationen. Zwar zeigten auch andere Studien durch die Hinzunahme einer PAR zum operativen Vorgehen eine erhöhte Morbidität und Mortalität – allerdings existieren zu diesem Thema keine randomisiert-prospektiven Studien und die Heterogenität der retrospektiven Publikationen, was Durchführung der Studie und operatives Vorgehen betrifft, ist groß. So zeigte die Metaanalyse von

Abbas et al. (2013) zwar eine signifikant höhere Mortalität nach Gefäßresektion ($p = 0.008$), differenzierte jedoch nicht in allen Aspekten die arterielle Resektion von der Durchführung einer PAR [114]. In der Metaanalyse von Chen et al. (2014) bestand hingegen kein signifikanter Unterschied in Mortalität und Morbidität durch Hinzunahme einer PAR zum operativen Vorgehen [12]. Die ein Jahr später publizierte Metaanalyse von Bai et al. enthielt 21 Studien mit insgesamt 2403 PatientInnen [11]. Hierin waren acht der Studien enthalten, die auch in der Analyse von Chen et al. betrachtet worden waren. Dennoch kamen Bai et al. zu einem anderen Ergebnis: Zwar war auch hier die Morbiditätsrate in den Vergleichsgruppen ähnlich ($p = 0.35$), in der gepoolten Analyse ging die PAR jedoch mit einer signifikant erhöhten Mortalität einher ($p = 0.02$) [11]. Mögliche Erklärungen für diese divergierenden Studienergebnisse sind die verminderte Aussagekraft der ausschließlich retrospektiven Studien und die – auf die einzelnen Studien gesehenen – insgesamt kleinen Fallzahlen (in der Metaanalyse von Bai im Durchschnitt 122 PatientInnen pro Studie) [11, 12]. Zusätzlich ist auch der Zeitraum der Studienanalyse relevant: In den letzten Jahren haben sich die Überlebensraten beim PHC durch optimiertes perioperatives Management und Fortschritte im chirurgischen Vorgehen verbessert [4]. Es ist daher möglich, dass in Studien, in denen das operative Vorgehen innerhalb eines großen Zeitraumes untersucht wurde, länger zurück liegende Operationen mit einer höheren Mortalität einhergingen. Diese These wird durch eine Metaanalyse von Wu et al. gestützt: Dort zeigte sich bei der Untersuchung von 1400 Erkrankten aus elf Studien, dass in Zentren mit hohen Fallzahlen und in Studien, die nach 2007 veröffentlicht wurden, keine erhöhte Mortalität nach PAR auftrat [152]. In keiner der Studien, die sich in o.g. Metaanalysen mit der Morbidität und Mortalität nach PAR befassten, erfolgte eine Definition von schweren und leichten Komplikationen und somit auch kein Vergleich des Auftretens von schweren Komplikationen in der PAR- und Non-PAR-Gruppe [64, 118, 123, 146, 153, 154, 172-176]. Wie das Ergebnis dieser Studie zeigt, könnte diese Differenzierung aber einen wichtigen Beitrag zur Evaluation der PAR leisten. Allerdings gibt es auch Studien, in denen die Hinzunahme einer PAR generell nicht zu einem schlechteren Ergebnis führte: So unterschieden sich bei Ebata et al. Morbidität und Mortalität der 52 PatientInnen, die eine PAR erhielten, nicht von Morbidität und Mortalität der 108 PatientInnen ohne PAR [118]. Es ist allerdings bemerkenswert, dass die Morbiditätsrate in beiden Gruppen sehr hoch war (85 % mit

PAR vs. 79 % ohne PAR) und deutlich über jener in der vorliegenden Studie liegt (61 % mit PAR vs. 39 % ohne PAR, $p = 0.019$). Die Mortalitätsrate war bei Ebata et al. (10 % mit PAR vs. 9 % ohne PAR) in der PAR-Gruppe niedriger als in der vorliegenden Arbeit (18 % mit PAR vs. 6 % ohne PAR, $p = 0.009$). Jedoch erfassten Ebata et al. lediglich die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes, gaben hierbei allerdings keine mediane Liegedauer an [118]. Zusätzlich wurden Fälle mit makroskopischer R1-Resektion sowie zwei weitere Fälle mit PAR aufgrund einer akzidentiellen intraoperativen Verletzung der Pfortader bzw. aufgrund eines Gefäßknicks in der Pfortader von der Analyse ausgeschlossen [118]. Auch in der Arbeit von Hemming et al. fand sich kein Unterschied in der Mortalität zwischen PAR (8 %) und Non-PAR-Gruppe (2 %, $p = 0.23$), allerdings wurde nur die 30-Tages-Mortalität erfasst und mögliche Differenzen zwischen der PAR- und Non-PAR-Gruppe in der Morbiditätsrate nicht errechnet [115]. Zusammenfassend ist eine klare Aussage darüber, ob die Hinzunahme einer PAR zum operativen Vorgehen tatsächlich die Morbidität und Mortalität erhöht, aufgrund der beschriebenen heterogenen Studienpopulationen sowie der o.g. Verzerrung durch die resektionsseitenassoziierte Mortalität in der eigenen Arbeit nur schwer zu treffen. Aus diesem Grund erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Durchführung eines Propensity Score Matchings.

5.5 Langzeitüberleben nach PAR

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich zusätzlich zu den erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei PatientInnen mit PAR ein signifikant schlechteres 1- und 3-Jahres-Überleben. Im 5-Jahres-Überleben war das Überleben mit PAR nicht mehr bedeutsam schlechter. Auch in der Analyse des Gesamtüberlebens bestand kein signifikanter Unterschied mehr. Dies deutet bereits darauf hin, dass die PAR möglicherweise einen Vorteil im Langzeitüberleben bringt, der bei Betrachtung des 1- und 3-Jahres-Überlebens aufgrund der hohen postoperativen Mortalität jedoch nicht sichtbar wird. In der Bewertung dieses Ergebnisses sind zwei weitere Aspekte wichtig: Erstens ging die Durchführung einer PAR in dieser Studie zu überwiegendem Anteil mit rechtsseitigen Trisektorektomien einher. Bei der Untersuchung des operativen Vorgehens gilt es daher zu bedenken, dass der bloße Vergleich zwischen einem Vorgehen mit PAR und einem Vorgehen ohne PAR zusätzlich auch durch die resektionsseitenassoziierte Mortalität verzerrt wird (siehe

Kapitel 5.3 „Vergleich der Resektionsseiten“, S. 66). Zweitens bestand bei PatientInnen, bei denen eine PAR durchgeführt wurde, im Schnitt ein lokal weiter fortgeschrittener Tumor, was sich durch die signifikanten Unterschiede im T- und UICC-Stadium zeigt. Dies ist eine häufige Beobachtung in Patientenkohorten, die eine PAR erhalten [11, 12, 152]. Auch in einer Studie von Song et al. traten aggressiv infiltrierend wachsende Tumoren häufiger bei PatientInnen mit PAR auf [64]. Ein ungünstiges Langzeitüberleben trotz radikaler Resektion ist daher möglicherweise eher der aggressiven Wachstumsweise des Tumors als einem Versagen des Therapieregimes zuzuordnen [64]. Die Studienlage in Bezug auf das Langzeitüberleben nach PAR weist ähnlich divergierende Ergebnisse wie jene in Bezug auf Morbidität und Mortalität auf. So zeigte sich in den o.g. drei Metaanalysen ein signifikant vermindertes Gesamtüberleben nach PAR (Chen et al., $p < 0.00001$) und eine deutlich verringerte 5-JÜR (Bai et al., $p = 0.01$, Abbas et al., $p = 0.004$) im Vergleich zu Operationen ohne Gefäßresektion [11, 12, 114]. In der Analyse von Abbas et al. wurde in der Untersuchung des Langzeitüberlebens erneut nicht zwischen arterieller Resektion und PAR differenziert, das Ergebnis ist daher nur mit Einschränkung zu bewerten [114]. Im Unterschied zu den genannten Metaanalysen zeigte sich in der retrospektiven, multi-institutionellen Studie von de Jong et al. (2012) keine Verschlechterung des Langzeitüberlebens durch eine PAR [124]. Bei einer Patientenkohorte von 305 Fällen erhielten hier 51 PatientInnen eine PAR [124]. Die PAR erfolgte in 32 Fällen aufgrund makroskopischer Tumorinvasion und in 19 Fällen präemptiv zusammen mit einer hilären En-bloc-Resektion [124]. Es zeigte sich kein Unterschied im 5-Jahres-Überleben zwischen den beiden Gruppen [124]. Allerdings wurde nur bei 68 PatientInnen (22 %) eine erweiterte Hemihepatektomie durchgeführt – die anderen erhielten eine einfache Hepatektomie oder lediglich eine isolierte Resektion der extrahepatischen Gallengänge [124]. Aufgrund der Heterogenität des operativen Vorgehens und der kleinen Patientenzahl ist diese Studie daher nur eingeschränkt aussagekräftig. In einer Studie von Dumitrascu et al. zeigte sich ebenfalls ähnlich langes Überleben in den Gruppen mit vs. ohne PAR [177]. Hier ist die Bewertung der Ergebnisse aufgrund der zwei sehr unterschiedlich großen Vergleichsgruppen (21 vs. 102 PatientInnen) allerdings problematisch. In der retrospektiven Kohortenstudie von Ebata et al. (2018), in der 216 PatientInnen mit Bismuth-Stadium IV operiert wurden und 61 % davon eine Gefäßresektion erhielten (PAR und/oder arterielle Resektion), zeigte sich ebenfalls kein signifikanter

Unterschied im 5-Jahres-Überleben durch die Hinzunahme der Gefäßresektion [6]. Da in dieser Arbeit die linksseitige Trisektorektomie die am häufigsten durchgeführte Leberresektion war und da für die Analyse des Langzeitüberlebens nicht zwischen PAR und arterieller Resektion differenziert wurde, ist die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie jedoch ebenfalls eingeschränkt.

