

Aus der Chirurgischen Klinik
Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Minimal-invasive und konventionelle Leberteilresektion für die
Behandlung des hepatozellulären Karzinoms im Vergleich – Eine
Untersuchung der perioperativen und onkologischen Ergebnisse**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. dent. Christoph Waldbaur

aus Karlsruhe

Datum der Promotion: 4. Juni 2021

Teilergebnisse dieser Promotion wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens in folgender Originalarbeit publiziert:

Andreas Andreou, Benjamin Struecker, Nathanael Raschzok, Felix Krenzien, Philipp Haber, Simon Wabitsch, **Christoph Waldbaur**, Eva-Maria Touet, Anne-Christine Eichelberg, Georgi Atanasov, Matthias Biebl, Marcus Bahra, Robert Öllinger, Moritz Schmelzle, Johann Pratschke,

Minimal-invasive Versus Open Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Postoperative Outcomes and Long-Term Survivals Using Propensity Score Matching Analysis, Surgical Oncology, 2018 Dec; 27(4):751-758¹

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| Zusammenfassung | 6 |
| Abstract | 7 |
| 1. Einleitung | 8 |
| 1.1. Hepatozelluläres Karzinom | 8 |
| 1.1.1 Epidemiologie..... | 8 |
| 1.1.2. Ätiologie und Diagnose | 9 |
| 1.1.3. Diagnostik | 12 |
| 1.1.4. Staging und Therapie | 14 |
| 1.1.4.1 Minimal-invasive Leberteilresektion..... | 17 |
| 1.2 Studienlage | 19 |
| 1.3 Zielsetzung..... | 20 |
| 2. Methodik | 22 |
| 2.1 Studiendesign, Studienzeitraum und Patienten..... | 22 |
| 2.1.1 Einschlusskriterien | 22 |
| 2.1.2 Studienpopulation im Flussdiagramm | 23 |
| 2.1.3 Vorgehensweise..... | 23 |
| 2.2 Datenerfassung..... | 24 |
| 2.2.1 Demografische Daten und Grunderkrankungen und präoperative Einschätzung..... | 24 |
| 2.2.2 Durchführung der Operation..... | 25 |
| 2.2.3 Perioperative und intraoperative Dokumentation | 25 |
| 2.2.4 Histologische Befunde und UICC-Stadium..... | 26 |
| 2.2.5 Postoperatives Management..... | 26 |
| 2.2.6 Überleben..... | 27 |
| 2.3 Datensicherung und Statistik..... | 27 |
| 3. Ergebnisse | 29 |
| 3.1 Basischarakteristika minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion..... | 29 |
| 3.2 Outcomefaktoren minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion | 32 |
| 3.3 Überleben minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion | 33 |
| 3.4 Analyse der Risikofaktoren für postoperative Komplikationen..... | 35 |
| 3.5 Überleben Komplikationen vs. keine Komplikationen..... | 41 |
| 3.6 Basischarakteristika minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion nach paarweiser Zuordnung | 44 |
| 3.7 Outcomefaktoren minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion nach paarweiser Zuordnung | 47 |
| 3.8 Überleben minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion nach paarweiser Zuordnung..... | 48 |
| 3.9 Analyse der Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach paarweiser Zuordnung | 50 |
| 3.10 Überleben Komplikationen vs. keine Komplikationen nach paarweiser Zuordnung | 55 |
| 4. Diskussion | 59 |
| 4.1 Postoperative Morbidität und Mortalität | 60 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2 Onkologische Ergebnisse..... | 64 |
| 4.3 Operationsdauer, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Krankenhausverweildauer | 66 |
| 4.4 Methodenkritik und Limitationen..... | 68 |
| 4.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen | 69 |
| 5. Literaturverzeichnis | 71 |
| 6. Eidesstattliche Versicherung | 85 |
| 7. Lebenslauf | 87 |
| 8. Danksagung | 88 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| AFP | Alpha-Fetoprotein |
| ASA | Risikoeinteilung der American Society of Anesthesiologists |
| ASIR | Age-Standardized Incidence Rate |
| BCLC | Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (Klassifikation) |
| BMI | Body Mass Index |
| CT | Computertomographie |
| EASL | European Association for the Study of the Liver |
| et al. | und andere |
| GoR | Grade of Recommendation |
| HCC | Hepatozelluläres Karzinom |
| KH | Krankenhaus |
| MEDIAN | Median |
| MIL | minimal-invasive Leberteilresektion |
| MW | Mittelwert |
| mg | Milligramm |
| MR | Magnetresonanztomographie |
| OL | offene Leberteilresektion |
| PVE | portal-venöse Embolisation |
| RFA | Radiofrequenzablation |
| STD | Standardabweichung |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| VE | Vorerkrankungen |
| WHO | World Health Organization |

Zusammenfassung

Einleitung: In der kurativen Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) spielt die Leberteilresektion eine entscheidende Rolle. Nach Etablierung der minimal-invasiven Technik für kleinere Leberteilresektionen führten positive Ergebnisse und Fortschritte in der chirurgischen Technik zu einer kontroversen Diskussion in der Literatur und zur schrittweisen Erweiterung der Indikationen für das minimal-invasive Vorgehen. Ziel dieser Studie ist der Vergleich der perioperativen sowie der langfristigen onkologischen Ergebnisse zwischen der offenen (OL) und der minimal-invasiven (MIL) Leberteilresektion zur Behandlung eines HCC.

Methodik: Für diese Untersuchung wurden die klinischen und pathologischen Daten von Patienten, welche im Zeitraum 2005–2017 im Rahmen der kurativen Behandlung eines HCC reseziert wurden, erhoben. Anschließend erfolgte eine Auswertung der perioperativen Ergebnisse mit Identifizierung von Risikofaktoren für die postoperative Morbidität. Weiterhin wurde die langfristige onkologische Prognose untersucht und eine paarweise Zuordnung nach dem Propensity-Score-Verfahren durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 446 Patienten (OL: n = 363 vs. MIL: n = 83) in die Untersuchung eingeschlossen. Nach paarweiser Zuordnung wurden 83 Patienten je Operationsverfahren untersucht. Im 90-Tage-Intervall kam es nach MIL signifikant seltener zu Major-Komplikationen (OL: 31 % vs. MIL: 15 %; p = 0,01) und zu Komplikationen jeglicher Schweregrade (OL: 65 % vs. 35 %; p < 0,001). Die 90-Tage-Mortalität war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Die offene Leberteilresektion mit einer Laparotomie konnte als ein unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen identifiziert werden. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (OL: 2 Tage vs. MIL: 1 Tag; p = 0,026) und die Krankenhausverweildauer (OL: 13 Tage vs. MIL: 9 Tage; p < 0,001) waren nach MIL kürzer, die Operationsdauer länger (OL: 187 min vs. MIL: 257 min; p < 0,001). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OL: 49 % vs. MIL: 52 %; p = 0,187) und das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben (OL: 68 % vs. MIL: 45 %; p = 0,191) waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar.

Schlussfolgerung: Die minimal-invasive Leberteilresektion zur Behandlung eines HCC ist mit positiven perioperativen Ergebnissen assoziiert. Das langfristige onkologische Outcome wird bei Gewährleistung der chirurgischen Radikalität nicht beeinträchtigt. Daher unterstützen diese Ergebnisse den Einsatz der minimal-invasiven Techniken bei Resektion eines HCC.

Abstract

Introduction: Hepatic resection plays a crucial role in the curative treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Since the introduction of minimal-invasive techniques, positive outcomes lead to an incremental extension of its indications. This is an ongoing process and demands continuous reevaluation. The goal of this study was to examine perioperative outcomes and oncologic prognosis of minimal-invasive (MIL) versus open partial hepatectomy (OL) for curative treatment of HCC.

Material: We gathered clinicopathological data from patients who underwent hepatic resection for HCC between 2005 and 2017. The perioperative and long-term oncologic outcomes were examined. The patient database was matched using the Propensity Score Method to further evaluate the results.

Results: We included 446 patient (OL: n=363 vs. MIL: n=83) in our study. After matching, 83 patients per group were analyzed. Patients after MIL had less overall (OL: 65% vs. 35%; $p<0,001$) and major complications (OL: 31% vs. MIL: 15%; $p=0,01$) in a 90-day period after the operation. Postoperative mortality was comparable between the groups. Open hepatectomy was identified as an independent risk factor for postoperative morbidity. Length of stay in the intensive care unit (OL: 2 days vs. MIL: 1 day; $p=0,026$) and overall stay in the hospital (OL: 13 days vs. MIL: 9 days; $p<0,001$) were shorter after MIL. Length of operation was longer for MIL (OL: 187 min vs. MIL: 257 min; $p<0,001$). There was no difference in 5-year overall survival (OL: 49% vs. MIL: 52%; $p=0,187$) and 5-year disease free survival (OL: 68% vs. MIL: 45%; $p=0,191$) between OL and MIL.

Conclusions: MIL for curative treatment of HCC improves perioperative outcomes without sacrificing oncologic prognosis. This confirms recent data and promotes the application of minimal-invasive technique in this setting.

1. Einleitung

1.1. Hepatozelluläres Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Im weltweiten Vergleich stellten im Jahr 2018 primäre Leberkarzinome die sechsthäufigste diagnostizierte Krebserkrankung (4,7 % aller Krebserkrankungen) und die vierthäufigste Krebstodesursache (8,2 % aller durch Karzinome verursachten Tode) dar². Weltweit kam es 2018 zu 841.000 Neuerkrankungen und zu 782.000 durch Leberkarzinome verursachte Todesfälle². Der überwiegende Teil (ca. 75 %–85 %) der Leberkarzinome sind HCCs, gefolgt von cholangiozellulären Karzinomen³.

Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität unter Männern und in Entwicklungs- oder Schwellenländern ist deutlich erhöht². Leberkarzinome sind die fünfhäufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste durch Karzinome verursachte Todesursache von Männern (Frauen: neunthäufigste Krebserkrankung; sechsthäufigste Krebstodesursache)². Am stärksten ist der geschlechterabhängige Unterschied in Ost-Asien (~2,9:1; M:F)⁴. Weltweit beträgt das Geschlechterverhältnis in etwa 2–2,5:1 (M:F)². Dazu tragen unter anderem die wahrscheinlichere Exposition zu Risikofaktoren des HCC sowie endogene Faktoren wie ein höherer *Body Mass Index* von Männern bei^{5,6}. Weiterhin wurde wiederholt ein karzinogener Einfluss von Androgenen sowie die protektive Wirkung von Östrogenen gezeigt⁷⁻⁹. Die Inzidenz des HCC nimmt im Alter zu, wobei die höchste Inzidenz weltweit bei ca. 70 Lebensjahren erreicht wird¹⁰. In Japan, Nordamerika und Europa liegt das mediane Erkrankungsalter oberhalb von 60 Jahren, wohingegen die Diagnose in Afrika und den meisten asiatischen Ländern zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr gestellt wird¹¹.

Hochrisikogebiete sind Ost- und Südostasien sowie Nord- und Westafrika (Age-Standardized Incidence Rate (ASIR) Männer in Ostasien 26,8/100.000 und in Nordafrika 20,8/100.000)^{2,12}. Nordamerika und Westeuropa liegen mit einer Inzidenz von 10,1/100.000 (Männer in Nordamerika) bzw. 8,4/100.000 (Männer in Westeuropa) im Mittelfeld².

Im Laufe der letzten Jahrzehnte ist die Inzidenz für Leberkarzinome in vielen hochentwickelten Ländern wie den USA, Kanada und großen Teilen Europas stark angestiegen (über 100 %iger Anstieg der ASIR)⁴. Eine mögliche Ursache stellt die

gestiegene Infektionsrate mit dem Hepatitis-C-Virus in den 60er- und 70er-Jahren durch intravenösen Drogenabusus¹² und dessen konsekutive Verteilung über Blutprodukte vor Einführung eines geeigneten Screeningtests dar¹³.

Weiterhin verursacht die zunehmende Fettleibigkeit in Westeuropa und Nordamerika eine erhöhte Prävalenz der Steatosis hepatis und damit eines wichtigen Risikofaktors für die Entstehung eines HCC¹⁴. Diese Mechanismen führen voraussichtlich auch in Zukunft zu einem weiteren Anstieg der Inzidenz in Industrieländern wie den USA¹⁵.

Die *Age-Standardized Incidence Rate* für durch HBV-Infektion verursachte HCCs ist im selben Zeitraum gesunken⁴. Die WHO nimmt an, dass Ende des Jahres 2018 weltweit 84 % der Kinder mit drei Dosen Impfstoff gegen das Hepatitis-B-Virus immunisiert wurden. In 97 % der Länder ist die Impfung Teil der Grundimmunisierung¹⁶.

Durch Veränderungen in der Altersstruktur und Zunahme der Bevölkerung kam es insgesamt zu einer Erhöhung der Inzidenz von etwa 75 % für das HCC zwischen 1990 und 2015⁴.