Zusammenfassend weisen die Daten der vorliegenden Studie ebenso wie die weitere Literatur darauf hin, dass eine PAR für Erkrankte mit lokal fortgeschrittenem Tumor, die ansonsten womöglich nicht mehr operabel wären, einen Überlebensvorteil bringt. Analog zu dieser Schlussfolgerung wird die PAR bei gesicherter Tumorinvasion der Pfortader daher heute von den meisten AutorInnen empfohlen [4, 114, 118, 124, 152].

5.6 Überlegenheit der PAR nach PSM

Wie bereits erläutert, sind die bisher erschienenen Studien aufgrund der Heterogenität im operativen Vorgehen nur bedingt vergleichbar. Zusätzlich sind die einzelnen operativen Vorgehensweisen häufig auf unterschiedlich große Gruppen verteilt – eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Bedingungen und Patienten- und Tumorcharakteristika liegt nahe. Daher erfolgte in dieser Studie in einem nächsten Schritt ein Propensity Score Matching (PSM). Ziel des PSM war, vergleichbare Patientenkohorten zu generieren. Insbesondere die Parameter zur Erfassung des Tumorstadiums hatten sich in der multivariaten Analyse des Langzeitüberlebens als signifikant erwiesen. Daher sollte der verzerrende Einfluss des Tumorstadiums kontrolliert werden, um zu einer klareren Aussage über den Einfluss des operativen Vorgehens hinsichtlich des Langzeitüberlebens zu kommen. Im Zuge des komplexen Algorithmus des Propensity Score Matchings konnten die meisten Unterschiede zwischen den Gruppen neutralisiert werden, allerdings verblieb der Anteil der mikro- als auch der makrosvaskulären Gefäßinfiltration signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen und war jeweils höher in der PAR-Gruppe. Mögliche Gründe hierfür wurden bereits im Kapitel **4.5 „Propensity Score Matching der PatientInnen mit PAR vs. ohne PAR“**, S. 54, erläutert. Nach Durchführung des ersten PSM zeigte sich hinsichtlich des 1-, 3- und 5-JÜR und des Gesamtüberlebens die Leberresektion mit PAR im Vergleich zur Leberresektion ohne PAR trotzdem nicht mehr signifikant unterlegen. Diese

Ergebnisse sind insofern beachtenswert, da sie sich trotz der beschriebenen Differenz in der Rate der Gefäßinfiltration ergaben. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens zeigte sich die Kurve insbesondere im langen Verlauf differierend zugunsten der PAR-Gruppe. Dies legte die Vermutung nahe, dass ein möglicher Vorteil aufgrund der Durchführung einer PAR am ehesten positive Auswirkungen auf den Langzeitverlauf nach Operation mit sich bringt. Daher erfolgte ein zweites PSM aller PatientInnen nach Ausschluss der 3-Jahres-Mortalität. Hiernach war das Gesamtüberleben der PatientInnen mit PAR signifikant besser als jenes der PatientInnen ohne PAR. Dies ist, soweit der Autorin bekannt, die erste Studie mit Propensity Score Matching für PatientInnen mit und ohne PAR. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Arbeiten von Neuhaus et al., welchen zufolge die Durchführung einer routinemäßigen PAR zu einem verbesserten Langzeitüberleben führt [8, 13]. Gleichwohl ist die postoperative Morbidität und Mortalität in der Gesamtkohorte der Studie und in der nicht gematchten Kohorte der PatientInnen mit PAR hoch gewesen und wurde zur Evaluation des Langzeitüberlebens nicht mit eingerechnet. Eine optimale Vorbereitung und Auswahl der PatientInnen, die die ersten 90 Tage postoperativ ohne schwere Komplikationen überleben, bleibt daher zentraler Bestandteil der präoperativen Planung. Es gilt daher, durch Optimierung des perioperativen Managements eine Minimierung der postoperativen Komplikationen zu erreichen. Hierzu steht ein breites Repertoire an präoperativen Möglichkeiten zur Verfügung: An der Charité – Universitätsmedizin Berlin konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme des LiMax-Testes® zum präoperativen Algorithmus vor Leberresektion zur Einschätzung der funktionalen Leberkapazität eine deutliche Reduktion der Morbidität und Mortalität nach Leberresektionen erbrachte [178]. Die PVE zur Induktion einer Leberhypertrophie vor ausgedehnten Resektionen gilt als sicheres und effizientes Verfahren [67, 68, 70, 71]. Auch die präoperative biliäre Dekompression mittels Stent- oder Drainageneinlage kann zu einer besseren präoperativen Konditionierung führen – ihr Einsatz vor einer kurativen Operation ist jedoch umstritten [1, 21, 79, 179]. Einerseits begünstigt ein anhaltender obstruktiver Ikterus eine Cholangitis, kann zu Leber- und Nierenversagen führen und die postoperative Morbidität und Mortalität nach Leberresektion erhöhen [75, 79, 80]. Andererseits gibt es keine klare Evidenz für eine Reduktion der postoperativen Mortalität und Morbidität oder für ein verbessertes Langzeitüberleben aufgrund einer präoperativen biliären Dekompression – nicht

zuletzt sind auch die interventionsassoziierten Komplikationsraten der Drainagenanlage recht hoch [76, 79, 80, 180]. Daher spielt die Patientenselektion hier eine zentrale Rolle: Bei ausgewählten PatientInnen und sorgfältiger Indikationsstellung kann durch diese Intervention die postoperative Komplikationsrate verringert werden [62, 75]. Hierzu gehören PatientInnen mit Cholangitis, Sepsis, hyperbilirubinämieinduzierter Mangelernährung, Leber- oder Niereninsuffizienz und PatientInnen, bei denen eine neoadjuvante Therapie geplant wird [75, 80].

Damit PatientInnen von einer PAR profitieren, ist neben der Optimierung der perioperativen Versorgung auch die präoperative Auswahl der PatientInnen nötig. Bis auf das bereits genannte weiter fortgeschrittene Tumorstadium gab es ansonsten keine weiteren signifikanten Unterschiede in den demografischen und klinischen Daten der PatientInnenkohorte, die einen Hinweis darauf geben könnten, welche PatientInnen womöglich besonders von der radikalen Operation mit routinemäßiger PAR profitieren. Auch andere valide Studien zur idealen Patientenauswahl vor Leberresektion mit PAR bei perihilärem Cholangiokarzinom existieren nicht. Für Leberresektionen allgemein ist jedoch bekannt, dass Vorerkrankungen und ein ASA-Stadium > 3 ein erhöhtes Risiko für Morbidität und Mortalität mit sich bringen [165]. Aus der bisherigen Literatur lassen sich also eher allgemeine und bereits bekannte Prinzipien für die Auswahl der PatientInnenkohorte formulieren, die von einer radikalen Operation mit PAR profitieren. Hier sind dringend weitere, idealerweise prospektive, Studien nötig.

5.7 Die Besonderheit der routinemäßigen PAR

Um die Implikationen dieser Arbeit deutlich zu machen, soll die Besonderheit des operativen Vorgehens in dieser Studie beschrieben werden. Eine PAR wurde durchgeführt, wenn dies technisch möglich, aus klinischem Gesichtspunkt vertretbar und der Tumor makroskopisch oder palpatorisch in der Nähe zur Pfortaderbifurkation lokalisiert war [13]. Das heißt, die Indikation zur PAR wurde großzügig gestellt und nahezu routinemäßig bei allen rechtsseitigen Trisektorektomien durchgeführt. Dieses Vorgehen stützt sich auf Ergebnisse früherer Studien in unserem Zentrum. Neuhaus et al. erreichten eine gute 5-JÜR bei kurativer rechtsseitiger Trisektorektomie mit PAR (58 %) im Vergleich zu einer Resektion ohne PAR (29 %) [8, 13]. Sie etablierten die PAR daher als festen Bestandteil ihrer hilären En-bloc-Methode, welche seitdem

Standard im operativen Vorgehen des Zentrums ist [8, 14, 84, 119]. Allerdings konnte die Wirksamkeit der PAR bisher nicht getrennt von der Wirksamkeit der hilären En-bloc-Resektion errechnet und damit abschließend beurteilt werden [13]. Die routinemäßige PAR hat sich bisher nicht als Standard durchgesetzt [4, 21, 114, 122]. Die meisten Zentren führen eine PAR daher nur durch bei präoperativ in der Schnittbildgebung geäußertem hochgradigen Verdacht auf eine Tumordinvasion der Pfortader, bei intraoperativ festgestelltem Gefäßbefall oder wenn eine intraoperative Separation von Gefäß und Tumor nicht möglich ist [6, 64, 87, 97, 116, 126, 153]. Bednarsch et al. (2019) führten zwar bei 91 PatientInnen rechts- und linksseitige hiläre En-bloc-Resektionen mit routinemäßiger PAR durch und erreichten 5-JÜR von 46% [121]. Diese Zahl exkludiert allerdings die postoperativ Verstorbenen [121]. Außerdem ist aus onkologischen Erwägungen im Sinne der Gefahr eines Streuens von Tumorzellen, wie bereits erläutert, eine Linksresektion mit PAR kritisch zu sehen [119]. De Jong et al. führten ebenfalls in der o.g. Studie 19 PAR mit hilärer En-bloc-Resektion und unabhängig vom Tumorbefall der Pfortader durch [124]. Allerdings ist die Vergleichbarkeit dieser Arbeit aus genannten Gründen erschwert. Tamoto et al. führten in 36 Fällen eine PAR mit begleitender hilärer En-bloc-Resektion durch [123]. Es zeigte sich eine hohe 5-JÜR von 59 % und kein signifikanter Unterschied in der 5-JÜR im Vergleich zu den Operationen ohne PAR [123]. Jedoch bestand die Vergleichsgruppe der PatientInnen ohne PAR nur aus 13 Personen, was eine statistisch aussagekräftige Bewertung dieser Arbeit schwierig macht [123]. Des Weiteren wurde nicht aufgeschlüsselt, welche Art von rechtsseitiger Leberresektion bei welchen PatientInnen durchgeführt wurde [123].

Die in dieser Studie berichteten besseren Überlebensraten der PatientInnen mit PAR nach zweitem PSM lassen darauf schließen, dass eine großzügige Indikationsstellung für die Entfernung der Pfortader sinnvoll ist. Der Vorteil der PAR scheint insbesondere darin zu liegen, dass im Langzeitverlauf > 3 Jahre nach Operation Spätrezidive vermieden werden können. Den PatientInnen kann daher durch Hinzunahme der PAR zum routinemäßigen Vorgehen eher ein längeres Überleben ermöglicht werden. In Anbetracht der insgesamt schlechten Prognose bei PHC ist dies eine wichtige Erkenntnis zur Optimierung der Lebenserwartung bei diesem Karzinom. Auch weitere Überlegungen sprechen für dieses Vorgehen: Ob wirklich eine Pfortaderinvasion durch den Tumor vorliegt, ist in der präoperativen

Diagnostik oft schwer festzustellen [114]. Auch intraoperativ ist eine sichere Differenzierung zwischen Tumorbefall und entzündlichen Adhäsionen kaum möglich [64]. Selbst der intraoperative intraportale Ultraschall kommt hier an seine Grenzen [64]. Zusätzlich adhären PHC häufig an die umgebenden Strukturen im Lig. hepatoduodenale, was möglicherweise eine Folge bereits abgelaufener Entzündungen ist [114]. Gerade in diesen Fällen ist es schwierig, die korrekte Absetzungsebene zwischen Pfortader und Gallengang zu finden, ohne die Schnittränder zu kompromittieren und ohne Tumorzellen zu streuen [64, 84]. Dies wiederum ist von zentraler Bedeutung für den Stellenwert der PAR in der kurativen Therapie: Ein schnittrandfreier Resektionsrand nach kurativer Resektion ist einer der wenigen chirurgisch beeinflussbaren Faktoren, die sich positiv auf das Langzeitüberleben auswirken [86, 114, 160]. Die 5-JÜR nach R0-Resektion liegt zwischen 11-67 % [6, 13, 37, 83, 93, 114, 159, 167]. Nach R1-Resektion beträgt die 5-JÜR lediglich 0-35 % und nach R2-Resektion 0 % [83, 97, 114, 156]. In der vorliegenden Arbeit konnte bei 66 % aller Operierten eine R0-Resektion erreicht werden. In der uni- und multivariaten Analyse zeigte sich der R-Status als prognoserelevant für die 5-JÜR und bestätigte somit die Ergebnisse anderer Studien [86, 114, 160]. Allerdings zeigte sich kein Unterschied in den schnittrandnegativen Resektionsrändern bei den Gruppen mit PAR und ohne PAR. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Studien [114, 152, 160]. In den Metaanalysen von Chen et al. und Bai et al. war die Rate der R0-Resektionen bei PatientInnen mit PAR sogar erniedrigt [11, 12]. Diese Ergebnisse sind jedoch auch im Zusammenhang mit den im Durchschnitt weiter fortgeschrittenen Tumorstadien in dieser Arbeit und auch in den meisten anderen Publikationen zu dieser Thematik zu sehen [11, 12, 114]. Zumal, wie bereits erläutert, die Resektion der Pfortader in den meisten anderen Publikationen nur bei offensichtlichem Tumorbefall und keinesfalls routinemäßig erfolgt. Mehr noch als der Resektionsstatus an sich scheint zudem die Weite der tumorfreien Schnittränder relevant – eine R0-Resektion mit sehr engem Schnittrand kann unter Umständen ein ähnlich schlechtes Ergebnis wie eine R1-Resektion erbringen [156, 161]. Grundsätzlich gilt daher, dass ein möglichst großer Abstand zum Tumor erreicht werden sollte [86]. Der Einfluss des Resektionsstatus auf das Überleben ist also evident. Welchen Effekt eine direkte Tumorerkrankung der Pfortader auf das Überleben hat, wird hingegen kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Arbeit lag die Rate des histopathologisch gesicherten Gefäßbefalls in der

Gesamtkohorte bei 17 %, unter den PatientInnen mit PAR lag sie bei 21 %. Der makroskopische Befall lag bei 4 % bzw. 6 %. In der Literatur wird die Rate des mikroskopisch gesicherten Pfortaderbefalls mit der großen Spannweite 20-88 % angegeben [6, 114, 122]. Überraschenderweise scheint jedoch eine lediglich mikroskopisch feststellbare Tumorinvasion der Pfortader keine Auswirkungen auf das Langzeitüberleben und das rezidivfreie Überleben zu haben [114, 118, 122, 124]. Dieser Befund lässt sich womöglich durch den geringen Abstand zwischen Tumor und Gefäß im engen Hilusgebiet erklären: Ebata et al. zeigten, dass in der Mehrzahl der histopathologisch tumorfreien Pfortadern der Abstand zwischen Tumorzellen und Adventitia des Gefäßes lediglich < 1 mm betrug [118]. Das Risiko für eine Streuung von Tumorzellen besteht also durch die Präparation zwischen Pfortader und Gallengang auch bei angenommenen tumorfreien Gefäßen weiterhin. Ein makroskopisch gesicherter Befall der Pfortader erwies sich konsequenterweise in jener Studie als negativer Prognosefaktor für das Überleben [118]. Die R0-Resektion ist bei einer Leberresektion ohne gleichzeitige Entnahme der Pfortader daher stets gefährdet. Es lässt sich schlussfolgern, dass eine routinemäßig durchgeführte PAR Erkrankten eine kurative Resektion ermöglicht, bei denen ansonsten lediglich eine R1-Resektion mit sehr schlechtem Überleben zu erreichen wäre. Diese These wird zusätzlich durch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit insofern gestützt, als dass PatientInnen bereits in der nicht gematchten Kohorte ohne PAR eine deutlich höhere Rezidivrate als PatientInnen mit PAR aufwiesen (26 % vs. 39 %, $p = 0.033$). Dieses Ergebnis bestätigte sich auch in der ersten gematchten Kohorte. In der zweiten gematchten Kohorte der PatientInnen mit 3-Jahres-Überleben zeigte sich hier zwar kein signifikanter Unterschied mehr, wohl aber eine deutliche Tendenz hin zu einer höheren Rezidivrate unter Erkrankten ohne PAR (38 % vs. 17 %, $p = 0.104$). Ohne Pfortaderresektion ist also eine onkologisch sichere Resektion mit weiten tumorfreien Schnitträndern schwerer zu erreichen, womit das Risiko für ein frühes Tumorrezidiv erhöht wird.

5.8 Limitationen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine vorwiegend retrospektive Datenanalyse über den Zeitraum von 11 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit, dass es Störfaktoren in der Erhebung der Daten gibt, die nicht erkannt und/oder nicht erfasst wurden, ist daher, wie bei jeder retrospektiven Analyse, hoch. So ist nicht sicher, ob es

verdeckte Variablen gibt, die mit der Auswahl der OP-Methode konfundieren. Zusätzlich bleibt außerdem in einigen Fällen unklar, warum manche PatientInnen eine einfache Hemihepatektomie erhalten haben, obgleich das Standardvorgehen in der Charité eigentlich die erweiterte Hemihepatektomie ist. Diese Entscheidungen ließen sich im Nachhinein teilweise nicht mehr rekonstruieren. Zur genaueren Aufarbeitung wäre hier ein prospektives Vorgehen nötig. Aufgrund der retrospektiven Natur der Datenbank gab es zudem immer wieder Lücken in den Daten der PatientInnen, wenn Angaben nicht hinsichtlich aller in dieser Datenbank erhobenen Aspekte vollständig erfasst wurden. Dies führt zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse. Des Weiteren war dies eine Single-Center-Studie, es ist also möglich, dass es eine Vorauswahl bei den PatientInnen gab, die in dieser Arbeit ebenfalls nicht miterfasst wurde. In anderen Zentren war der Anteil der Tumoren mit hohem Corlette-Bismuth- und UICC-Stadium allerdings tendenziell deutlich geringer als in der Patientenkohorte dieser Studie [86, 124, 159, 161]. Es wurden in dieser Studie also eher mehr PatientInnen mit weiter fortgeschrittenen Erkrankungen erfasst als in anderen Studien. Des Weiteren ist für die Berechnung des PSM das Caliper klein gewählt. Daher sind viele PatientInnen nicht in die endgültigen Ergebnisse miteinbezogen worden und die Patientenzahl im letzten Schritt der Rechnungen klein. Gleichzeitig wurde durch dieses Vorgehen die Vergleichbarkeit der Gruppen erhöht, was wiederum die Aussagekraft des Ergebnisses erhöht. Der Nebeneffekt des kleinen Calipers wurde daher billigend in Kauf genommen.

Dies ist die erste Studie, die den Einfluss der PAR auf das Langzeitüberleben bei PHC mittels Propensity Score Matching untersucht hat. Somit gelingt erstmals ein systematischer Vergleich des operativen Vorgehens im Hinblick auf die Resektion der Pfortader bei einer in anderen Studien stets sehr heterogenen Patientenkohorte. Die gesamte Kohorte dieser Studie war verhältnismäßig groß. So lag der Durchschnitt der Fallzahl in den 23 Studien, die in eine Metaanalyse von Abbas et al. zur Evaluation der Gefäßresektion bei Leberresektion bei PHC eingeschlossen waren, bei lediglich 104 PatientInnen pro Studie. In Anbetracht der Seltenheit des PHC konnte in der vorliegenden Arbeit mit 236 PatientInnen, bei denen eine kurative Leberresektion durchgeführt wurde und 137 PatientInnen, die eine zusätzlich begleitende PAR erhalten haben, eine sehr hohe Anzahl an PatientInnen eingeschlossen werden.