1.1.2. Ätiologie und Diagnose

In der überwiegenden Zahl der Fälle (70–90 %), aber nicht zwangsläufig, entsteht das HCC auf Grundlage einer Leberzirrhose^{5,17}. Diese kann nach einem langjährigen Verlauf einer chronischen Lebererkrankung entstehen und führt zu einem exponentiellen Anstieg des Erkrankungsrisikos für ein HCC¹⁸.

Häufige Ursachen chronischer Lebererkrankungen sind unter anderem Infektionen mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus, chronischer Alkoholabusus, Fettleibigkeit oder die Aufnahme von Aflatoxinen aus der Umwelt¹⁹. Dabei gibt es starke lokale Unterscheidungen in der Prävalenz der zugrunde liegenden Erkrankung⁴.

Weltweit ist Hepatitis B mit ca. 31 % die häufigste Ursache des HCC⁴. Die chronische Hepatitis B ist der häufigste Risikofaktor in Regionen mit hoher Inzidenz des HCC wie Ostasien oder Afrika²⁰. In diesen Gebieten erfolgt die Übertragung des Virus aufgrund des hohen Trägerstatus (3,5 %–7,2 % Seropositivität für HbsAg) häufig vertikal^{10,21}. Im Falle der perinatalen Übertragung sind die Verläufe der Erkrankung in ca. 90 % der Fälle chronisch¹⁰.

In Gebieten mit mittlerer oder niedriger Prävalenz der chronischen Hepatitis B erfolgt die Übertragung häufiger horizontal¹⁰. Typische Riskogruppen sind hier Personen mit intravenösem Drogenabusus, Personen in Gesundheitsberufen oder ehemalige

Empfänger von Bluttransfusionen. Horizontale Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus heilen in 90 % der Fälle spontan aus. In Nordamerika, West- und Nordeuropa sind lediglich 0,3–1,5 % der Bevölkerung chronische Virusträger¹⁰. Dies sind Gebiete mit niedriger Prävalenz²². In westlichen Ländern werden lediglich ca. 20 % der HCCs durch eine Hepatitis-B-Infektion verursacht⁴.

Die Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus ist der wirksamste Schutz vor einer Infektion²¹. Eine frühzeitige, adäquate Immunisierung kann das Risiko für eine perinatale Infektion um 90 % reduzieren²³. Eine Grundimmunisierung Neugeborener ist in 101 Ländern etabliert²⁴. Im Jahr 2018 betrug die HbsAg-Serumprävalenz bei Fünfjährigen in 94 Ländern $\leq 1\%$ ²⁴. Das Ziel der WHO ist die Elimination des Hepatitis-B-Virus bis zum Jahr 2030. Chang et al. konnten 2017 zeigen, dass eine Immunisierung wiederum die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines HCC reduziert. Das relative Risiko für die Entwicklung eines HCC betrug für eine immunisierte Gruppe einer 6- bis 26-jährigen Studienpopulation 0,24²⁵, was eine signifikante Reduzierung des Risikos im Vergleich zur nicht immunisierten Vergleichspopulation darstellte. Im Zeitraum 1995–2015 kam es global zu einer Reduktion der durch Hepatitis-B-Infektionen verursachten HCCs um 18,9 %⁴.

Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines HCC ist bei chronischen Hepatitis-B-Virusträgern ca. 15- bis 20-fach erhöht^{10,26,27}.

Liegt eine Zirrhose auf Grundlage einer HBV-Infektion vor, beträgt das 5-Jahres-Risiko zur Entwicklung eines HCC 10–15 %²⁸. Bei Vorliegen einer Hepatitis-B-Infektion kann unabhängig von der Viruslast eine antivirale Therapie die Inzidenz eines HCC senken²⁹. Hat sich dennoch ein HCC auf Grundlage einer chronischen Hepatitis B entwickelt, kann durch eine antivirale Therapie das Gesamtüberleben während aller Erkrankungsstadien verbessert werden³⁰.

Auch eine chronische Hepatitis-C-Infektion stellt einen Risikofaktor für die Entstehung des HCC dar. Ca. 23 % der weltweiten HCCs werden durch eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus verursacht⁴. Wenn eine Zirrhose auf Grundlage einer Hepatitis-C-Infektion vorliegt, entwickelt sich mit einer jährlichen Rate von 0,5–10 % ein HCC²⁰. Gegenläufig zur Hepatitis-B-Infektion ist eine Hepatitis-C-Infektion insbesondere in entwickelten Ländern der Hauptrisikofaktor².

Die direkt antivirale Therapie hat die Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion in der letzten Dekade maßgeblich verbessert, sodass es sich nun um die einzige chronische Viruserkrankung mit Möglichkeit zur Heilung handelt³¹. Wird eine sogenannte

„sustained virological response“ (SVR) erreicht, ist 12 Wochen nach Therapieende keine Virus-RNA mehr detektierbar. Patienten mit einer SVR haben ein signifikant reduziertes Risiko zur Entwicklung eines HCC im Vergleich zu Patienten ohne SVR³².

Bisher bleibt allerdings die Mehrheit der Patienten mit Hepatitis-Infektion ohne antivirale Therapie³³. Patienten mit SVR und Vorliegen einer Zirrhose haben ein Risiko von 1,0–2,2 % pro Jahr für die Entwicklung eines HCC. Dies ist signifikant mehr als bei Patienten mit SVR und ohne Zirrhose³².

Eine durch Alkohol induzierte Zirrhose ist weltweit der zweithäufigste Risikofaktor für die Entstehung eines HCC^{4,11}. Dabei nimmt das Risiko mit steigendem Alkoholkonsum zu^{34,35}. Der Anteil von Patienten mit Alkoholabusus zum Zeitpunkt der Diagnose ist in Nordamerika und Europa höher als in Asien¹¹. In einer Kohortenstudie aus Großbritannien aus dem Jahr 2017 mit 3017 Patienten zur Quantifizierung der Inzidenz eines HCC in Abhängigkeit der Ätiologie konnte gezeigt werden, dass eine viral induzierte Zirrhose mit einem höheren Risiko für ein HCC einhergeht als eine durch Alkohol verursachte Zirrhose³⁶. Die vorhergesagte 10-Jahres-Inzidenz für ein HCC lag bei chronischem Alkoholabusus bei 1,2 %, bei Vorliegen einer chronischen viralen Hepatitis bei 4 %³⁶. Bei synchronem Vorliegen einer Hepatitis-B- oder -C-Infektion und Alkoholabusus erhöht sich das Risiko um den Faktor 2 und bedingt weiterhin einen früheren Erkrankungsbeginn und ein fortgeschritteneres histologisches Stadium bei Erstdiagnose³⁷⁻⁴⁰.

Es wird angenommen, dass ein maßgeblicher Anteil kryptogener HCCs durch eine nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) verursacht wird⁴¹. Der Anteil der durch diesen Mechanismus verursachten HCCs in der Gesamtbevölkerung ist nicht gut dokumentiert, scheint aber in Nordamerika und Europa (10–12 %) größer zu sein als in Asien (1,6 %)¹¹.

Die Prävalenz der nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) nimmt in westlichen und asiatischen Ländern zu und führt in etwa 10–20 % der Fälle zur Ausbildung einer Zirrhose⁴²⁻⁴⁴. Das Risiko zur Ausbildung eines HCC ist insbesondere nach Ausbildung einer Zirrhose erhöht, wohingegen ohne oder mit geringer Zirrhose auf Grundlage einer NASH ein geringeres Risiko für ein HCC besteht⁴⁵. Eine NASH tritt häufig in Assoziation oder als Konsequenz eines metabolischen Syndroms auf⁴⁶. Ein erhöhter *Body Mass Index* (BMI) (relatives Risiko: 1,4–4,1) und ein Diabetes Mellitus Typ II (relatives Risiko: 1,86) erhöhen unabhängig vom Vorliegen einer NASH das Risiko für ein HCC^{47,48}. Metabolische Faktoren sind aufgrund der rasch zunehmenden Prävalenz⁴⁹ von

zunehmender Bedeutung für die Entstehung von hepatozellulären Karzinomen in Amerika⁵⁰. Der genaue Grad der Auswirkung einer NASH auf die Entstehung eines HCC sowie der Zeitpunkt sind noch unklar⁵¹. Eine systematische Übersichtsarbeit von White et al. aus dem Jahr 2012 fand für Kohorten mit NASH, aber ohne Zirrhose, eine kumulierte HCC-Mortalität von 0–3 % über mehrere Jahrzehnte. Liegt bereits eine Zirrhose vor, betrug die kumulierte HCC-Inzidenz zwischen 2,4 % innerhalb von 7 Jahren und 12,8 % innerhalb von 3 Jahren⁴⁵. Die kumulative Inzidenz für die Entstehung eines HCC ist in einer durch eine NASH induzierte Zirrhose somit geringer als in einer viral verursachten Zirrhose^{50,52}. Aufgrund der zunehmenden Prävalenz der NASH und der Einführung einer flächendeckenden Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus sowie durch die verbesserten Therapieoptionen der manifesten Hepatitis B und C ist zukünftig dennoch mit einer relativen Zunahme der durch NASH verursachten HCCs zu rechnen^{51,53}.

1.1.3. Diagnostik

Neu definierte diagnostische Kriterien⁵⁴ für die Identifizierung eines HCC durch die kontrastmittelverstärkte Sonografie (Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase und spätes Kontrastmittelauswaschen, > 60 s, mittlerer Stärke) führten zu einer Erhöhung des positiven prädiktiven Wertes auf 99 % bei geringer Absenkung der Sensitivität (von 67 % auf 62 %)⁵⁵. Die Sensitivität der kontrastmittelverstärkten Sonografie ist dennoch, insbesondere für kleine Herde, signifikant niedriger als die der MR oder CT⁵⁶⁻⁵⁸. Aus diesem Grund wird die Sonografie nicht als initiales diagnostisches Mittel empfohlen¹². Weiterhin eignen sich die MR oder CT besser zum Staging, zur dreidimensionalen Operationsplanung und zum Austausch von Bildinformationen zwischen den Fachdisziplinen oder verschiedenen behandelnden Institutionen.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016, welche 242 Studien einschloss, wurden die Sensitivität und die positiven prädiktiven Werte verschiedener bildgebender Verfahren zur Diagnose eines HCC untersucht. Für die mehrphasige, kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie und Computertomographie zeigten sich dabei ähnlich hohe Sensitivitäten (CT: 74 % vs. MR: 76 %) und positive prädiktive Werte (CT: 86 % vs. MR: 84 %)⁵⁹. Der Einsatz von Kontrastmitteln ist notwendig, um das typische mehrphasige Verhalten nachzuweisen. Dazu gehört die Kombination der verstärkten

Kontrastmittelanreicherung in der spät-arteriellen Phase, gefolgt von einer Kontrastmittelauswaschung in der portalvenösen Phase⁶⁰. In der Detektion kleiner Herde (< 2 cm) scheint die MR der CT überlegen zu sein, wobei beide Verfahren signifikant schlechter abschneiden als bei der Diagnose von Herden > 2 cm^{58,61}.

Die pathologische Beurteilung, entsprechend den Vorgaben der WHO, ist der Goldstandard zur Diagnose eines HCC⁶². Die Spezifität einer Probebiopsie ist hoch⁶³, während die Sensitivität von der Lokalisation, Differenzierung sowie der Expertise des Untersuchers abhängt (ca. 90 % für alle Läsionen) und für Tumorgrößen < 2 cm abnimmt (ca. 60 %)^{57,64}. Mögliche Risiken einer Probebiopsie sind Blutungen und Stichkanalmetastasen⁶⁵. Aus diesem Grund sollte die Indikation unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen und insbesondere bei Patienten, welche nicht operativ therapierbar sind, zum Einsatz kommen^{65,66}.

Zusammenfassend kann die Diagnose eines HCC unter anderem nicht invasiv gesichert werden. Dies ist durch die hohe Sensitivität der bildgebenden Diagnostik bei Nachweis des typischen Kontrastmittelverhaltens eines HCC in einer zirrhotischen Leber möglich^{59,60}. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn das Kontrastmittelverhalten bei einem Herd > 1 cm nachgewiesen wird. Gelingt dies nicht, kann ein zweites bildgebendes Verfahren angewandt werden. Erfolgt erneut kein Nachweis, wird bei weiterhin bestehendem Verdacht auf ein HCC eine Biopsie empfohlen¹². Generell kann bei unklaren bildgebenden Befunden kleinerer Herde (< 2 cm) aufgrund der sinkenden Sensitivität der CT oder der MR die Indikation zur Biopsie auch großzügiger gestellt werden. Herde < 1 cm sollten engmaschig mittels Sonografie verlaufsbeurteilt und bei zunehmender Größe mittels CT oder MR untersucht werden¹².

Da in frühen Stadien wenige und bei fortgeschrittener Erkrankung lediglich unspezifische Symptome auftreten, kann für Risikogruppen eine effektive Früherkennung etabliert werden⁶⁷. Eine regelmäßige *surveillance* sollte für Patienten eingeführt sein, bei denen die Inzidenz der überwachten Erkrankung deutlich über der der Gesamtbevölkerung liegt und für die adäquate Therapieoptionen vorhanden sind. Für das HCC wird diese Inzidenzrate mit 1,5 % pro Jahr angegeben⁴¹. Zu den Risikogruppen gehören Patienten mit milder oder mittlerer Leberzirrhose (Stadium Child A und B)¹². Für Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose ohne kurative Therapieoptionen wird keine Vorsorge empfohlen. Davon ausgenommen sind Patienten, welche für eine Lebertransplantation in Frage kommen¹². Patienten ohne Zirrhose, aber mit Vorliegen einer NASH, können ebenfalls ein HCC entwickeln⁶⁸. Das Risiko ist jedoch zu gering für

die Etablierung eines generellen regelmäßigen HCC-Screening^{41,69}. In Anbetracht der hohen Prävalenz einer NASH sollten Patienten mit besonderem Risiko identifiziert und gegebenenfalls überwacht werden^{41,70}. Zu diesen Risikofaktoren gehören z. B. ein Diabetes mellitus, hohes Patientenalter oder Alkoholabusus^{71,72}. Klare Empfehlungen sind allerdings noch ausstehend, sodass aktuell Fall-zu-Fall-Entscheidungen über die Aufnahme in ein HCC-Screening bei Vorliegen einer NASH oder Zirrhose notwendig sind^{12,41}.

Für die klinische Überwachung wird eine abdominelle Ultraschalluntersuchung in einem 6-monatigen Intervall empfohlen^{12,73,74}. Die Sonografie hat eine mäßige Sensitivität (63 %) in der Detektion eines frühen Erkrankungsstadiums, allerdings eine Sensitivität von 94 % in der Erkennung hepatozellulärer Karzinome vor Auftreten klinischer Symptome⁷⁵.

Die Ergänzung der Sonografie durch Bestimmung des AFP (Alpha-Fetoprotein) - Wertes erhöht die Sensitivität um lediglich ca. 6–8 %^{76,77}. Die regelmäßige Erhebung ist daher möglich, wird aber aufgrund der geringen Sensitivitätserhöhung bei geringer Spezifität und den damit verbundenen falsch positiven Befunden nicht generell empfohlen¹².

1.1.4. Staging und Therapie

Das HCC wird nach dem TNM-System, üblicherweise unter Angabe des Grading und nach Resektion unter Angabe des Resektionsabstandes klassifiziert⁷⁸. Diese Klassifizierung ist zur Prognosebeurteilung aufgrund nicht eingeschlossener Einflussgrößen allerdings nicht heranziehbar⁷⁹. Zu den Faktoren, die neben dem Tumorstadium Berücksichtigung finden sollten, gehören die Leberfunktion⁸⁰ und der Allgemeinzustand der Patienten^{81,82}. Diese wurden in der Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-(BCLC)-Klassifikation⁸³ implementiert und im klinischen Gebrauch validiert⁸⁴.

Die Therapieempfehlungen für HCCs in der zirrhotischen Leber der European Association for the Study of the Liver (EASL) orientieren sich an der BCLC-Klassifikation¹².

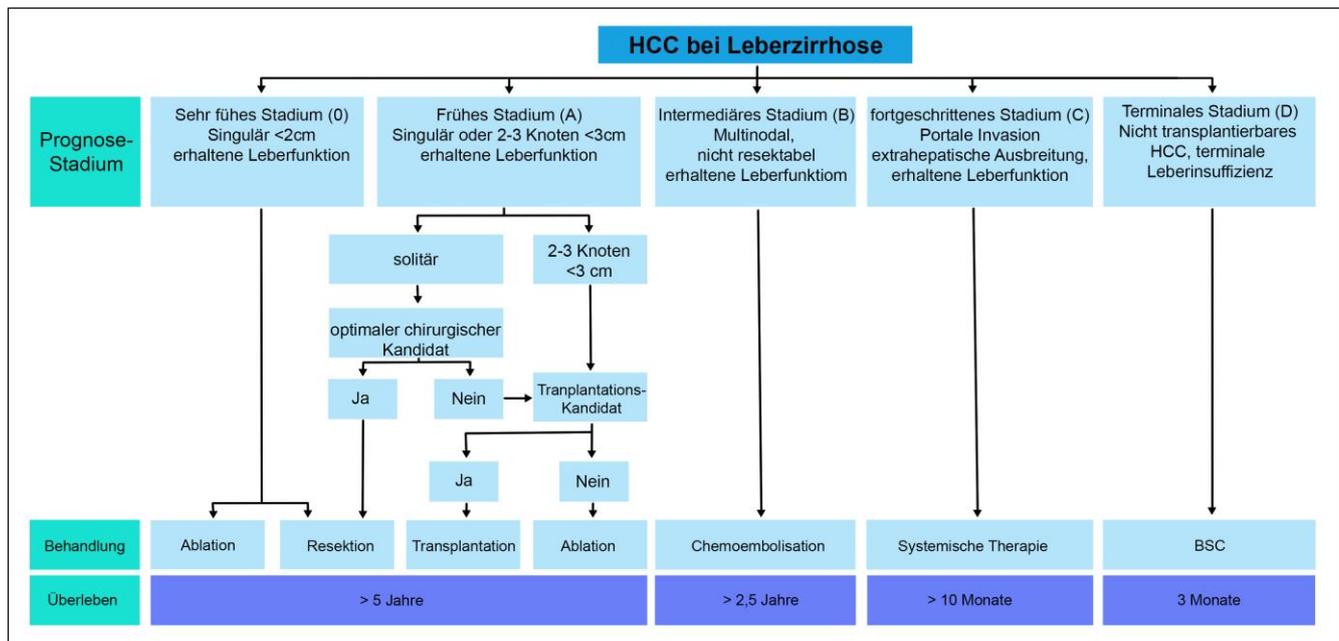


Abbildung 1: Modifiziertes BCLC-Staging-System und Therapieschema (nach EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma¹²)

Patienten mit einem einzelnen Herd < 2 cm werden in Stadium 0 kategorisiert und kommen für eine Resektion in Betracht. Das 5-Jahres-Überleben beträgt in diesen Fällen ca. 80–90 %⁸⁵ und ist damit vergleichbar mit dem Überleben nach Therapie mittels Radiofrequenzablation (RFA)^{86,87}.

Zum Tumorstadium A nach BCLC werden Patienten mit solitären Tumoren oder bis zu 3 Tumoren ≤ 3 cm gezählt. Können eine makrovaskuläre Infiltration und eine extrahepatische Manifestation ausgeschlossen werden, gelten die sogenannten Mailand-Kriterien als erfüllt⁸⁸. Liegen keine Kontraindikationen, wie z. B. ein erhöhtes Operationsrisiko durch Komorbiditäten, vor, kommen diese Patienten für eine Lebertransplantation in Frage^{12,89}. Durch eine Transplantation kann sowohl das HCC als auch die zugrunde liegende Leberzirrhose kurativ behandelt werden. Unter diesen Voraussetzungen sind 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 70 % beobachtet worden⁹⁰. Patienten mit Tumoren innerhalb der Mailand-Kriterien werden bei der Vergabe von Organen priorisiert⁸⁹. Sind die Mailand-Kriterien nicht erfüllt, kann der Versuch eines Downstaging erfolgen⁹¹. Kommt keine Transplantation in Betracht, wird für Patienten im Stadium A eine Resektion empfohlen^{12,92}. Alternativ und insbesondere bei chirurgisch schwer zugänglichen Tumoren kann eine RFA erwogen werden¹². Das Outcome beider Verfahren wurde vielfach verglichen⁹². Das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben ist ähnlich, scheint aber insbesondere für solitäre Tumoren der Größe > 3 cm in der chirurgisch leberteilresezierten Gruppe besser zu sein^{93,94}. Eine aktuelle

Metaanalyse von Tan et al. aus dem Jahr 2019 zeigte für den Vergleich Resektion vs. RFA zur Behandlung eines HCC im Stadium 0 oder A nach BCLC ein besseres 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben, ein besseres rezidivfreies 3-Jahres-Überleben und eine geringe Rezidivrate für resezierte Patienten⁹⁴. Die Kombination verschiedener Verfahren wird in der EASL-Leitlinie nicht berücksichtigt. So könnte die Ergänzung einer RFA mit transarterieller Chemoembolisation oder einem anderen adjuvanten Verfahren das Gesamtüberleben erhöhen^{95,96}. Für höhere Tumorstadien und unter der Voraussetzung, dass kein kuratives Verfahren und keine Möglichkeit zur lokoregionären Tumorkontrolle zur Verfügung steht⁹³, kommen als therapeutische Optionen eine transarterielle Chemoembolisation oder eine systemische Therapie in Betracht¹². Die Erstlinientherapie stellt in diesen Fällen der Thyrosinkinaseinhibitor Sorafenib dar¹². Weiterhin befinden sich Immuntherapeutika aus der Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren sowie die Kombination aus verschiedenen systemischen Therapien in der klinischen Testung⁹⁷.

Eine Leberteilresektion ist, soweit technisch durchführbar, die Therapie der Wahl für HCCs in nicht zirrhotischen Lebern¹². Patienten mit hepatozellulären Karzinomen ohne Zirrhose haben bei Erstdiagnose häufig größere Tumoren als Patienten mit Zirrhose⁹⁸. Ein möglicher Grund ist, dass bei Patienten ohne Zirrhose häufig eine NASH als zugrunde liegende Lebererkrankung vorliegt⁶⁸. Für diese Patienten ist aufgrund der niedrigen Inzidenz eines HCC bei gleichzeitig hoher Prävalenz der NASH in der Gesamtbevölkerung keine generelle Surveillance etabliert^{41,69}. Trotz fortgeschrittenerem Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose ist das Überleben im Vergleich zu HCCs in zirrhotischen Lebern besser⁹⁸.

Der ideale Patient für eine Leberteilresektion bei HCC und zirrhotischer Leber hat einen singulären Tumor, eine erhaltene Leberfunktion, einen portalvenösen Druck ≤ 10 mmHg sowie mehr als 100.000 Thrombozyten pro ml¹². Patienten mit erhöhtem portalvenösen Druck haben ein signifikant schlechteres 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben⁹⁹. Patienten mit einem Tumor ≥ 5 cm oder multiplen Tumoren ≥ 3 cm liegen außerhalb der Mailand-Kriterien, womit die Resektion, abgesehen von der Möglichkeit eines Downstaging, als einzige kurative Therapieoption verbleibt^{88,100,101}. In diesen Fällen ist eine Tumorsektion häufig mit einer signifikanten Reduktion von funktionellem Tumorgewebe verbunden¹⁰². Patienten mit Zirrhose tolerieren dabei weitaus weniger Gewebsverlust als Patienten ohne parenchymale Lebererkrankung^{103,104}.

Die Indikationen für Leberteilresektionen konnten in den letzten Jahren u. a. durch die bessere präoperative Bildgebung¹⁰⁵, Beurteilung der funktionellen Leberfunktion¹⁰⁶ und Etablierung neuer chirurgischer Techniken^{107,108} stets erweitert werden. Die präoperative Leberfunktion ist ein wichtiger Prädiktor für die postoperative Morbidität und Mortalität¹⁰⁹. Diese kann durch nicht invasive Maßnahmen wie den Indocyanin-Grün-Test¹¹⁰, einen leberspezifischen C13-Atemtest¹¹¹ oder mittels transienter Elastographie¹¹² evaluiert werden. Letztere kann, ebenso wie die bildgebende Diagnostik, weiterhin genutzt werden, um die postoperativ verbleibende Leberfunktion zu berechnen^{113,114}. Diese beeinflusst die postoperative Morbidität und Mortalität nach Leberteilresektionen und ist damit insbesondere bei Major-Resektionen wichtig für die Therapieentscheidung^{115,116}.

Nach entsprechend durchgeführter Patientenselektion ist auch eine Resektion von Tumoren > 5 cm¹¹⁷⁻¹¹⁹ und die Durchführung ausgedehnter Resektionen¹²⁰ sicher möglich. Eine eingeschränkte Leberfunktion¹²¹, makrovaskuläre Invasion¹²² oder multilokuläre/bilobäre Tumore^{123,124} sind Risikofaktoren für ein schlechtes onkologisches Outcome, aber keine Kontraindikation für eine Resektion¹²⁵.

Die Indikation sollte präoperativ durch einen hepato-biliären Chirurgen gestellt und in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden¹². Zum Ausschluss extrahepatischer Manifestationen wird ein Thorax-CT empfohlen⁹³. Extrahepatische Metastasen sind mit einem schlechten Gesamtüberleben vergesellschaftet¹²⁶, stellen aber durch multimodale Therapieansätze¹²⁷ oder im Falle eines lokalen Auftretens¹²⁸ keine absolute Kontraindikation für eine Resektion dar¹²⁹. Laborchemisch können durch die Bestimmung des AFP-Wertes Rückschlüsse auf das Therapieansprechen sowie auf die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven gezogen werden¹³⁰⁻¹³³. Die Erhebung wird daher initial bei Diagnose und im Verlauf der Erkrankung empfohlen⁹³.