5.9 Zusammenfassung

In dieser großen, retrospektiven Kohortenstudie wurden die Charakteristika von 236 PatientInnen erfasst, die an einem PHC mit kurativer Zielsetzung operiert wurden. In der Gesamtkohorte zeigte sich eine verhältnismäßig hohe Morbidität und 90-Tages-Mortalität, die auf die große Anzahl rechtsseitiger Trisektorektomien und den hohen Anteil an weit fortgeschrittenen Karzinomen zurück zu führen ist. Im Vergleich der Resektionsseiten zeigte sich nach Abzug der 90-Tages-Mortalität kein Unterschied im Überleben mehr. In der Untersuchung nicht gematchter Patientengruppen erbrachte die Durchführung einer routinemäßigen PAR kein verlängertes Überleben. Die PAR war vielmehr mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden. Allerdings zeigte sich kein vermehrtes Auftreten von schweren Komplikationen nach PAR, sondern lediglich nach Rechtsresektionen. Dies unterstreicht ebenfalls den Einfluss der Trisektorektomie auf die erhöhte Morbidität und Mortalität, der größer zu sein scheint als jener der PAR. Nach der Durchführung eines Propensity Score Matchings war das Überleben nach PAR dem Überleben ohne PAR gleichwertig, was in Anbetracht der fortbestehenden Differenz im Bereich der Gefäßinfiltration durch den Tumor aufseiten der PAR-Gruppe als gutes Ergebnis gewertet werden kann. In einem weiteren Propensity Score Matching nach Ausschluss der 3-Jahres-Mortalität zeigte sich ein verbessertes Langzeitüberleben für PatientInnen mit PAR. Basierend auf den Daten dieser Studie scheint eine PAR vor allem späte Rezidive zu verhindern. Es ist also essentiell, ein optimales perioperatives Management durchzuführen und eine sorgfältige Auswahl der PatientInnen vorzunehmen um diejenigen zu identifizieren, die trotz des weiterhin fortbestehenden Risikos für postoperative Mortalität langfristig von einem radikalen operativen Vorgehen profitieren. In dieser Studie waren ein Großteil der Operationen mit PAR rechtsseitige Trisektorektomien. Der Vorteil einer ausgedehnten Rechtsresektion mit PAR wurde bereits von Neuhaus et al. postuliert [8, 13]. Die positive Auswirkung, die eine routinemäßige PAR in dieser Studie auf das Langzeitüberleben hatte, unterstreicht die Wichtigkeit einer onkologisch radikalen Resektion bei PHC analog zu den Ergebnissen von Neuhaus et al [8, 13]. Da die vorliegende Studie retrospektiv durchgeführt wurde, sind zur Evaluation der Ergebnisse sowie zur Identifikation von Kriterien zur Patientenselektion dringend prospektive, randomisierte Studien nötig.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Razumilava, N. and G.J. Gores, *Cholangiocarcinoma*. Lancet, 2014. **383**(9935): p. 2168-79.
2. Valle, J., H. Wasan, D.H. Palmer, D. Cunningham, A. Anthony, A. Maraveyas, S. Madhusudan, T. Iveson, S. Hughes, S.P. Pereira, M. Roughton, J. Bridgewater, and A.B.C.T. Investigators, *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer*. N Engl J Med, 2010. **362**(14): p. 1273-81.
3. Rizvi, S. and G.J. Gores, *Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma*. Gastroenterology, 2013. **145**(6): p. 1215-29.
4. Kimbrough, C.W., J.M. Cloyd, and T.M. Pawlik, *Surgical approaches for the treatment of perihilar cholangiocarcinoma*. Expert Rev Anticancer Ther, 2018. **18**(7): p. 673-683.
5. Messina, C., V. Merz, M. Frisinghelli, C. Trentin, E. Grego, A. Veccia, M. Salati, M. Messina, C. Carnaghi, and O. Caffo, *Adjuvant chemotherapy in resected bile duct cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Crit Rev Oncol Hematol, 2019. **143**: p. 124-129.
6. Ebata, T., T. Mizuno, Y. Yokoyama, T. Igami, G. Sugawara, and M. Nagino, *Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma*. Br J Surg, 2018. **105**(7): p. 829-838.
7. Nagino, M., J. Kamiya, T. Arai, H. Nishio, T. Ebata, and Y. Nimura, *"Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2006. **243**(1): p. 28-32.
8. Neuhaus, P., S. Jonas, W.O. Bechstein, R. Lohmann, C. Radke, N. Kling, C. Wex, H. Lobeck, and R. Hintze, *Extended resections for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 1999. **230**(6): p. 808-18; discussion 819.
9. Natsume, S., T. Ebata, Y. Yokoyama, T. Igami, G. Sugawara, Y. Shimoyama, and M. Nagino, *Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy*. Ann Surg, 2012. **255**(4): p. 754-62.
10. Miyazaki, M., F. Kimura, H. Shimizu, H. Yoshidome, M. Otuka, A. Kato, H. Yoshitomi, K. Furukawa, D. Takeuchi, T. Takayashiki, K. Suda, and S. Takano, *One hundred seven consecutive surgical resections for hilar cholangiocarcinoma of Bismuth types II, III, IV between 2001 and 2008*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010. **17**(4): p. 470-5.
11. Bai, T., J. Chen, Z.B. Xie, L. Ma, J.J. Liu, S.L. Zhu, F.X. Wu, and L.Q. Li, *Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(11): p. 21044-52.
12. Chen, W., K. Ke, and Y.L. Chen, *Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(5): p. 489-495.
13. Neuhaus, P., A. Thelen, S. Jonas, G. Puhl, T. Denecke, W. Veltzke-Schlieker, and D. Seehofer, *Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(5): p. 1602-8.
14. Neuhaus, P., S. Jonas, U. Settmacher, A. Thelen, C. Benckert, E. Lopez-Hanninen, and R.E. Hintze, *Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality*. Langenbecks Arch Surg, 2003. **388**(3): p. 194-200.

15. Schneider, A., A. Vogel, and T. Lankisch, *Gallengangskarzinom und Klatskintumor*. SpringerReference Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert, 2015: p. 1-7.
16. Fischer, H.-P. and D. Goltz, *Hepatozelluläre Karzinome und leberzellähnliche Tumoren*. Der Pathologe, 2019.
17. Akiba, J., O. Nakashima, S. Hattori, K. Tanikawa, M. Takenaka, M. Nakayama, R. Kondo, Y. Nomura, K. Koura, K. Ueda, S. Sanada, Y. Naito, R. Yamaguchi, and H. Yano, *Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO classification*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(4): p. 496-505.
18. Shaib, Y. and H.B. El-Serag, *The epidemiology of cholangiocarcinoma*. Semin Liver Dis, 2004. **24**(2): p. 115-25.
19. Bridgewater, J., P.R. Galle, S.A. Khan, J.M. Llovet, J.W. Park, T. Patel, T.M. Pawlik, and G.J. Gores, *Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma*. J Hepatol, 2014. **60**(6): p. 1268-89.
20. Sripa, B. and C. Pairojkul, *Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand*. Curr Opin Gastroenterol, 2008. **24**(3): p. 349-56.
21. Mansour, J.C., T.A. Aloia, C.H. Crane, J.K. Heimbach, M. Nagino, and J.N. Vauthey, *Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement*. HPB (Oxford), 2015. **17**(8): p. 691-9.
22. Welzel, T.M., K.A. McGlynn, A.W. Hsing, T.R. O'Brien, and R.M. Pfeiffer, *Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(12): p. 873-5.
23. Tyson, G.L. and H.B. El-Serag, *Risk factors for cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2011. **54**(1): p. 173-84.
24. Kaatsch, P., C. Spix, S. Hentschel, A. Katalinic, S. Luttmann, C. Stegmaier, and S. Caspritz, *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017, Robert Koch-Institut.
25. Khan, S.A., S. Emadossadaty, N.G. Ladep, H.C. Thomas, P. Elliott, S.D. Taylor-Robinson, and M.B. Toledano, *Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us?* J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 848-54.
26. Bergquist, A., A. Ekbom, R. Olsson, D. Kornfeldt, L. Loof, A. Danielsson, R. Hultcrantz, S. Lindgren, H. Prytz, H. Sandberg-Gertzen, S. Almer, F. Granath, and U. Broome, *Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis*. J Hepatol, 2002. **36**(3): p. 321-7.
27. Suarez-Munoz, M.A., J.L. Fernandez-Aguilar, B. Sanchez-Perez, J.A. Perez-Daga, B. Garcia-Albiach, Y. Pulido-Roa, N. Marin-Camero, and J. Santoyo-Santoyo, *Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma*. World J Gastrointest Oncol, 2013. **5**(7): p. 132-8.
28. Khan, S.A., M.B. Toledano, and S.D. Taylor-Robinson, *Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2008. **10**(2): p. 77-82.
29. Welzel, T.M., B.I. Graubard, H.B. El-Serag, Y.H. Shaib, A.W. Hsing, J.A. Davila, and K.A. McGlynn, *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(10): p. 1221-8.
30. Kolligs, F., C. Zech, S. Schönberg, J. Schirra, W. Thasler, C. Graeb, U. Beuers, R. Wilkowski, T. Jacobs, and S. Böck, *Interdisziplinäre Diagnostik und*