1.1.4.1 Minimal-invasive Leberteilresektion

Nach Einführung der minimal-invasiven Technik für Cholezystektomien Ende der 80er-Jahre¹³⁴ wurden Anfang der 90er-Jahre erstmals minimal-invasive Leberteilresektionen durchgeführt¹³⁵. Nachdem zunächst vornehmlich benigne Leberläsionen reseziert wurden^{136,137}, erfolgten Mitte der 90er-Jahre erste minimal-invasive Resektionen von hepatozellulären Karzinomen¹³⁸. Seitdem wurde das minimal-invasive Operationsspektrum von links lateralen Segmentektomien¹³⁹ über Hemihepatektomien,

Einzelsegmentektomien¹⁴⁰ bis zu ausgedehnten Resektionen erweitert¹⁴¹. Die wachsende Erfahrung spiegelt sich auch im Ergebnis der ersten internationalen Konsensus-Konferenz in Louisville zum Thema minimal-invasive Leberchirurgie im Jahr 2008 wieder. Darin wird sie als sichere und effektive Operationstechnik beschrieben, wobei die links laterale Segmentektomie die Standardtechnik darstellt und eine Erweiterung des Spektrums erfahrenen Behandlern in spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben sollte¹⁴². Ähnlich fiel das Ergebnis der zweiten Konsensus-Konferenz in Morioka im Jahr 2014 aus¹⁴³. Neben Empfehlungen zur Operationstechnik wurden kleine minimal-invasive Leberresektionen mittlerweile als Standardeingriff definiert, wohingegen ausgedehnte minimal-invasive Resektionen immer noch als innovative Eingriffe in der Sondierungsphase bezeichnet wurden.

Zahlreiche Metaanalysen konnten zeigen, dass das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben nach minimal-invasiver und offen-chirurgischer Leberteilektomie bei hepatozellulärem Karzinom vergleichbar ist¹⁴⁴⁻¹⁵³.

Auch schwer zugängliche Segmente (VII, VIII, IVa und I) können sicher und mit einer ähnlichen Aufenthaltsdauer, Komplikationsrate und onkologischem Outcome reseziert werden wie anterolaterale Segmente (II, III, IVb, V und VI)¹⁵⁴⁻¹⁵⁹. Allerdings gibt es Anhaltspunkte für eine längere Operationsdauer, eine höhere Konversionsrate und knappere Resektionsabstände bei der minimal-invasiven Resektion der posterosuperioren Segmente¹⁵⁴. Ohne Beachtung der Lokalisation des Tumors fand der überwiegende Teil der Metaanalysen eine vergleichbare Operationsdauer der beiden Operationsverfahren^{144,145,147,148,151,152}. Wang et al. fanden 2019 in einer Metaanalyse eine signifikant erhöhte Eingriffsdauer der minimal-invasiven Leberteilektomien¹⁵³. Weiterhin wurden positive Erfahrungen bei der Resektion von hepatozellulären Karzinomen > 5 cm gemacht^{160,161}.

Minimal-invasive Leberteilektomien führen zu selteneren postoperativen Komplikationen^{144,145,148,153,162} und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt^{144,145,148,151-153,162}. Für kleinere Resektionen ist der minimal-invasive Zugang der einzige unabhängige Faktor zur Reduktion von postoperativen Komplikationen¹⁶³. Im Rahmen von minimal-invasiven Leberteilektomien kommt es zu geringerem intraoperativem Blutverlust und folglich seltenerem Transfusionsbedarf^{144,145,148,151-153,162}.

Die Indikation zur minimal-invasiven Resektion bei Vorliegen einer Zirrhose sollte aber aufgrund der eingeschränkten intraoperativen Übersicht und der geringeren funktionellen Reserve insbesondere bei fortgeschrittener Zirrhose sorgfältig gestellt

werden¹⁶⁴. Eine aktuelle Metaanalyse von Xing et al. aus dem Jahr 2020 zeigt, dass für entsprechend selektierte Patienten auch bei Vorliegen einer Zirrhose die genannten Vorteile der Laparoskopie, wie geringerer intraoperativer Blutverlust, geringere postoperative Komplikationen und kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer, gelten. Bei der Analyse der Operationszeit und des Gesamtüberlebens zeigte sich kein Unterschied im Vergleich zur offen-chirurgischen Resektion^{150,165}.

Auch ausgedehnte minimal-invasive Leberteilresektionen wurden in aktuellen Metaanalysen offen-chirurgischen Resektionen gegenübergestellt. Die minimal-invasiven Eingriffe dauerten dabei länger. Intraoperativ kam es allerdings zu weniger Blutverlust. Postoperativ wurden nach minimal-invasiven Resektionen weniger Komplikationen und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt festgestellt^{153,166}. Alle Metaanalysen stützen sich dabei auf nicht randomisierte Studien.

Häufige postoperative Komplikationen sind Wundinfektionen, Gallengangsfisteln, Leberfunktionsstörungen, Nachblutungen, Pneumonien und Aszites¹⁶⁶, wobei diese bei beiden Operationsverfahren ähnlich verteilt sind¹⁶⁷. Die Inzidenz von postoperativen Komplikationen variiert je nach gewähltem Patientenkollektiv stark¹⁶⁶. In einer nach der Propensity-Score-Methode durchgeführten Analyse von Sposito et al. aus dem Jahr 2016 wurde die Inzidenz von postoperativen Komplikationen nach laparoskopischer Resektion mit 19 % angegeben. Dies war signifikant seltener als nach offen-chirurgischer Resektion (49 %). Der einzige unabhängige Risikofaktor für die Entwicklung von klinisch relevanten Komplikationen (Clavien-Dindo ≥ 2) war in dieser Untersuchung die offene Resektion¹⁶³.

1.2 Studienlage

Die Erfahrungen aus der gewachsenen Anzahl laparoskopisch durchgeführter Leberteilresektionen und publizierten Studien wurden in der dritten Konsensus-Konferenz im Jahr 2017 in Southampton zusammengefasst und als Leitlinien formuliert¹⁶⁸.

Die bisherige Evidenz beruht maßgeblich auf retrospektiven Datenanalysen und wurde in der zweiten Konsensus-Konferenz insgesamt als „schwach“ bewertet¹⁴³. Insbesondere das Fehlen von Level-I-Evidenz wird dabei bemängelt¹⁶². Randomisierte kontrollierte Studien sind das Mittel der Wahl, um die Effektivität einer Therapie zu

evaluieren¹⁶⁹, sind allerdings häufig eingeschränkt umsetzbar, unethisch¹⁷⁰ oder aufgrund der fehlenden externen Validität nur eingeschränkt zu verallgemeinern^{171,172}.

Randomisiert kontrollierte Studien zum Vergleich der minimal-invasiven und offenen chirurgischen Resektion bei HCC wurden bisher nicht durchgeführt.

Die Propensity-Score-Methode stellt eine Möglichkeit dar, in nicht randomisierten Studien Charakteristika von RCTs zu simulieren und den Einfluss des Selektions-Bias und der ungleichmäßigen Verteilung von bekannten und unbekanntem Störgrößen zu reduzieren¹⁷³.

Mittels paarweiser Zuordnung nach Störgrößen adjustierte Studiendesigns stellen in aktuellen Metaanalysen etwa die Hälfte der eingeschlossenen Studiendesigns dar^{162,166}. In der bisher einzigen Metaanalyse zum Vergleich minimal-invasiver und offener chirurgischer Leberteilresektion bei HCC mittels gepaarter Analyse aus dem Jahr 2017 wurden 20 qualitativ hochwertige Studien eingeschlossen¹⁷⁴. Davon wurde bei 10 Studien die Propensity-Score-Methode angewandt und insgesamt 830 Patienten wurden eingeschlossen.

1.3 Zielsetzung

Die aktuelle Konsensus-Konferenz konstatiert, dass die minimal-invasive Leberteilresektion in der Hand eines erfahrenen Chirurgen in einem Zentrum mit hoher Expertise eine sichere Operationstechnik darstellt¹⁶⁸.

Ein entscheidendes Kriterium stellt die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität dar. Die bisherige Studienlage deutet darauf hin, dass der minimal-invasive Zugang auch bei technisch anspruchsvollen Resektionen in einem sorgfältig selektierten Patientenkollektiv der konventionellen Chirurgie ebenbürtig oder überlegen ist^{150,153,158,162,165,166,174}.

Ein Vorteil der minimal-invasiven Technik kann dabei der geringere intraoperative Blutverlust, geringere postoperative Schmerzen, die kürzere Krankenhausverweildauer und eine geringere postoperative Morbidität sein^{162,165,166}. Auch die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate ist sowohl bei kleinen als auch bei ausgedehnten Leberteilresektionen zur Behandlung eines HCC mit der konventionellen Chirurgie vergleichbar^{30,150,153,158,162,165,166,174}. Da das HCC häufig in einer Zirrhose^{2,12} mit entsprechendem Risikoprofil auftritt, sind die Ergebnisse von Studien, welche

Leberteilresektionen aufgrund anderer Entitäten beschreiben, eingeschränkt übertragbar.

Die bisher erhobene Evidenz beruht im Wesentlichen auf retrospektiven Fall-Kontroll-Studien^{162,168}. Mithilfe gepaarter Studiendesigns können Eigenschaften einer prospektiven Studie simuliert und Störfaktoren minimiert werden¹⁷³.

Ziel dieser Untersuchung ist es daher, in einem großen Patientenkollektiv die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität sowie die langfristigen onkologischen Ergebnisse im Vergleich von minimal-invasiver und offen-chirurgischer Leberteilresektion bei hepatozellulärem Karzinom zu untersuchen. Um Schwächen im Studiendesign zu minimieren, sollen die Ergebnisse durch die Propensity-Score-Methode validiert werden.

2. Methodik

2.1 Studiendesign, Studienzeitraum und Patienten

Die Datenerhebung im Rahmen dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurde an der Chirurgischen Klinik Campus Charité Mitte / Campus Virchow-Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Hierfür wurden die dokumentierten Behandlungsdaten der eingeschlossenen Patienten entsprechend einem nach den Zielen der Studie entworfenen Studienprotokoll eingesehen und ausgewertet. Die Daten waren zu unterschiedlichen Teilen digital und in Papierform archiviert. Es wurden Patienten berücksichtigt, bei welchen im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2017 im oben genannten Zentrum eine Leberteilresektion im Rahmen der kurativen Behandlung eines HCC durchgeführt wurde. Bei Überprüfung der Einschlusskriterien wurde chronologisch vorgegangen. Insgesamt konnten dabei 446 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Davon entfielen 363 auf ein offen-chirurgisches Operationsverfahren und 83 Patienten auf ein minimal-invasives Operationsverfahren. Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte die Genehmigung zur Durchführung der Untersuchung durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Antragsnummer lautet EA2/006/16.

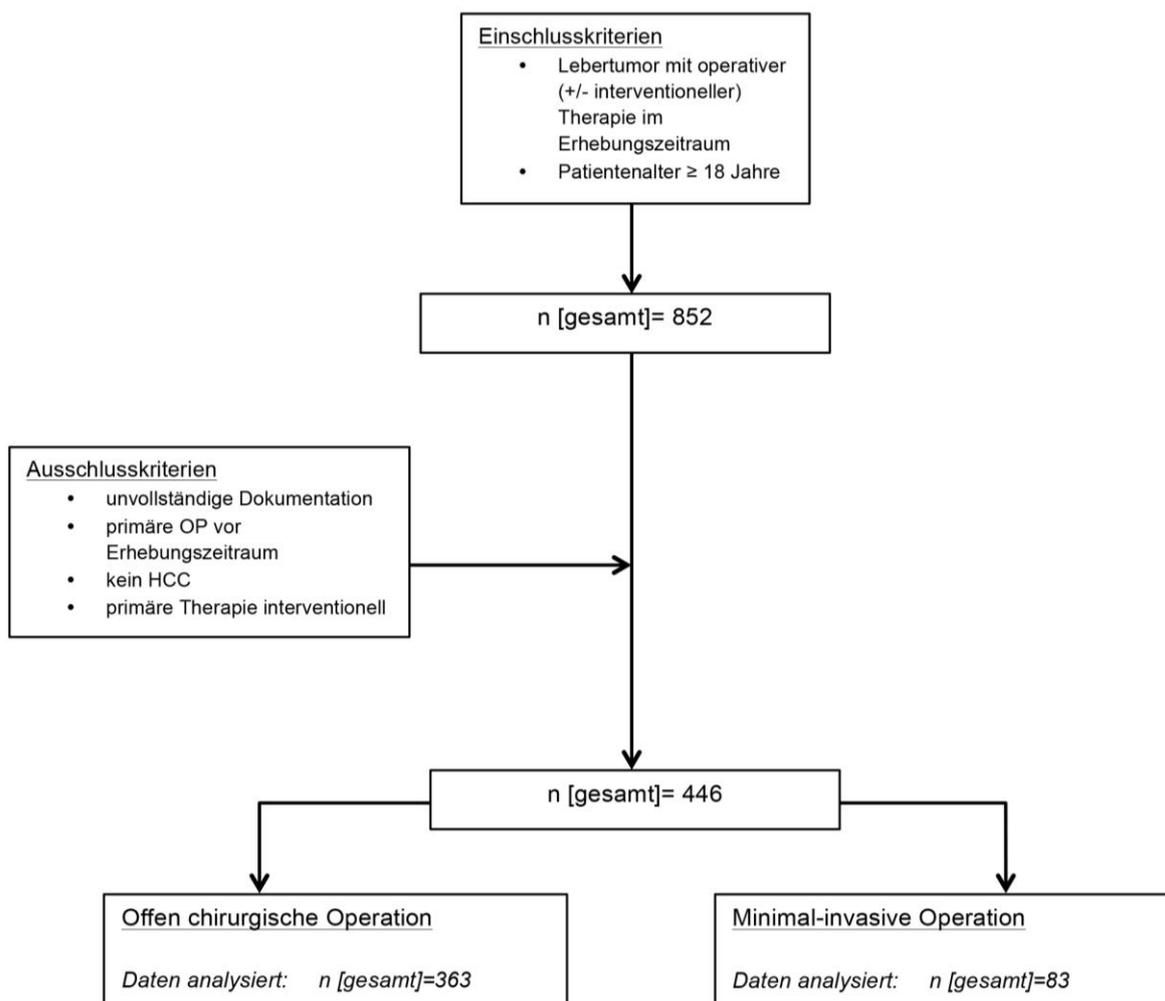
2.1.1 Einschlusskriterien

- Durchführung einer Leberteilresektion in kurativer Intention bei hepatozellulärem Karzinom im Zeitraum 01.01.2005 – 31.12.2017
- Vollständige prä- und postoperative Dokumentation