- Therapie von Gallengangskarzinomen. Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2008. **46**(01): p. 58-68.
31. Lazaridis, K.N. and G.J. Gores, *Cholangiocarcinoma*. *Gastroenterology*, 2005. **128**(6): p. 1655-67.
 32. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe: Anatomie*. 2010 Thieme Verlag. p. 664-669.
 33. Castaing, D., *Surgical anatomy of the biliary tract*. HPB (Oxford), 2008. **10**(2): p. 72-6.
 34. Oertli, D., *Anatomie der Gallenwege*, in *Praxis der Viszeralchirurgie*. 2006, Springer. p. 551-554.
 35. Tannapfel, A., Wittekind, C. , *Anatomie und Pathologie des intrahepatischen und extrahepatischen Gallengangskarzinoms*. *Der Pathologe* 2011 **22** (2): p. 114-123.
 36. Deoliveira, M.L., R.D. Schulick, Y. Nimura, C. Rosen, G. Gores, P. Neuhaus, and P.A. Clavien, *New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma*. *Hepatology*, 2011. **53**(4): p. 1363-71.
 37. Jarnagin, W.R., Y. Fong, R.P. DeMatteo, M. Gonen, E.C. Burke, B.J. Bodniewicz, B.M. Youssef, D. Klimstra, and L.H. Blumgart, *Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma*. *Ann Surg*, 2001. **234**(4): p. 507-17; discussion 517-9.
 38. Paul, A., G.M. Kaiser, E.P. Molmenti, T. Schroeder, S. Vernadakis, A. Oezcelik, H.A. Baba, V.R. Cicinnati, and G.C. Sotiropoulos, *Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification*. *Am Surg*, 2011. **77**(12): p. 1695-9.
 39. Gaspersz, M.P., Buettner, S., van Vugt, J.L.A. et al., *Evaluation of the New American Joint Committee on cancer staging manual 8th edition for perihilar cholangiocarcinoma*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2019.
 40. Juntermanns, B., G.C. Sotiropoulos, S. Radunz, H. Reis, M. Heuer, H.A. Baba, A. Canbay, M. Schuler, G. Gerken, A. Paul, and G.M. Kaiser, *Comparison of the sixth and the seventh editions of the UICC classification for perihilar cholangiocarcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2013. **20**(1): p. 277-84.
 41. Kwon, W., J.Y. Jang, Y.R. Chang, W. Jung, M.J. Kang, and S.W. Kim, *Suggestions for improving perihilar cholangiocarcinoma staging based on an evaluation of the seventh edition AJCC system*. *J Gastrointest Surg*, 2015. **19**(4): p. 666-74.
 42. Buettner, S., J.L. van Vugt, F. Gani, B. Groot Koerkamp, G.A. Margonis, C.G. Ethun, G. Poultsides, T. Tran, K. Idrees, C.A. Isom, R.C. Fields, B. Krasnick, S.M. Weber, A. Salem, R.C. Martin, C. Scoggins, P. Shen, H.D. Mogal, C. Schmidt, E. Beal, I. Hatzaras, R. Shenoy, S.K. Maithel, A. Guglielmi, I.J. JN, and T.M. Pawlik, *A Comparison of Prognostic Schemes for Perihilar Cholangiocarcinoma*. *J Gastrointest Surg*, 2016. **20**(10): p. 1716-24.
 43. Chaiteerakij, R., W.S. Harmsen, C.R. Marrero, M.M. Aboelsoud, A. Ndzengue, J. Kaiya, T.M. Therneau, W. Sanchez, G.J. Gores, and L.R. Roberts, *A new clinically based staging system for perihilar cholangiocarcinoma*. *Am J Gastroenterol*, 2014. **109**(12): p. 1881-90.
 44. Blechacz, B., *Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments*. *Gut Liver*, 2017. **11**(1): p. 13-26.
 45. Lee, H.Y., S.H. Kim, J.M. Lee, S.W. Kim, J.Y. Jang, J.K. Han, and B.I. Choi, *Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria*. *Radiology*, 2006. **239**(1): p. 113-21.

46. Poruk, K.E., T.M. Pawlik, and M.J. Weiss, *Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma*. J Gastrointest Surg, 2015. **19**(10): p. 1889-99.
47. Razumilava, N. and G.J. Gores, *Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. **11**(1): p. 13-21 e1; quiz e3-4.
48. Khan, S.A., H.C. Thomas, B.R. Davidson, and S.D. Taylor-Robinson, *Cholangiocarcinoma*. Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1303-14.
49. Fragulidis, G.P., A.I. Vezakis, E.A. Kontis, E.V. Pantiora, G.G. Stefanidis, A.N. Politi, V.K. Koutoulidis, M.K. Mela, and A.A. Polydorou, *Eosinophilic Cholangitis--A Challenging Diagnosis of Benign Biliary Stricture: A Case Report*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(1): p. e2394.
50. Soares, K.C., I. Kamel, D.P. Cosgrove, J.M. Herman, and T.M. Pawlik, *Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management*. Hepatobiliary Surg Nutr, 2014. **3**(1): p. 18-34.
51. Blechacz, B., M. Komuta, T. Roskams, and G.J. Gores, *Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **8**(9): p. 512-22.
52. Bain, V.G., N. Abraham, G.S. Jhangri, T.W. Alexander, R.C. Henning, M.E. Hoskinson, C.G. Maguire, E.A. Lalor, and D.C. Sadowski, *Prospective study of biliary strictures to determine the predictors of malignancy*. Can J Gastroenterol, 2000. **14**(5): p. 397-402.
53. Patel, A., D. Harnois, G. Klee, and N. LaRusso, *The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis*. Am J Gastroenterol, January 2000. **95**(1): p. 204-207.
54. Bergquist, J.R., T. Ivanics, C.B. Storlie, R.T. Groeschl, M.C. Tee, E.B. Habermann, R.L. Smoot, M.L. Kendrick, M.B. Farnell, L.R. Roberts, G.J. Gores, D.M. Nagorney, and M.J. Truty, *Implications of CA19-9 elevation for survival, staging, and treatment sequencing in intrahepatic cholangiocarcinoma: A national cohort analysis*. J Surg Oncol, 2016. **114**(4): p. 475-82.
55. Ghazale, A., S.T. Chari, L. Zhang, T.C. Smyrk, N. Takahashi, M.J. Levy, M.D. Topazian, J.E. Clain, R.K. Pearson, B.T. Petersen, S.S. Vege, K. Lindor, and M.B. Farnell, *Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy*. Gastroenterology, 2008. **134**(3): p. 706-15.
56. Oseini, A.M., R. Chaiteerakij, A.M. Shire, A. Ghazale, J. Kaiya, C.D. Moser, I. Aderca, T.A. Mettler, T.M. Therneau, L. Zhang, N. Takahashi, S.T. Chari, and L.R. Roberts, *Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma*. Hepatology, 2011. **54**(3): p. 940-8.
57. Joo, I., J.M. Lee, and J.H. Yoon, *Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges*. Radiology, 2018. **288**(1): p. 7-13.
58. Ruys, A.T., B.E. van Beem, M.R. Engelbrecht, S. Bipat, J. Stoker, and T.M. Van Gulik, *Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Br J Radiol, 2012. **85**(1017): p. 1255-62.
59. Tamada, K., J. Ushio, and K. Sugano, *Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations*. World J Clin Oncol, 2011. **2**(5): p. 203-16.
60. Fernandez-Esparrach, G., A. Gines, M. Sanchez, M. Pages, M. Pellise, L. Fernandez-Cruz, M.A. Lopez-Boado, L. Quinto, S. Navarro, O. Sendino, A. Cardenas, C. Ayuso, J.M. Bordas, J. Llach, and A. Castells, *Comparison of*

- endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatobiliary diseases: a prospective study.* Am J Gastroenterol, 2007. **102**(8): p. 1632-9.
61. Heinzow, H.S., S. Kammerer, C. Rammes, J. Wessling, D. Domagk, and T. Meister, *Comparative analysis of ERCP, IDUS, EUS and CT in predicting malignant bile duct strictures.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(30): p. 10495-503.
 62. Khan, S.A., B.R. Davidson, R.D. Goldin, N. Heaton, J. Karani, S.P. Pereira, W.M. Rosenberg, P. Tait, S.D. Taylor-Robinson, A.V. Thillainayagam, H.C. Thomas, H. Wasan, and G. British Society of, *Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update.* Gut, 2012. **61**(12): p. 1657-69.
 63. Sugiura, T., H. Nishio, M. Nagino, Y. Senda, T. Ebata, Y. Yokoyama, T. Igami, K. Oda, and Y. Nimura, *Value of Multidetector-row Computed Tomography in Diagnosis of Portal Vein Invasion by Perihilar Cholangiocarcinoma.* World J Surg, 2008. **32**(7): p. 1478-84.
 64. Song, G.W., S.G. Lee, S. Hwang, K.H. Kim, Y.P. Cho, C.S. Ahn, D.B. Moon, and T.Y. Ha, *Does portal vein resection with hepatectomy improve survival in locally advanced hilar cholangiocarcinoma?* Hepatogastroenterology, 2009. **56**(93): p. 935-42.
 65. Endo, I., H. Shimada, M. Sugita, Y. Fujii, D. Morioka, K. Takeda, S. Sugae, K. Tanaka, S. Togo, H. Bourquain, and H.O. Peitgen, *Role of three-dimensional imaging in operative planning for hilar cholangiocarcinoma.* Surgery, 2007. **142**(5): p. 666-75.
 66. van Mierlo, K.M., F.G. Schaap, C.H. Dejong, and S.W. Olde Damink, *Liver resection for cancer: New developments in prediction, prevention and management of postresectional liver failure.* J Hepatol, 2016. **65**(6): p. 1217-1231.
 67. Denecke, T., et al., *Arterial versus portal venous embolization for induction of hepatic hypertrophy before extended right hemihepatectomy in hilar cholangiocarcinomas: a prospective randomized study.* Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2011: p. 22(9), 1254-1262.
 68. Glantzounis, G.K., E. Tokidis, S.P. Basourakos, E.E. Ntzani, G.D. Lianos, and G. Pentheroudakis, *The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review.* Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(1): p. 32-41.
 69. Hong, Y.K., S.B. Choi, K.H. Lee, S.W. Park, Y.N. Park, J.S. Choi, W.J. Lee, J.B. Chung, and K.S. Kim, *The efficacy of portal vein embolization prior to right extended hemihepatectomy for hilar cholangiocellular carcinoma: a retrospective cohort study.* Eur J Surg Oncol, 2011. **37**(3): p. 237-44.
 70. Ebata, T., Y. Yokoyama, T. Igami, G. Sugawara, Y. Takahashi, and M. Nagino, *Portal vein embolization before extended hepatectomy for biliary cancer: current technique and review of 494 consecutive embolizations.* Dig Surg, 2012. **29**(1): p. 23-9.
 71. Nagino, M., J. Kamiya, H. Nishio, T. Ebata, T. Arai, and Y. Nimura, *Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up.* Ann Surg, 2006. **243**(3): p. 364-72.
 72. Abdalla, E.K., C.C. Barnett, D. Doherty, S.A. Curley, and J.N. Vauthey, *Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization.* Arch Surg, 2002. **137**(6): p. 675-80; discussion 680-1.