Die primäre Operation muss im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2017 stattgefunden haben. Patienten, welche vor 2005 leberteilreseziert wurden und anschließend im Erhebungszeitraum aufgrund eines Rezidivs o. Ä. erneut operiert wurden, wurden nicht eingeschlossen. Interventionelle Verfahren wurden miterfasst, falls sie additiv zur operativen Therapie angewendet wurden. Falls sie die alleinige Therapie darstellten, wurden die Patienten nicht in die Auswertung mit eingeschlossen. Ein weiterer häufiger Ausschlussgrund war der fehlende Nachweis eines hepatozellulären Karzinoms in der histologischen Untersuchung. Dabei wurden

beispielsweise cholangiozelluläre Karzinome oder Adenome nachgewiesen. Patienten, bei denen aufgrund eines HCC eine Lebertransplantation durchgeführt wurde, wurden nicht eingeschlossen.

2.1.2 Studienpopulation im Flussdiagramm



2.1.3 Vorgehensweise

Zunächst wurde eine Liste mit Patienten erstellt, welche in der Chirurgischen Klinik Campus Charité Mitte / Campus Virchow-Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Therapie eines HCC in Behandlung waren. Dabei wurde zunächst nicht berücksichtigt, wann die primäre Operation stattgefunden hat, ob es sich um einen Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom handelte oder bereits eine

histologische Sicherung stattgefunden hat. Weiterhin waren Patienten eingeschlossen, welche primär interventionell oder durch eine Lebertransplantation therapiert wurden oder bei welchen im Verlauf aufgrund einer fortgeschrittenen Erkrankung keine Resektion durchgeführt wurde. Nach konsekutiver Sichtung konnten 448 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen werden. Zur Erfassung der erforderlichen Daten wurde zunächst die digitalisierte Dokumentation im Krankenhaus-Informationssystem gesichtet. Dafür wurden neben den Arztbriefen insbesondere die histologischen, radiologischen und mikrobiologischen/laborchemischen Befunde sowie die OP-Protokolle und Berichte eingesehen. Fehlende Parameter konnten anschließend durch Einsicht in die archivierte Patientenakte ergänzt werden. Dazu gehörten perioperative, häufig ausschließlich in Papierform dokumentierte Daten wie z. B. Transfusionsprotokolle.

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Demografische Daten und Grunderkrankungen und präoperative Einschätzung

Im Rahmen der Erhebung der Basischarakteristika wurden die demografischen Daten der Patienten erfasst und statistisch ausgewertet. Weiterhin wurde kategorisiert, ob die Patienten kardiovaskulär, pulmonal oder renal vorerkrankt waren. An hepatischen Risikofaktoren oder zugrunde liegender Ätiologie für ein hepatozelluläres Karzinom wurden folgende Gruppen gebildet: C2-Abusus; Hepatitis B; Hepatitis C; andere Pathologien. Zu häufigen anderen Pathologien wurden u. a. eine Kombination aus den genannten Riskofaktoren oder eine Autoimmunhepatitis sowie nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) gezählt. Präoperativ wurden aus vorhandenen Unterlagen und anamnestisch die medizinische Vorgeschichte der Patienten erfasst und klinische und laborchemische Befunde erhoben. Weiterhin wurde eine dreidimensionale, mehrphasig kontrastmittelverstärkte Bildgebung durchgeführt, um die Lokalisation und Größe des Tumors und das voraussichtlich funktionell verbleibende Lebergewebe nach geplanter Resektion zu beurteilen. Es wurden Zeichen einer Zirrhose befundet und die Invasion von Nachbarstrukturen wie Blutgefäßen beurteilt, um die Operationsfähigkeit zu eruieren¹⁷⁵. Anschließend wurden alle Patienten im interdisziplinären hepato-

pankreatobiliären Tumorboard vorgestellt, um eine Konsensentscheidung bezüglich der zu empfehlenden Therapie zu treffen.

2.2.2 Durchführung der Operation

Der minimal-invasive Zugang wurde als rein minimal-invasive Multi-Port- oder Single-Inzision-Laparoskopie oder als Hybridoperation mittels zwei oder drei Ports und eines supraumbilikalischen Handports durchgeführt. Letzterer Zugang wurde bevorzugt bei ausgedehnten Resektionen der linken oder rechten Leber angewandt.

Die Multi-Port-Laparoskopie kann mit ansprechendem kosmetischem Ergebnis bei einer großen Variabilität von Resektionen angewandt werden. Das Resektat wurde über einen zusätzlichen Pfannenstilschnitt im Plastikbeutel geborgen.

Die Single-Inzision-Laparoskopie wurde bevorzugt für links laterale Leberteileresektionen und Wedge-Resektionen verwendet. Dabei wurde eine umbilikale Inzision durchgeführt und ein GelPort (Applied medical, Rancho Santa Margarita, California, USA) eingebracht und auch zur Bergung des Resektats verwendet.

Nach Durchführung des operativen Zugangs wurde in allen Fällen zunächst das Abdomen inspiziert, um eine extrahepatische Tumormanifestation oder nicht resektablen Tumorprogress auszuschließen. Die anschließende und ggf. im Verlauf wiederholte intraoperative Ultraschallanwendung diente weiterhin zur genauen Lokalisation des Karzinoms und der umgebenden Strukturen.

Die Schnittführung für den offen-chirurgischen Zugang wurde entsprechend dem modifizierten Makuuchi-Zugang durchgeführt¹⁷⁶.

2.2.3 Perioperative und intraoperative Dokumentation

Die Operationsdauer wurde in Minuten erfasst und als Median angegeben. Weiterhin wurde dokumentiert, ob es sich um eine anatomische Resektion, d. h. um eine Resektion, welche sich an den anatomischen Segmentgrenzen orientiert, gehandelt hat. Wenn drei oder mehr Segmente entsprechend der Couinaud-Klassifikation reseziert wurden, wurde die Resektion als Major-Resektion kategorisiert^{177,178}. Das inkludiert auch rechte oder linke Hemihepatektomie sowie erweiterte Resektionen wie eine erweiterte Hemihepatektomie. Anhand des Narkoseprotokolls sowie der

Transfusionsprotokolle wurde der prozentuale Anteil von Patienten mit intraoperativer Gabe von Erythrozytenkonzentraten erfasst.

2.2.4 Histologische Befunde und UICC-Stadium

Es wurde Einsicht in die postoperativen histopathologischen Befunde genommen. Empfehlungen für die histopathologische Auswertung sind in der S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie des HCC beschrieben⁹³. Aus den dokumentierten Befunden wurde die Anzahl der intrahepatischen Tumoren bestimmt und die Patienten für die statistische Auswertung entsprechend der BCLC-Klassifikation⁸³ in Gruppen mit ≤ 3 und > 3 Tumoren unterteilt. Weiterhin wurde der größte Durchmesser der intrahepatischen Tumoren erfasst. Es wurden Gruppen mit Tumoren ≤ 30 mm und > 30 mm gebildet. Entsprechend der TNM-Klassifikation wurden weiterhin der Lymphknotenstatus sowie eine Metastasierung, welche histologisch oder radiologisch festgestellt wurde, berücksichtigt. Das Tumorstadium wurde nach dem Klassifikationssystem der AJCC UICC-7 angegeben¹⁷⁹. Zur vollständigen histologischen Aufarbeitung gehört darüber hinaus die Erfassung der vaskulären Invasion sowie des Grading. Die vaskuläre Invasion wurde nach mikro- sowie makrovaskulärer Invasion unterteilt. Das Grading wurde entsprechend der Klassifikation nach Edmondson und Steiner¹⁸⁰ erfasst und ausgewertet. Im tumorfreien Lebergewebe wurde der Grad der Fibrose/Zirrhose nach der Klassifikation von Desmet und Scheuer bewertet¹⁸¹. Der Grad der Steatosis wurde im histologischen Befund prozentual angegeben und für die statistische Auswertung kategorisiert (0 %: keine; < 33 %: gering; ≥ 33 und ≤ 66 %: mittel; > 66 %: stark)¹⁸². Weiterhin wurde das Vorhandensein nekrotischer Tumoranteile erfasst und ausgewertet. Teil der histopathologischen Beurteilung ist die Angabe des minimalen Abstandes des Tumors zum Resektatrand. Eine R0-Resektion lag vor, wenn keine Tumorzellen am Resektionsrand nachweisbar waren¹⁸³.

2.2.5 Postoperatives Management

Postoperativ wurden die Patienten auf einer chirurgischen Intensivstation überwacht. Die Dauer wurde in Tagen dokumentiert und als Median ausgewertet. Komplikationen, welche in unmittel- oder mittelbarem Zusammenhang zur durchgeführten Operation standen, wurden in einem Zeitfenster von 90 Tagen postoperativ erfasst. Diese wurden

nach der Clavien-Dindo-Einteilung für chirurgische Komplikationen klassifiziert¹⁸⁴. Dazu gehörten insbesondere postoperative Nachblutungen, Gallenleckagen, intraabdominelle Infektionen, Wundinfektionen, Pneumonien und Leberversagen¹⁸⁵. Komplikationen mit Grad 3 und höher nach Clavien-Dindo wurden als Major-Komplikation gewertet¹⁸⁶. Das Auftreten einer Leberinsuffizienz oder einer Gallenleckage wurde nach Durchsicht der postoperativen Dokumentation getrennt erfasst und ausgewertet. Weiterhin wurde Grad 5 nach Clavien-Dindo, d. h. der Tod des Patienten, welcher in Zusammenhang zur durchgeführten Operation stand, als 90-Tage-Mortalität angegeben.

Nach Durchführung der operativen Therapie wurden die Patienten erneut im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt und eine gemeinsame Empfehlung wurde entsprechend der nationalen Leitlinien zur weiteren Behandlung und Nachkontrolle gegeben.

2.2.6 Überleben

Die Zeitdauer des Überlebens der Patienten wurde vom Zeitpunkt der Operation bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt bzw. zum Tod der Patienten in Monaten erfasst und als „overall survival“ bezeichnet. Der letzte Untersuchungszeitpunkt wurde aus unterschiedlichen Quellen bezogen. Dazu gehörten regelmäßige klinische oder radiologische Tumornachsorgen in der Charite – Universitätsmedizin Berlin oder ein Vermerk in der national geführten Tumordatenbank. Weiterhin wurde ausgewertet, ob ein Rezidiv des primär behandelten Karzinoms auftrat. Die Zeitspanne ab der initialen Operation bis zur Diagnose des Rezidivs oder bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt wurde als „rezidivfreies Überleben“ bezeichnet und in Monaten angegeben und ausgewertet. Für die Auswertung des rezidivfreien Überlebens wurde das Patientenkollektiv um die im 90-Tage-Zeitraum verstorbenen Patienten bereinigt.