73. Seehofer, D. and P. Neuhaus, [*Strategies to Optimise R0 Resection for Hilar Cholangiocarcinoma*]. Zentralbl Chir, 2016. **141**(4): p. 397-404.
74. Schmelzle, M., W. Schoning, and J. Pratschke, [*Surgical treatment of malignant biliary tract diseases*]. Chirurg, 2020. **91**(1): p. 3-10.
75. Iacono, C., A. Ruzzenente, T. Campagnaro, L. Bortolasi, A. Valdegamberi, and A. Guglielmi, *Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks*. Ann Surg, 2013. **257**(2): p. 191-204.
76. Hameed, A., T. Pang, J. Chiou, H. Pleass, V. Lam, M. Hollands, E. Johnston, A. Richardson, and L. Yuen, *Percutaneous vs. endoscopic pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma - a systematic review and meta-analysis*. HPB (Oxford), 2016. **18**(5): p. 400-10.
77. Al Mahjoub, A., B. Menahem, A. Fohlen, B. Dupont, A. Alves, G. Launoy, and J. Lubrano, *Preoperative Biliary Drainage in Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: Is Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Safer and More Effective than Endoscopic Biliary Drainage? A Meta-Analysis*. J Vasc Interv Radiol, 2017. **28**(4): p. 576-582.
78. Zhang, X.F., E.W. Beal, K. Merath, C.G. Ethun, A. Salem, S.M. Weber, T. Tran, G. Poultsides, A.Y. Son, I. Hatzaras, L. Jin, R.C. Fields, M. Weiss, C. Scoggins, R.C.G. Martin, C.A. Isom, K. Idrees, H.D. Mogal, P. Shen, S.K. Maithel, C.R. Schmidt, and T.M. Pawlik, *Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival*. J Surg Oncol, 2018. **117**(6): p. 1267-1277.
79. Sewnath, M.E., T.M. Karsten, M.H. Prins, E.J. Rauws, H. Obertop, and D.J. Gouma, *A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice*. Ann Surg, 2002. **236**(1): p. 17-27.
80. van der Gaag, N.A., J.J. Kloek, S.M. de Castro, O.R. Busch, T.M. van Gulik, and D.J. Gouma, *Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status*. J Gastrointest Surg, 2009. **13**(4): p. 814-20.
81. Glazer, E.S., P. Liu, E.K. Abdalla, J.N. Vauthey, and S.A. Curley, *Neither neoadjuvant nor adjuvant therapy increases survival after biliary tract cancer resection with wide negative margins*. J Gastrointest Surg, 2012. **16**(9): p. 1666-71.
82. Kato, A., H. Shimizu, M. Ohtsuka, H. Yoshidome, H. Yoshitomi, K. Furukawa, D. Takeuchi, T. Takayashiki, F. Kimura, and M. Miyazaki, *Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(1): p. 318-24.
83. Seyama, Y., K. Kubota, K. Sano, T. Noie, T. Takayama, T. Kosuge, and M. Makuuchi, *Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate*. Ann Surg, 2003. **238**(1): p. 73-83.
84. Seehofer, D., C. Kamphues, and P. Neuhaus, [*Resection of Klatskin tumors*]. Chirurg, 2012. **83**(3): p. 221-8.
85. Banales, J.M., V. Cardinale, G. Carpino, M. Marzioni, J.B. Andersen, P. Invernizzi, G.E. Lind, T. Folseraas, S.J. Forbes, L. Fouassier, A. Geier, D.F. Calvisi, J.C. Mertens, M. Trauner, A. Benedetti, L. Maroni, J. Vaquero, R.I. Macias, C. Raggi, M.J. Perugorria, E. Gaudio, K.M. Boberg, J.J. Marin, and D. Alvaro, *Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge*

- and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016. **13**(5): p. 261-80.
86. Xiang, S., W.Y. Lau, and X.-p. Chen, *Hilar cholangiocarcinoma: Controversies on the extent of surgical resection aiming at cure*. International Journal of Colorectal Disease, 2015. **30**(2): p. 159-171.
 87. Matsumoto, N., T. Ebata, Y. Yokoyama, T. Igami, G. Sugawara, Y. Shimoyama, and M. Nagino, *Role of anatomical right hepatic trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma*. Br J Surg, 2014. **101**(3): p. 261-8.
 88. Endo, I., R. Matsuyama, K. Taniguchi, M. Sugita, K. Takeda, K. Tanaka, and H. Shimada, *Right hepatectomy with resection of caudate lobe and extrahepatic bile duct for hilar cholangiocarcinoma*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2012. **19**(3): p. 216-24.
 89. Paik, K.Y., D.W. Choi, J.C. Chung, K.T. Kang, and S.B. Kim, *Improved survival following right trisectionectomy with caudate lobectomy without operative mortality: surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(7): p. 1268-74.
 90. Kondo, S., S. Hirano, Y. Ambo, E. Tanaka, S. Okushiba, T. Morikawa, and H. Katoh, *Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study*. Ann Surg, 2004. **240**(1): p. 95-101.
 91. Jonas, S., F. Krenzien, G. Atanasov, H.M. Hau, M. Gawlitzka, M. Moche, G. Wiltberger, J. Pratschke, and M. Schmelzle, *Hilar en bloc resection for hilar cholangiocarcinoma in patients with limited liver capacities-preserving parts of liver segment 4*. Eur Surg, 2018. **50**(1): p. 22-29.
 92. van Gulik, T.M., A.T. Ruys, O.R. Busch, E.A. Rauws, and D.J. Gouma, *Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough?* Dig Surg, 2011. **28**(2): p. 141-7.
 93. Nagino, M., T. Ebata, Y. Yokoyama, T. Igami, G. Sugawara, Y. Takahashi, and Y. Nimura, *Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections*. Ann Surg, 2013. **258**(1): p. 129-40.
 94. Sano, T., K. Shimada, Y. Sakamoto, J. Yamamoto, S. Yamasaki, and T. Kosuge, *One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality*. Ann Surg, 2006. **244**(2): p. 240-7.
 95. Birth, M. and P. Hildebrand, *Klassifikation und Technik der Leberresektion*, in *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 156-165.
 96. Nagino, M., Y. Nimura, H. Nishio, T. Ebata, T. Igami, M. Matsushita, N. Nishikimi, and Y. Kamei, *Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases*. Ann Surg, 2010. **252**(1): p. 115-23.
 97. Lee, S.G., G.W. Song, S. Hwang, T.Y. Ha, D.B. Moon, D.H. Jung, K.H. Kim, C.S. Ahn, M.H. Kim, S.K. Lee, K.B. Sung, and G.Y. Ko, *Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010. **17**(4): p. 476-89.
 98. Mizuno, T., T. Ebata, and M. Nagino, *Advanced hilar cholangiocarcinoma: An aggressive surgical approach for the treatment of advanced hilar cholangiocarcinoma: Perioperative management, extended procedures, and multidisciplinary approaches*. Surg Oncol, 2019.

99. Kambakamba, P. and M.L. DeOliveira, *Perihilar cholangiocarcinoma: paradigms of surgical management*. Am J Surg, 2014. **208**(4): p. 563-70.
100. Chen, X.P., W.Y. Lau, Z.Y. Huang, Z.W. Zhang, Y.F. Chen, W.G. Zhang, and F.Z. Qiu, *Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma*. Br J Surg, 2009. **96**(10): p. 1167-75.
101. Koerkamp, B.G., J.K. Wiggers, P.J. Allen, M.G. Besselink, L.H. Blumgart, O.R. Busch, R.J. Coelen, M.I. D'Angelica, R.P. DeMatteo, and D.J. Gouma, *Recurrence rate and pattern of perihilar cholangiocarcinoma after curative intent resection*. Journal of the American College of Surgeons, 2015. **221**(6): p. 1041-1049.
102. Lim, J.H., G.H. Choi, S.H. Choi, K.S. Kim, J.S. Choi, and W.J. Lee, *Liver resection for Bismuth type I and Type II hilar cholangiocarcinoma*. World J Surg, 2013. **37**(4): p. 829-37.
103. Cheng, Q.B., B. Yi, J.H. Wang, X.Q. Jiang, X.J. Luo, C. Liu, R.Z. Ran, P.N. Yan, and B.H. Zhang, *Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV*. Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(12): p. 1197-203.
104. Kow, A.W., C.D. Wook, S.C. Song, W.S. Kim, M.J. Kim, H.J. Park, J.S. Heo, and S.H. Choi, *Role of caudate lobectomy in type III A and III B hilar cholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution*. World J Surg, 2012. **36**(5): p. 1112-21.
105. Aoba, T., T. Ebata, Y. Yokoyama, T. Igami, G. Sugawara, Y. Takahashi, Y. Nimura, and M. Nagino, *Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes*. Ann Surg, 2013. **257**(4): p. 718-25.
106. Kitagawa, Y., M. Nagino, J. Kamiya, K. Uesaka, T. Sano, H. Yamamoto, N. Hayakawa, and Y. Nimura, *Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection*. Ann Surg, 2001. **233**(3): p. 385-92.
107. DeOliveira, M.L., S.C. Cunningham, J.L. Cameron, F. Kamangar, J.M. Winter, K.D. Lillemoe, M.A. Choti, C.J. Yeo, and R.D. Schulick, *Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution*. Ann Surg, 2007. **245**(5): p. 755-62.
108. Kang, M.J., J.Y. Jang, J. Chang, Y.C. Shin, D. Lee, H.B. Kim, and S.W. Kim, *Actual Long-Term Survival Outcome of 403 Consecutive Patients with Hilar Cholangiocarcinoma*. World J Surg, 2016. **40**(10): p. 2451-9.
109. Kaneoka, Y., A. Yamaguchi, M. Isogai, and T. Kumada, *Survival benefit of hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma in comparison to hepatectomy or pancreatoduodenectomy*. World J Surg, 2010. **34**(11): p. 2662-70.
110. Dai, W.C., K.S. Chok, T.T. Cheung, A.C. Chan, S.C. Chan, and C.M. Lo, *Hepatopancreatoduodenectomy for advanced hepatobiliary malignancies: a single-center experience*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017. **16**(4): p. 382-386.
111. Wakai, T., Y. Shirai, Y. Tsuchiya, T. Nomura, K. Akazawa, and K. Hatakeyama, *Combined major hepatectomy and pancreaticoduodenectomy for locally advanced biliary carcinoma: long-term results*. World J Surg, 2008. **32**(6): p. 1067-74.
112. Zhou, Y., Z. Zhang, L. Wu, and B. Li, *A systematic review of safety and efficacy of hepatopancreatoduodenectomy for biliary and gallbladder cancers*. HPB (Oxford), 2016. **18**(1): p. 1-6.