2.3 Datensicherung und Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics (Version 20 SPSS Inc. 1998-2011, Chicago, Illinois 60606, USA) verwendet. Metrische Daten wurden zunächst auf ihre Normalverteilung hin überprüft. Da keine der untersuchten Grundgesamtheiten normalverteilt waren, wurden Unterschiede in der Zugehörigkeit zweier Gruppen zu einer Grundgesamtheit mit dem Mann-Whitney-U-Test für

unverbundene Stichproben untersucht. Um zwei oder mehrere Gruppen, deren Daten nominal skaliert waren, auf signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung hin zu testen, wurde der χ^2 -Test nach Pearson verwendet. Falls Felder in der Kontingenztafel eine erwartete Häufigkeit < 5 hatten, wurde die Überprüfung mit dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Wenn sich bei der Untersuchung mehrerer Gruppen mit metrischem oder nominalem Skalenniveau ein globaler signifikanter Unterschied herausstellte, wurden die einzelnen Gruppen gegeneinander verglichen und die p-Werte zur Vermeidung der Alphafehlerkumulierung mit der Bonferroni-Prozedur korrigiert.

Zur Identifizierung von unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen wurde der Untersuchung der Grundgesamtheit nach der oben beschriebenen Vorgehensweise, eine multiple logistische Regressionsanalyse (in den Tabellen als multivariat bezeichnet) angeschlossen. Darin wurden Variablen eingeschlossen, welche im vorangegangenen Test einen p-Wert $< 0,05$ zeigten. Zur Interpretation des Zusammenhangs wurden die Odds-Ratio sowie das Konfidenzintervall für die unabhängigen Variablen angegeben.

Um der Stichprobenverzerrung durch fehlende Randomisierung der retrospektiven Analyse zu begegnen, wurde eine paarweise Zuordnung mittels Propensity-Score-Methode durchgeführt. Dies ist eine probate Methode, um die mangelnde interne Validität durch systematische Unterscheidung von Patientenmerkmalen zu berücksichtigen¹⁸⁷. Dazu wurde zunächst eine 1:1-Zuordnung mittels Propensity-Score-Methode durchgeführt. Das heißt, zu jedem Patienten einer Operationsgruppe wurde ein passender Patient der Vergleichsgruppe mit einer Toleranz von 0,1 gematched. Als unabhängige Variablen des Paarungs-Modells wurden das Patientenalter, das Geschlecht, die ASA-Klassifikation, das Resektionsausmaß, das Vorliegen einer Fibrose/Zirrhose, das Vorliegen einer Steatosis, das Vorliegen multipler Läsionen und die Größe des HCC definiert. Diese Merkmale haben Einfluss auf den späteren Therapieerfolg und nicht auf die Therapieselektion, sodass die Wahrscheinlichkeit für ein weiteres Bias reduziert werden kann¹⁸⁸.

Die Berechnung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Anschließend wurden die Gruppen mittels Log-Rank-Test auf Unterschiede hin untersucht. Es wurde ein einheitliches Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion

Die Basischarakteristika des Patientenkollektivs wurden nach offen-chirurgischer und minimal-invasiver Operationstechnik unterteilt und statistisch untersucht (Tabelle 1). Die Gesamtheit des Kollektivs wurde zur besseren Übersicht ebenso dargestellt. Insgesamt wurden 448 Patienten, welche im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2017 operiert wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, eingeschlossen.

Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Geschlechter, des Alters und des *Body Mass Index*. Auch bezüglich der ASA-Klassifikation sind die beiden Gruppen vergleichbar. Am häufigsten wurden jeweils Patienten mit ASA-Klasse 3 operiert (offene Leberteilresektion (OL): 57 %; minimal-invasive Leberteilresektion (MIL): 53 %).

Beim Vergleich der Komorbiditäten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer renalen Vorerkrankung. Diese liegen bei Patienten, welche offen-chirurgisch operiert wurden, häufiger vor als bei Patienten, die laparoskopisch versorgt wurden (OL: 16 % vs. MIL: 4 %; $p = 0,004$). Bezüglich kardiovaskulären und pulmonalen Vorerkrankungen bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen.

In der Untersuchung des Substanzabusus lag bei 16 % der laparoskopisch operierten Patienten ein Nikotinabusus vor, während dies bei den offen-chirurgisch operierten Patienten bei 26 % und damit signifikant häufiger angegeben wurde ($p = 0,044$). In beiden Gruppen war eine Hepatitis C die häufigste infektiöse Genese des HCC. Alkoholabusus wurde in beiden Gruppen bei ca. 25 % der Patienten festgestellt.

In der histologischen Untersuchung des entnommenen Gewebes zeigte sich, dass offen-chirurgisch signifikant häufiger Tumoren mit einer Größe $> 30\text{mm}$ reseziert wurden als mit der minimal-invasiven Technik (OL: 82 % vs. MIL: 52 %, $p < 0,001$). Multiple Läsionen lagen zu 30 % (offene Leberteilresektion) bzw. zu 25 % (minimal-invasive Leberteilresektion) vor. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Auch der Anteil von Major-Resektionen war offen-chirurgisch signifikant höher (OL: 57 % vs. MIL: 16 %, $p < 0,001$). Anatomische und nicht anatomische Resektionen wurden in beiden Gruppen vergleichbar häufig durchgeführt.

Ebenso ließ sich signifikant häufiger eine mikrovaskuläre Invasion nach einer offen-chirurgischen Resektion nachweisen (OL: 28 % vs. MIL: 16 %, $p = 0,022$). Bezüglich der makrovaskulären Invasion bestanden keine statistisch relevanten Unterschiede.

Im globalen Vergleich unterscheiden sich beide Gruppen im Grad der vorliegenden Fibrose und/oder Zirrhose ($p < 0,001$). Nach spaltenweisem Vergleich und Bonferroni-Korrektur zeigte sich, dass eine manifeste Zirrhose bei 55 % der laparoskopisch operierten Patienten und damit signifikant häufiger als in der Vergleichsgruppe (28 %) vorlag. Eine geringgradige Fibrose wurde in der offen-chirurgischen Gruppe signifikant häufiger nachgewiesen (OL: 22 %; MH: 8 %). In den übrigen Kategorien fand sich kein Unterschied.

Bei der Analyse des UICC-Stadiums zeigt sich im globalen Vergleich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Im Vergleich nach Bonferroni-Korrektur ließ sich nachweisen, dass laparoskopisch signifikant häufiger Patienten mit UICC-Stadium I operiert wurden (OL: 51 % vs. MIL: 67 %, $p < 0,001$). Dagegen wurden offen-chirurgisch häufiger Patienten mit UICC-Stadium III und IV operiert (III: OL 22 % vs. MIL 5 %; IV: OL 5 % vs. MIL 0 %). Beim UICC-Stadium II zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Entsprechend ähnlich ist das Ergebnis der statistischen Auswertung des T-Stadiums. In der laparoskopisch operierten Gruppe fanden sich mehr Patienten mit Tumoren im T1-Stadium und weniger Patienten im T3-Stadium (T1: OL 50 % vs. MIL 65 %; T3: OL 25 % vs. MIL 5 %, $p < 0,001$). Das Grading der Tumoren war zwischen beiden Gruppen vergleichbar.

Tabelle 1: Basischarakteristika minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion

| Variable | Offene Leberteilresektion (n = 363) | Minimal-invasive Leberteilresektion (n = 83) | Alle Patienten (n = 446) | p^* |
|------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------------|-------|
| männlich, n (%) | 277 (76) | 62 (75) | 339 (76) | 0,757 |
| Alter, Jahre, median (range) | 68 (21-88) | 66 (19-82) | 68 (19-88) | 0,367 |
| Alter > 65 Jahre, n (%) | 214 (59) | 44 (53) | 258 (58) | 0,323 |
| BMI, median (range) | 26 (17-44) | 27 (19-45) | 26 (17-45) | 0,108 |
| BMI > 30, n (%) | 66 (18) | 18 (22) | 84 (19) | 0,475 |
| ASA-Stadium, n (%) | | | | 0,259 |
| 1 | 12 (3) | 0 (0) | 13 (3) | |

| | | | | |
|--|----------|---------|----------|-------------------|
| 2 | 144 (40) | 39 (47) | 183 (41) | |
| 3 | 205 (57) | 44 (53) | 249 (56) | |
| 4 | 2 (1) | 0(0) | 2 (0) | |
| kardiovaskuläre VE, n (%) | 240 (66) | 50 (60) | 290 (65) | 0,311 |
| pulmonale VE, n (%) | 51 (14) | 9 (11) | 60 (14) | 0,440 |
| renale VE, n (%) | 57 (16) | 3 (4) | 60 (14) | 0,004 |
| Alkohol, n (%) | 91 (25) | 22 (27) | 113 (25) | 0,786 |
| Rauchen, n (%) | 95 (26) | 13 (16) | 108 (24) | 0,044 |
| Zugrunde liegende Lebererkr., n (%) | | | | < 0,001 |
| Alkohol | 57 (16) | 23 (28) | 80 (18) | |
| Hepatitis B | 31 (9) | 15 (18) | 46 (10) | |
| Hepatitis C | 59 (16) | 19 (23) | 78 (18) | |
| Andere | 216 (60) | 26 (31) | 242 (54) | |
| multiple Läsionen, n (%) | 107 (30) | 21 (25) | 128 (29) | 0,383 |
| Tumorgröße > 30 mm n (%) | 291 (82) | 43 (52) | 334 (76) | < 0,001 |
| makrovaskuläre Invasion, n (%) | 3 (1) | 0 (0) | 3 (1) | 1 |
| mikrovaskuläre Invasion, n (%) | 101 (28) | 13 (16) | 114 (26) | 0,022 |
| anatomische Resektion, n (%) | 64 (18) | 16 (19) | 80 (18) | 0,732 |
| Major-Resektion, n (%) | 204 (57) | 13 (16) | 217 (49) | < 0,001 |
| Grad Steatosis n (%) | | | | 0,002 |
| keine | 185 (52) | 26 (34) | 211 (48) | |
| niedrig | 93 (26) | 31 (40) | 124 (28) | |
| mittel | 66 (18) | 11 (14) | 77 (18) | |
| hoch | 15 (4) | 9 (12) | 24 (6) | |
| Fibrose/Zirrhose (Desmet/Scheuer), n (%) | | | | < 0,001 |
| keine | 75 (21) | 10 (12) | 85 (19) | |
| geringgradige. Fibrose | 80 (22) | 7 (8) | 87 (20) | |
| mittelgradige Fibrose | 60 (17) | 7 (8) | 67 (15) | |
| hochgradige Fibrose | 46 (13) | 13 (16) | 59 (13) | |
| Zirrhose | 101 (28) | 46 (55) | 147 (33) | |
| Tumornekrose, n (%) | 71 (20) | 18 (22) | 89 (20) | 0,662 |
| T-Stadium, n (%) | | | | < 0,001 |
| 1 | 183 (50) | 54 (65) | 237 (53) | |
| 2 | 82 (23) | 23 (28) | 105 (24) | |
| 3 | 92 (25) | 4 (5) | 96 (22) | |
| 4 | 6 (2) | 2 (2) | 8 (2) | |
| Lymphknotenmetastasierung, n (%) | 11 (5) | 1 (1) | 12 (4) | 0,308 |

| | | | | |
|----------------------------------|----------|---------|----------|-------------------|
| UICC-Stadium, n (n%) | | | | < 0,001 |
| 1 | 184 (51) | 54 (67) | 238 (54) | |
| 2 | 81 (22) | 23 (28) | 104 (24) | |
| 3 | 80 (22) | 4 (5) | 84 (19) | |
| 4 | 17 (5) | 0 (0) | 17 (4) | |
| Tumor-Grading, n (%) | | | | 0,114 |
| G1 | 31 (9) | 10 (12) | 41 (9) | |
| G2 | 243 (67) | 61 (74) | 304 (68) | |
| G3 | 89 (25) | 12 (15) | 101 (23) | |
| RFA, n (%) | 7 (2) | 8 (10) | 15 (3) | 0,002 |
| PVE, n (%) | 17 (5) | 0 (0) | 17 (4) | 0,052 |
| Multiresistente Bakterien, n (%) | 26 (7) | 5 (6) | 31 (7) | 0,713 |

Tabelle 1: Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite (range); Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; p-Wert für den Vergleich zwischen offen-chirurgischer und minimal-invasiver Operationsart; Abkürzungen: BMI = Body Mass Index; ASA = American Society of Anesthesiologists; VE = Vorerkrankungen; UICC = Union internationale contre le cancer; RFA = Radiofrequenzablation; PVE = portal-venöse Embolisation

3.2 Outcomefaktoren minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion

Bei der Analyse der Operationsdauer zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Operationsverfahren. Minimal-invasive Operationen dauern dabei länger (OL: 214 min vs. MIL: 257 min, $p < 0,001$). Während offen-chirurgischer Leberteilresektionen wurde häufiger die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten notwendig als bei minimal-invasiven Resektionen (OL: 22 % vs. MIL: 11 %, $p = 0,019$) (Tabelle 2).

Patienten, welche laparoskopisch operiert wurden, verbringen im Median einen Tag in intensivstationärer Betreuung und 9 Tage im Krankenhaus. Das ist jeweils signifikant kürzer als nach offener Leberteilresektion (ICU: 2 Tage; Krankenhaus: 13 Tage, jeweils $p < 0,001$).

Die postoperativen Komplikationen wurden in einem Zeitfenster von 90 Tagen nach Durchführung der Operation erfasst. Bei Patienten, welche offen-chirurgisch operiert wurden, kam es in 35 % der Fälle zu Komplikationen, in 15 % der Fälle waren diese schwerwiegend (≥ 3 nach Clavien-Dindo-Klassifikation). Dies war jeweils signifikant seltener als bei offen-chirurgisch operierten Patienten (Komplikationen: 64 %, $p < 0,001$; Major-Komplikationen: 33 %, $p = 0,001$). Im Auftreten von Gallenleckagen oder einer manifesten Leberinsuffizienz konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Die 90-Tage-Mortalität betrug in der minimal-invasiven Gruppe 1 % und war damit signifikant niedriger als in der konventionell operierten Gruppe (9 %) ($p = 0,015$).

Tabelle 2: Outcomefaktoren minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion

| Variable | Offene Leberteilresektion (n = 363) | Minimal-invasive Leberteilresektion (n = 83) | Alle Leberteilresektionen (n = 446) | p* |
|---|---|--|---|-------------------|
| R1-Resektion, n (%) | 46 (13) | 6 (7) | 52 (12) | 0,163 |
| Transfusionsbedarf, n (%) | 81 (22) | 9 (11) | 90 (20) | 0,019 |
| Operationsdauer, Minuten, median (range) | 214 (65-666) | 257 (70-711) | 223 (65-711) | < 0,001 |
| Aufenthalt Intensivstation, Tage, median (range) | 2 (0-131) | 1 (0-43) | 2 (0-131) | < 0,001 |
| Aufenthaltsdauer KH, Tage, median (range) | 13 (3-387) | 9 (4-50) | 12 (3-387) | < 0,001 |
| Postoperative Komplikationen 90 Tage, n (%) | 231 (64) | 29 (35) | 260 (58) | < 0,001 |
| Postoperative Major-Komplikationen 90 Tage, n (%) | 121 (33) | 12 (15) | 133 (30) | 0,001 |
| Leberinsuffizienz, n (%) | 20 (6) | 2 (2) | 22 (5) | 0,397 |
| Gallenleckage, n (%) | 33 (9) | 3 (4) | 36 (8) | 0,103 |
| 90-Tage-Mortalität, n (%) | 33 (9) | 1 (1) | 34 (8) | 0,015 |

Tabelle 2: Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite (range); Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; KH = Krankenhaus

3.3 Überleben minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion

Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Operationsverfahren. Nach 5 Jahren lebten noch 52 % der Patienten, welche laparoskopisch operiert wurden. Von den offen-chirurgisch operierten Patienten waren noch 34 % am Leben ($p = 0,001$). Bei der Auswertung des rezidivfreien Überlebens konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 3, Abbildung 2 und 3).

Tabelle 3: Überlebensanalyse minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion

| Variable | Offene Leberteilresektion | Minimal-invasive Leberteilresektion | Alle Patienten | p* |
|---|---------------------------|-------------------------------------|----------------|--------------|
| 5-Jahres-Gesamtüberleben, %, n = 446 | 34 | 52 | 36 | 0,001 |
| Rezidivfreies 5-Jahres-Überleben %, n = 412 | 60 | 45 | 59 | 0,466 |

Tabelle 3: Angaben in %, n = Anzahl der Patienten; p-Wert für den Vergleich zwischen offen-chirurgischer und minimal-invasiver Operationsart mittels Log-Rang-Test

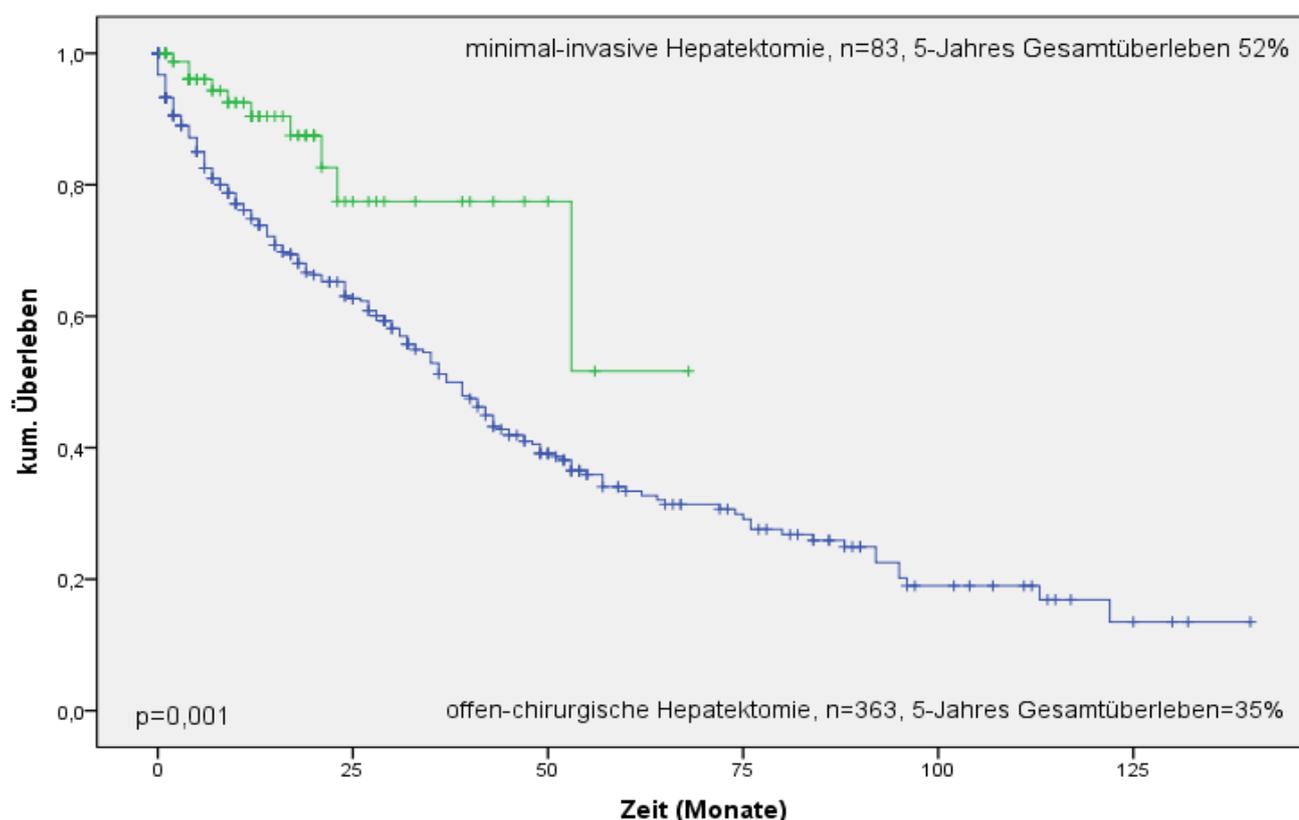


Abbildung 2 Gesamtüberleben: **Abbildung 2** zeigt das kumulierte Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit des Operationverfahrens nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; grün = minimal-invasive Leberteilresektion, blau = offen-chirurgische Leberteilresektion

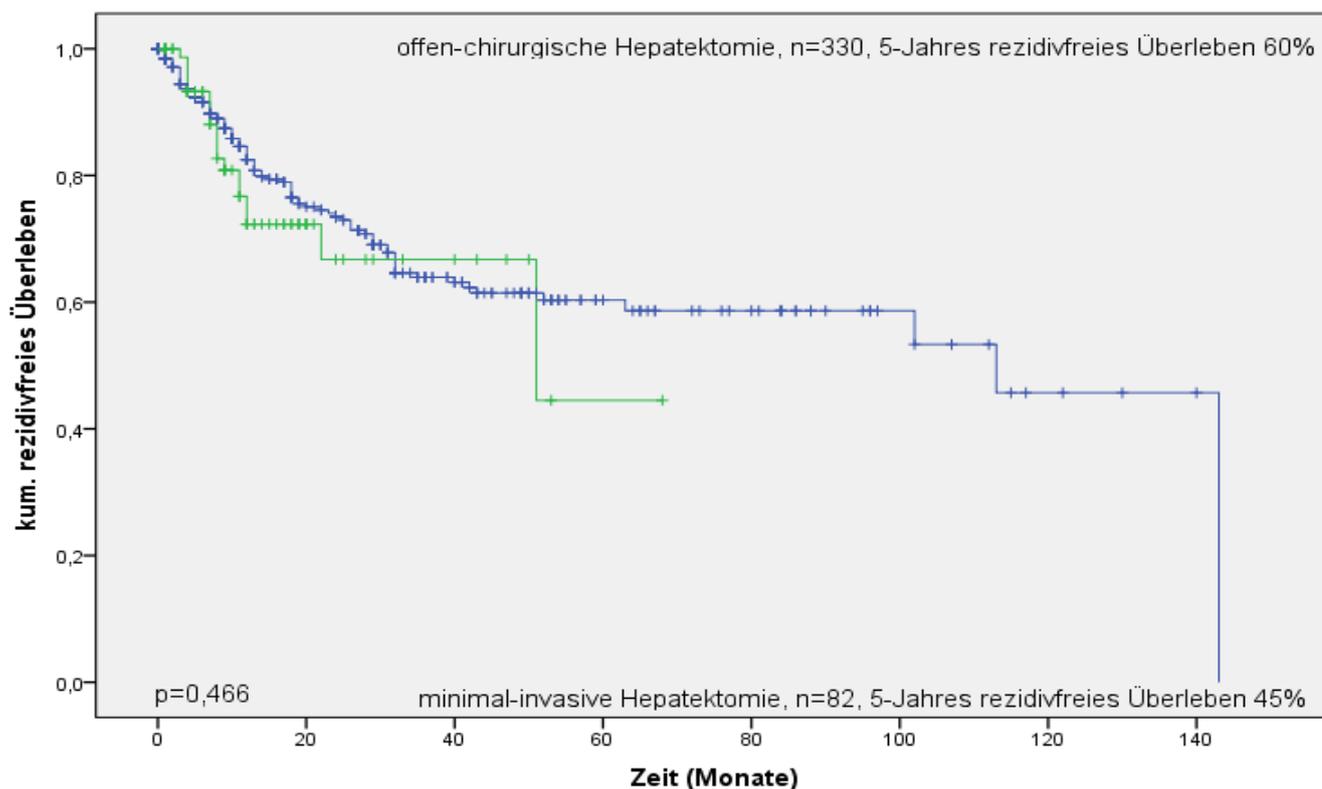


Abbildung 3 Rezidivfreies Gesamtüberleben: Abbildung 3 zeigt das kumulierte rezidivfreie Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit des Operationverfahrens nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; grün = minimal-invasiv, blau = offen-chirurgisch

3.4 Analyse der Risikofaktoren für postoperative Komplikationen

3.4.1 Komplikationen Grad I-V (nach Clavien-Dindo)

Um unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen zu identifizieren, wurde das Patientenkollektiv in Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen unterteilt. Weiterhin wurde die Analyse für das Auftreten bzw. Fehlen von Major-Komplikationen durchgeführt (unter Punkt 3.4.2 dargestellt).

Bei Patienten mit postoperativen Komplikationen lagen häufiger kardio-vaskuläre, pulmonale und renale Vorerkrankungen vor (**kardio-vaskuläre:** Komplikationen: 69 % vs. keine Komplikationen 59 %, $p = 0,028$; **pulmonal:** Komplikationen: 16 % vs. keine Komplikationen 10 %, $p = 0,048$; **renal:** Komplikationen: 17 % vs. keine Komplikationen 9 %, $p = 0,011$).

Die histologische Untersuchung zeigte, dass bei Patienten mit postoperativen Komplikationen häufiger Tumoren mit einer Größe > 30 mm reseziert wurden (Komplikationen: 81 % vs. keine Komplikationen 70 %, $p = 0,014$). Die Tumoren von Patienten mit postoperativen Komplikationen wurden im histologischen Grading häufiger als G2- und G3-Tumoren bewertet. Bei Patienten ohne postoperative Komplikationen fanden sich häufiger G1-Tumoren (**G1**: Komplikationen: 5 % vs. keine Komplikationen 15 %; **G2**: Komplikationen: 70 % vs. keine Komplikationen 66 %; **G3**: Komplikationen: 25 % vs. keine Komplikationen 20 %, $p = 0,004$).

Patienten mit postoperativen Komplikationen wurden seltener laparoskopisch reseziert als Patienten ohne Komplikationen (Komplikationen: 11 % vs. keine Komplikationen 29 %, $p < 0,001$).

Bei Patienten mit Komplikationen wurde häufiger eine Major-Resektion durchgeführt (Komplikationen: 58 % vs. keine Komplikationen 37 %, $p < 0,001$).