113. Groeschl, R.T. and D.M. Nagorney, *Portal vein reconstruction during surgery for cholangiocarcinoma*. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016. **32**(3): p. 216-24.
114. Abbas, S. and C. Sandroussi, *Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2013. **15**(7): p. 492-503.
115. Hemming, A.W., K. Mekeel, A. Khanna, A. Baquerizo, and R.D. Kim, *Portal vein resection in management of hilar cholangiocarcinoma*. *J Am Coll Surg*, 2011. **212**(4): p. 604-13; discussion 613-6.
116. Higuchi, R., T. Yazawa, S. Uemura, W. Izumo, T. Ota, K. Kiyohara, T. Furukawa, H. Egawa, and M. Yamamoto, *Surgical Outcomes for Perihilar Cholangiocarcinoma with Vascular Invasion*. *J Gastrointest Surg*, 2019. **23**(7): p. 1443-1453.
117. Igami, T., H. Nishio, T. Ebata, Y. Yokoyama, G. Sugawara, Y. Nimura, and M. Nagino, *Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010. **17**(4): p. 449-54.
118. Ebata, T., M. Nagino, J. Kamiya, K. Uesaka, T. Nagasaka, and Y. Nimura, *Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases*. *Ann Surg*, 2003. **238**(5): p. 720-7.
119. Schmelzle, M., R. Sucher, D. Seehofer, and J. Pratschke, *Regarding: Impact of portal vein resection on oncologic long-term outcome in patients with hilar cholangiocarcinoma*. *Surgery*, 2016. **159**(3): p. 986-7.
120. Heinrich, S., J. Baumgart, J. Mittler, and H. Lang, *Gefäßrekonstruktionen in der Leberchirurgie*. *Der Chirurg*, 2016. **87**(2): p. pp. 100-107.
121. Bednarsch, J., Z. Czigany, I. Lurje, F. Tacke, P. Strnad, T.F. Ulmer, N.T. Gaisa, P. Bruners, U.P. Neumann, and G. Lurje, *Left- versus right-sided hepatectomy with hilar en-bloc resection in perihilar cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2019.
122. Hoffmann, K., S. Luible, B. Goepfert, K.H. Weiss, U. Hinz, M.W. Buchler, and P. Schemmer, *Impact of portal vein resection on oncologic long-term outcome in patients with hilar cholangiocarcinoma*. *Surgery*, 2015. **158**(5): p. 1252-60.
123. Tamoto, E., S. Hirano, T. Tsuchikawa, E. Tanaka, M. Miyamoto, J. Matsumoto, K. Kato, and T. Shichinohe, *Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford), 2014. **16**(1): p. 56-61.
124. de Jong, M.C., H. Marques, B.M. Clary, T.W. Bauer, J.W. Marsh, D. Ribero, P. Majno, I. Hatzaras, D.M. Walters, A.S. Barbas, R. Mega, R.D. Schulick, M.A. Choti, D.A. Geller, E. Barroso, G. Mentha, L. Capussotti, and T.M. Pawlik, *The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases*. *Cancer*, 2012. **118**(19): p. 4737-47.
125. De Lu, C., J. Huang, S.D. Wu, Y.F. Hua, A.A. Javed, J.Z. Fang, C.N. Wang, and S. Ye, *Total Hilar En Bloc Resection with Left Hemihepatectomy and Caudate Lobectomy: a Novel Approach for Treatment of Left-Sided Perihilar Cholangiocarcinoma (with Video)*. *J Gastrointest Surg*, 2017. **21**(11): p. 1906-1914.
126. Hirano, S., S. Kondo, E. Tanaka, T. Shichinohe, T. Tsuchikawa, and K. Kato, *No-touch resection of hilar malignancies with right hepatectomy and routine portal reconstruction*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009. **16**(4): p. 502-7.
127. Witzigmann, H., M. Wiedmann, C. Wittekind, J. M^ussner, and J. Hauss, *Therapiekonzepte und Ergebnisse bei Klatskin-Tumoren*. *Dtsch Arztebl International*, 2008. **105**(9): p. 156-61.

128. Moris, D., A. Papalampros, M. Vailas, A. Petrou, M. Kontos, and E. Felekouras, *The Hepaticojejunostomy Technique with Intra-Anastomotic Stent in Biliary Diseases and Its Evolution throughout the Years: A Technical Analysis*. *Gastroenterol Res Pract*, 2016. **2016**: p. 3692096.
129. Strucker, B., M. Stockmann, T. Denecke, P. Neuhaus, and D. Seehofer, *Intraoperative placement of external biliary drains for prevention and treatment of bile leaks after extended liver resection without bilioenteric anastomosis*. *World J Surg*, 2013. **37**(11): p. 2629-34.
130. Benson, A.B., M.I. D'Angelica, D. Abott, T.A. Abrams, S.R. Alberts, D.A. Anaya, and R. Anders, *Hepatobiliary Cancers*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2019.
131. Prabhu, R.S. and J. Hwang, *Adjuvant therapy in biliary tract and gall bladder carcinomas: a review*. *J Gastrointest Oncol*, 2017. **8**(2): p. 302-313.
132. Shroff, R.T., E.B. Kennedy, M. Bachini, T. Bekaii-Saab, C. Crane, J. Edeline, A. El-Khoueiry, M. Feng, M.H.G. Katz, J. Primrose, H.P. Soares, J. Valle, and S.K. Maithel, *Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(12): p. 1015-1027.
133. Valle, J.W., I. Borbath, S.A. Khan, F. Huguet, T. Gruenberger, D. Arnold, and E.G. Committee, *Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(suppl 5): p. v28-v37.
134. Horgan, A.M., E. Amir, T. Walter, and J.J. Knox, *Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(16): p. 1934-40.
135. Kim, Y.S., S.Y. Oh, S.I. Go, J.H. Kang, I. Park, H.N. Song, J.H. Ji, I.G. Hwang, and J.S. Jang, *The role of adjuvant therapy after R0 resection for patients with intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017. **79**(1): p. 99-106.
136. Waseem, D. and P. Tushar, *Intrahepatic, Perihilar and Distal Cholangiocarcinoma: Management and Outcomes*. *Ann Hepatol*, 2017. **16**(1): p. 133-139.
137. Primrose, J.N., R.P. Fox, D.H. Palmer, H.Z. Malik, R. Prasad, D. Mirza, A. Anthony, P. Corrie, S. Falk, M. Finch-Jones, H. Wasan, P. Ross, L. Wall, J. Wadsley, J.T.R. Evans, D. Stocken, R. Praseedom, Y.T. Ma, B. Davidson, J.P. Neoptolemos, T. Iveson, J. Raftery, S. Zhu, D. Cunningham, O.J. Garden, C. Stubbs, J.W. Valle, J. Bridgewater, and B.s. group, *Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(5): p. 663-673.
138. *Studiendokument: Adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin verglichen mit Beobachtung nach Resektion mit kurativer Intention von Gallengangskarzinomen und muskelinvasiven Gallenblasenkarzinomen (ACTICCA-1-Studie)*. 2014, Deutsches Register Klinischer Studien: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00006427, zuletzt abgerufen am 14.04.2020
139. Stein, A., D. Arnold, J. Bridgewater, D. Goldstein, L.H. Jensen, H.J. Klumpen, A.W. Lohse, B. Nashan, J. Primrose, S. Schrum, J. Shannon, E. Vettorazzi, and H. Wege, *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) - a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial*. *BMC Cancer*, 2015. **15**: p. 564.

140. Rizvi, S., S.A. Khan, C.L. Hallemeier, R.K. Kelley, and G.J. Gores, *Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies*. Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(2): p. 95-111.
141. Ravaioli, M., G. Ercolani, F. Neri, M. Cescon, G. Stacchini, M. Del Gaudio, A. Cucchetti, and A.D. Pinna, *Liver transplantation for hepatic tumors: a systematic review*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(18): p. 5345-52.
142. Schoning, W., R. Ollinger, M. Schmelzle, and J. Pratschke, [*Frontiers in liver transplantation in indication and techniques*]. Chirurg, 2019. **90**(2): p. 102-109.
143. Bundesärztekammer, *Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation*. Deutsches Ärzteblatt, 2019. **116**(38): p. 1688.
144. *Studiendokument: Machbarkeit und Effektivität einer adjuvanten Gemcitabin Chemotherapie nach Lebertransplantation bei proximalem Gallengangskarzinom*. 2012, Deutsches Register Klinischer Studien: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationIdtrial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00000805, zuletzt abgerufen am 14.04.2020
145. Groot Koerkamp, B. and Y. Fong, *Outcomes in biliary malignancy*. J Surg Oncol, 2014. **110**(5): p. 585-91.
146. Hirano, S., S. Kondo, E. Tanaka, T. Shichinohe, T. Tsuchikawa, K. Kato, J. Matsumoto, and R. Kawasaki, *Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010. **17**(4): p. 455-62.
147. Filmann, N., D. Walter, E. Schadde, C. Bruns, T. Keck, H. Lang, K. Oldhafer, H.J. Schlitt, M.R. Schon, E. Herrmann, W.O. Bechstein, and A.A. Schnitzbauer, *Mortality after liver surgery in Germany*. Br J Surg, 2019. **106**(11): p. 1523-1529.
148. Nagino, M., J. Kamiya, K. Uesaka, T. Sano, H. Yamamoto, N. Hayakawa, M. Kanai, and Y. Nimura, *Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma*. World J Surg, 2001. **25**(10): p. 1277-83.
149. Hasegawa, S., I. Ikai, H. Fujii, E. Hatano, and Y. Shimahara, *Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications*. World J Surg, 2007. **31**(6): p. 1256-63.
150. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
151. Didelez, V., *Prinzipien und Methoden der kausalen Interferenz (Vortrag)*, in *IQWiG im Dialog*. 2019, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Köln.
152. Wu, X.S., P. Dong, J. Gu, M.L. Li, W.G. Wu, J.H. Lu, J.S. Mu, Q.C. Ding, L. Zhang, Q. Ding, H. Weng, and Y.B. Liu, *Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: a meta-analysis of comparative studies*. J Gastrointest Surg, 2013. **17**(6): p. 1107-15.
153. Miyazaki, M., A. Kato, H. Ito, F. Kimura, H. Shimizu, M. Ohtsuka, H. Yoshidome, H. Yoshitomi, K. Furukawa, and S. Nozawa, *Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: does it work or not?* Surgery, 2007. **141**(5): p. 581-8.
154. Dinant, S., M.F. Gerhards, E.A. Rauws, O.R. Busch, D.J. Gouma, and T.M. van Gulik, *Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor)*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(6): p. 872-80.

155. Murakami, Y., Uemura, K., Sudo, T., et al. , *Perineural Invasion in Extrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognostic Impact and Treatment Strategies*. J Gastrointest Surg, 2013.
156. Endo, I., M.G. House, D.S. Klimstra, M. Gonen, M. D'Angelica, R.P. Dematteo, Y. Fong, L.H. Blumgart, and W.R. Jarnagin, *Clinical significance of intraoperative bile duct margin assessment for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(8): p. 2104-12.
157. Abd ElWahab, M., A. El Nakeeb, E. El Hanafy, A.M. Sultan, A. Elghawalby, W. Askr, M. Ali, M. Abd El Gawad, and T. Salah, *Predictors of long term survival after hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: A retrospective study of 5-year survivors*. World J Gastrointest Surg, 2016. **8**(6): p. 436-43.
158. Kondo, N., Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo, Y. Hashimoto, H. Sasaki, and T. Sueda, *Elevated perioperative serum CA 19-9 levels are independent predictors of poor survival in patients with resectable cholangiocarcinoma*. J Surg Oncol, 2014. **110**(4): p. 422-9.
159. Nuzzo, G., F. Giuliani, F. Ardito, I. Giovannini, L. Aldrighetti, G. Belli, F. Bresadola, F. Calise, R. Dalla Valle, D.F. D'Amico, L. Gennari, S.M. Giulini, A. Guglielmi, E. Jovine, R. Pellicci, H. Pernthaler, A.D. Pinna, S. Puleo, G. Torzilli, L. Capussotti, A. Italian Chapter of the International Hepato-Pancreato-Biliary, U. Cillo, G. Ercolani, M. Ferrucci, L. Mastrangelo, N. Portolani, C. Pulitano, D. Ribero, A. Ruzzenente, V. Scuderi, and B. Federico, *Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients*. Arch Surg, 2012. **147**(1): p. 26-34.
160. Wang, Y., H. Yang, C. Shen, and J. Luo, *Surgical procedure and long-term survival of hilar cholangiocarcinoma*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(1): p. 1122-8.
161. Lee, J.H., D.W. Hwang, S.Y. Lee, K.M. Park, and Y.J. Lee, *The proximal margin of resected hilar cholangiocarcinoma: the effect of microscopic positive margin on long-term survival*. Am Surg, 2012. **78**(4): p. 471-7.
162. Hu, H.J., H. Mao, A. Shrestha, Y.Q. Tan, W.J. Ma, Q. Yang, J.K. Wang, N.S. Cheng, and F.Y. Li, *Prognostic factors and long-term outcomes of hilar cholangiocarcinoma: A single-institution experience in China*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(8): p. 2601-10.
163. Shirai, K., T. Ebata, K. Oda, H. Nishio, T. Nagasaka, Y. Nimura, and M. Nagino, *Perineural invasion is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma*. World J Surg, 2008. **32**(11): p. 2395-402.
164. Kim, H.J., C.Y. Kim, Y.H. Hur, Y.S. Koh, J.C. Kim, H.J. Kim, and C.K. Cho, *Prognostic factors for survival after curative resection of distal cholangiocarcinoma: perineural invasion and lymphovascular invasion*. Surg Today, 2014. **44**(10): p. 1879-86.
165. Heise, M., K. Jandt, F. Rauchfuss, and U. Settmacher, *[Management of complications after liver resection]*. Zentralbl Chir, 2010. **135**(2): p. 112-20.
166. Chok, K.S., K.K. Ng, R.T. Poon, C.M. Lo, and S.T. Fan, *Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma*. Br J Surg, 2009. **96**(1): p. 81-7.
167. Rea, D.J., M. Munoz-Juarez, M.B. Farnell, J.H. Donohue, F.G. Que, B. Crownhart, D. Larson, and D.M. Nagorney, *Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 46 patients*. Arch Surg, 2004. **139**(5): p. 514-23; discussion 523-5.

168. Osterhues, H.-H., et al. , *Kommentar zu den Leitlinien zur perioperativen kardiovaskulären Evaluation bei nichtkardialer Chirurgie der ACC/AHA*. Der Kardiologe, 2007(1): p. 18–30.
169. Habler, O., *Intraoperativer Volumenersatz, Transfusion und Behandlung von Gerinnungsstörungen*, in *Die Anästhesiologie*, R. Rossaint, et al., Editor. 2019, Springer-Verlag GmbH Deutschland.
170. Hirano, S., E. Tanaka, T. Shichinohe, O. Suzuki, K. Hazama, H. Kitagami, K. Okamura, T. Yano, and S. Kondo, *Treatment strategy for hilar cholangiocarcinoma, with special reference to the limits of ductal resection in right-sided hepatectomies*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2007. **14**(5): p. 429-33.
171. Nagino, M., *Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon's viewpoint on current topics*. J Gastroenterol, 2012. **47**(11): p. 1165-76.
172. Madariaga, J.R., S. Iwatsuki, S. Todo, R.G. Lee, W. Irish, and T.E. Starzl, *Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases*. Ann Surg, 1998. **227**(1): p. 70-9.
173. Munoz, L., S. Roayaie, D. Maman, T. Fishbein, P. Sheiner, S. Emre, C. Miller, and M.E. Schwartz, *Hilar cholangiocarcinoma involving the portal vein bifurcation: long-term results after resection*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002. **9**(2): p. 237-41.
174. Shimada, H., I. Endo, M. Sugita, H. Masunari, Y. Fujii, K. Tanaka, K. Misuta, H. Sekido, and S. Togo, *Hepatic resection combined with portal vein or hepatic artery reconstruction for advanced carcinoma of the hilar bile duct and gallbladder*. World J Surg, 2003. **27**(10): p. 1137-42.
175. Young, A.L., K.R. Prasad, G.J. Toogood, and J.P. Lodge, *Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in a new era: comparison among leading Eastern and Western centers, Leeds*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010. **17**(4): p. 497-504.
176. Yu, W., M. Shao, Z. Gu, S. Shi, N. Shen, and Y. Zhang, *Effect evaluation of vascular resection for patients with hilar cholangiocarcinoma: original data and meta-analysis*. Hepatogastroenterology, 2014. **61**(130): p. 307-13.
177. Dumitrascu, T., C. Stroescu, V. Brasoveanu, V. Herlea, M. Ionescu, and I. Popescu, *Curative-intent Surgery for Perihilar Cholangiocarcinoma with and without Portal Vein Resection - A Comparative Analysis of Early and Late Outcomes*. Chirurgia (Bucur), 2017. **112**(3): p. 308-319.
178. Jara, M., T. Reese, M. Malinowski, E. Valle, D. Seehofer, G. Puhl, P. Neuhaus, J. Pratschke, and M. Stockmann, *Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAX algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments*. HPB (Oxford), 2015. **17**(7): p. 651-8.
179. Moole, H., M. Bechtold, and S.R. Puli, *Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review*. World J Surg Oncol, 2016. **14**(1): p. 182.
180. Fang, Y., K.S. Gurusamy, Q. Wang, B.R. Davidson, H. Lin, X. Xie, and C. Wang, *Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice*. Br J Surg, 2013. **100**(12): p. 1589-96.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Annika Lena Wolfsberger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der routinemäßigen Pfortaderresektion im Rahmen erweiterter Hemihepatektomien auf das Langzeitüberleben beim perihilären Cholangiokarzinom – eine Propensity-Score-Matching-Analyse“, „The impact of extended hemihepatectomy with routine portal vein resection on long-term survival for hilar 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

LEBENS LAUF

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

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt PD Dr. med. Andreas Andreou und PD Dr. med. Moritz Schmelzle für die Überlassung des Themas, die Einarbeitung in das Themenfeld und die freundliche Betreuung während der ersten Phase meiner Doktorarbeit. Einen herzlichen Dank möchte ich ganz besonders auch PD Dr. med. Christian Benzing aussprechen, der die Betreuung der Arbeit im weiteren Verlauf übernahm und dessen Expertise, Gründlichkeit und zuverlässige Ansprechbarkeit ebenfalls eine große Hilfe und Unterstützung in der Fertigstellung der Promotion waren.

Zudem möchte ich allen danken, die mich mit interessiertem Nachfragen, Anteilnahme in frustrierenden Momenten und aufmunternden Durchhalteparolen unterstützt und motiviert haben: Alina, Anna, Andreas, Anka, Bärbel, Dorothea, Eva R., Eva W., Frieder, Friedemann, Frederike, Hanni, Hans, Hanns, Hanspeter, Heidi K., Heidi R., Heiner, Jan, Jenny, Johanne, Jonas, Jutta, Maike, Marie G., Marie K., Martin, Mattis, Mirjam, Rebecca, Renate, Rolf, Sara, Teresa – und natürlich Kevin.