Bezüglich des Alters, Geschlechts, BMI, der ASA-Klassifikation und der zugrunde liegenden Lebererkrankung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In der logistischen Regressionsanalyse konnten für das Auftreten von postoperativen Komplikationen die Durchführung einer Major-Resektion und die offen-chirurgische Operationstechnik als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Die Odds-Ratio für das Auftreten von Komplikationen nach Durchführung einer Major-Resektion betrug 1,9. Wird die Operation laparoskopisch durchgeführt, ist die Odds-Ratio für das Auftreten von Komplikationen 0,4 im Vergleich zur offenen Leberteileresektion. Weiterhin ist das Grading ein Risikofaktor für postoperative Komplikationen. Bei Tumoren mit G2-Grading betrug die Odds-Ratio 3,4, bei G3-Tumoren 3,6 für das Auftreten von postoperativen Komplikationen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Komplikationen vs. keine Komplikationen

| Variable | Komplikationen (n=186) | Keine Komplikationen (n= 260) | Alle Patienten (n=446) | p | multivariate Analyse | |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------|----------------------|------------------------|
| | | | | | p | Odds-Ratio (95% KI) |
| männlich, n (%) | 201 (77) | 138 (74) | 339 (76) | 0,448 | | |
| Alter, Jahre, median (range) | 68 (19-88) | 67 (21-87) | 68 (19-88) | 0,374 | | |
| Alter > 65 Jahre, n (%) | 152 (59) | 106 (57) | 258 (58) | 0,756 | | |
| BMI, median (range) | 26 (17-45) | 26 (17-44) | 26 (17-45) | 0,162 | | |
| BMI > 30, n (%) | 56 (22) | 28 (15) | 84 (19) | 0,085 | | |
| ASA-Status, n (%) | | | | 0,790 | | |
| 1 | 7 (3) | 5 (3) | 12 (3) | | | |
| 2 | 104 (40) | 79 (43) | 183 (41) | | | |
| 3 | 147 (57) | 102 (55) | 249 (56) | | | |
| 4 | 2 (1) | 0 (0) | 2 (0) | | | |
| kardiovaskuläre VE, n (%) | 180 (69) | 110 (59) | 290 (65) | 0,028 | NS | |
| pulmonale VE, n (%) | 42 (16) | 18 (10) | 60 (14) | 0,048 | NS | |
| renale VE, n (%) | 44 (17) | 16 (9) | 60 (14) | 0,011 | NS | |
| Alkohol, n (%) | 64 (25) | 49 (26) | 113 (25) | 0,679 | | |
| Rauchen, n (%) | 62 (24) | 46 (25) | 108 (24) | 0,830 | | |
| zugrunde lieg. Lebererkr., n (%) | | | | 0,475 | | |
| Alkohol | 49 (19) | 31 (17) | 80 (18) | | | |
| Hepatitis B | 22 (9) | 24 (13) | 46 (10) | | | |
| Hepatitis C | 47 (18) | 31 (17) | 78 (18) | | | |
| andere | 142 (55) | 100 (54) | 242 (54) | | | |
| Multiple Läsionen, n (%) | 80 (31) | 48 (26) | 128 (29) | 0,269 | | |
| Tumorgröße > 30 mm, n (%) | 206 (81) | 128 (70) | 333 (76) | 0,014 | NS | |
| mikrovaskuläre Invasion, n (%) | 69 (27) | 45 (24) | 114 (26) | 0,576 | | |
| anatomische Resektion, n (%) | 218 (84) | 147 (79) | 365 (82) | 0,164 | | |
| Major-Resektion, n (%) | 149 (58) | 68 (37) | 217 (49) | < 0,001 | 0,003 | 1,9 (1,3-3) |
| minimal-invasive OP, n (%) | 29 (11) | 54 (29) | 83 (19) | < 0,001 | 0,002 | 0,4 (0,3-0,7) |
| Grad Steatosis, n (%) | | | | 0,292 | | |
| keine | 127 (50) | 84 (46) | 211 (48) | | | |
| gering | 70 (28) | 54 (30) | 124 (28) | | | |
| mittel | 48 (19) | 29 (16) | 77 (18) | | | |
| hoch | 10 (4) | 14 (8) | 24 (6) | | | |

| | | | | | |
|---|--------------|--------------|------------------|--------------|----------------------|
| Fibrose/Zirrhose (Desmet/Scheuer), n (%) | | | | 0,560 | |
| keine | 49 (19) | 36 (19) | 85 (19) | | |
| geringgradige Fibrose | 48 (19) | 39 (21) | 87 (20) | | |
| mittelgradige Fibrose | 42 (16) | 25 (13) | 67 (15) | | |
| hochgradige Fibrose | 39 (15) | 20 (11) | 59 (13) | | |
| Zirrhose | 81 (31) | 66 (36) | 147 (33) | | |
| Tumornekrose, n (%) | 55 (21) | 34 (18) | 89 (20) | 0,454 | |
| T-Stadium, n (%) | | | | 0,081 | |
| 1 | 131 (50) | 106 (57) | 237 (53) | | |
| 2 | 58 (22) | 47 (25) | 105 (24) | | |
| 3 | 64 (25) | 32 (17) | 96 (22) | | |
| 4 | 7 (3) | 1 (1) | 8 (2) | | |
| Lymphknotenmetastasen, n (%) | 6 (3) | 6 (4) | 12 (4) | 0,743 | |
| UICC-Stadium, n (n%) | | | | 0,149 | |
| 1 | 130 (50) | 108 (58) | 238 (54) | | |
| 2 | 60 (23) | 44 (24) | 104 (24) | | |
| 3 | 58 (23) | 26 (14) | 84 (19) | | |
| 4 | 10 (4) | 7 (4) | 17 (4) | | |
| Tumor-Grading, n (%) | | | | 0,004 | 0,003 |
| G1 | 14 (5) | 27 (15) | 41 (9) | | |
| G2 | 182 (70) | 122 (66) | 304 (68) | | 3,4 (1,6-7) |
| G3 | 64 (25) | 37 (20) | 101 (23) | | 3,6 (1,6-8,2) |
| RFA, n (%) | 8 (3) | 7 (4) | 15 (3) | 0,692 | |
| PVE, n (%) | 14 (5) | 3 (2) | 17 (4) | 0,040 | |
| R1-Resektion, n (%) | 30 (12) | 22 (12) | 52 (12) | 0,925 | |
| Operationsdauer, Minuten, median (range) | 225 (80-666) | 220 (65-711) | 223 (65- 711) | 0,400 | |

Tabelle 4: Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite (range); Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; p-Wert für den Vergleich zwischen Fällen mit Auftreten von Komplikationen und ohne Komplikationen innerhalb von 90 Tagen postoperativ; BMI = Body Mass Index; ASA = American Society of Anesthesiologists; VE = Vorerkrankungen; UICC = Union internationale contre le cancer; RFA = Radiofrequenzablation; PVE = portal-venöse Embolisation

3.4.1 Komplikationen Grad III-V (Major-Komplikationen (nach Clavien-Dindo))

Patienten mit Major-Komplikationen hatten häufiger renale Vorerkrankungen (Major-Komplikationen: 19 % vs. keine Major-Komplikationen 11 %, $p = 0,031$), während bezüglich der anderen Komorbiditäten kein Unterschied festgestellt werden konnte.

Patienten mit Major-Komplikationen wurden seltener laparoskopisch reseziert als Patienten ohne Major-Komplikationen (Major-Komplikationen: 9 % vs. keine Major-Komplikationen 23 %, $p = 0,001$).

Bei Patienten mit Major-Komplikationen wurde häufiger eine Major-Resektion durchgeführt (Major-Komplikationen: 63 % vs. keine Major-Komplikationen 43 %, $p < 0,001$).

Bezüglich des Alters, Geschlechts, BMI, der ASA-Klassifikation, der zugrunde liegenden Lebererkrankung und der histologischen Kriterien oder des Tumorstadiums zeigt sich im Vergleich Major-Komplikationen vs. keine Major-Komplikationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In der logistischen Regressionsanalyse konnten für das Auftreten von Major-Komplikationen die Durchführung einer Major-Resektion und die offen-chirurgische Operationstechnik als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Die Odds-Ratio für das Auftreten von Major-Komplikationen nach Durchführung einer Major-Resektion betrug 1,9. Wird die Operation laparoskopisch durchgeführt ist, die Odds-Ratio für das Auftreten von Major-Komplikationen 0,4 im Vergleich zur offenen Leberteileresektion (Tabelle 5).

Tabelle 5: Major-Komplikationen vs. keine Major-Komplikationen

| Variable | Major-Komplikationen (n=133) | Keine Major-Komplikationen (n= 313) | Alle Patienten (n=446) | p | multivariate Analyse | |
|------------------------------|---------------------------------|--|---------------------------|-------|----------------------|------------------------|
| | | | | | p | Odds-Ratio (95% KI) |
| männlich, n (%) | 105 (79) | 234 (75) | 339 (76) | 0,343 | | |
| Alter, Jahre, median (range) | 68 (21-83) | 68 (19-88) | 68 (19-88) | 0,764 | | |
| Alter > 65 Jahre, n (%) | 79 (59) | 179 (57) | 258 (58) | 0,665 | | |
| BMI, median (range) | 26 (17-42) | 26 (17-45) | 26 (17-45) | 0,488 | | |
| BMI > 30, n (%) | 22 (17) | 62 (20) | 84 (19) | 0,403 | | |
| ASA-Status, n (%) | | | | 0,322 | | |
| 1 | 4 (3) | 8 (3) | 12 (3) | | | |
| 2 | 47 (35) | 136 (44) | 183 (41) | | | |
| 3 | 81 (61) | 168 (54) | 249 (56) | | | |
| 4 | 1 (1) | 1 (0) | 2 (0) | | | |
| kardiovaskuläre VE, n (%) | 88 (66) | 202 (65) | 290 (65) | 0,741 | | |
| pulmonale VE, n (%) | 19 (14) | 41 (14) | 60 (14) | 0,737 | | |

| | | | | | | |
|---|----------|----------|----------|-------------------|--------------|----------------------|
| renale VE, n (%) | 25 (19) | 35 (11) | 60 (14) | 0,031 | NS | |
| Alkohol, n (%) | 31 (23) | 82 (26) | 113 (25) | 0,521 | | |
| Rauchen, n (%) | 37 (28) | 71 (23) | 108 (24) | 0,247 | | |
| zugrunde lieg. Lebererkr., n (%) | | | | 0,587 | | |
| Alkohol | 29 (22) | 51 (16) | 80 (18) | | | |
| Hepatitis B | 13 (10) | 33 (11) | 46 (10) | | | |
| Hepatitis C | 22 (17) | 56 (18) | 78 (18) | | | |
| andere | 69 (52) | 173 (55) | 242 (54) | | | |
| Multiple Läsionen, n (%) | 42 (32) | 86 (28) | 128 (29) | 0,357 | | |
| Tumorgröße > 30 mm, n (%) | 106 (82) | 228 (74) | 334 (76) | 0,091 | | |
| mikrovaskuläre Invasion, n (%) | 37 (28) | 77 (25) | 114 (26) | 0,476 | | |
| anatomische Resektion, n (%) | 20 (15) | 60 (19) | 80 (18) | 0,313 | | |
| Major-Resektion, n (%) | 83 (63) | 134 (43) | 217 (49) | < 0,001 | 0,004 | 1,9 (1,2-2,9) |
| minimal-invasive OP, n (%) | 12 (9) | 71 (23) | 83 (19) | 0,001 | 0,011 | 0,4 (0,2-0,9) |
| Grad Steatosis, n (%) | | | | 0,398 | | |
| keine | 67 (52) | 144 (47) | 211 (48) | | | |
| gering | 34 (26) | 90 (29) | 124 (28) | | | |
| mittel | 25 (19) | 52 (17) | 77 (18) | | | |
| hoch | 4 (3) | 20 (7) | 24 (6) | | | |
| Fibrose/Zirrhose (Desmet/Scheuer), n (%) | | | | 0,980 | | |
| keine | 24 (18) | 61 (19) | 85 (19) | | | |
| geringgradige Fibrose | 27 (21) | 60 (19) | 87 (20) | | | |
| mittelgradige Fibrose | 20 (15) | 47 (15) | 67 (15) | | | |
| hochgradige Fibrose | 19 (14) | 40 (13) | 59 (13) | | | |
| Zirrhose | 42 (32) | 105 (34) | 147 (33) | | | |
| Tumornekrose, n (%) | 30 (23) | 59 (19) | 89 (20) | 0,370 | | |
| T-Stadium, n (%) | | | | 0,291 | | |
| 1 | 66 (50) | 171 (55) | 237 (53) | | | |
| 2 | 29 (22) | 76 (24) | 105 (24) | | | |
| 3 | 34 (26) | 62 (20) | 96 (22) | | | |
| 4 | 4 (3) | 4 (1) | 8 (2) | | | |
| Lymphknotenmetastasen, n (%) | 4 (4) | 8 (4) | 12 (4) | 0,748 | | |
| UICC-Stadium, n (%) | | | | 0,644 | | |
| 1 | 66 (50) | 172 (55) | 238 (54) | | | |
| 2 | 30 (23) | 74 (24) | 104 (24) | | | |
| 3 | 29 (22) | 55 (18) | 84 (19) | | | |
| 4 | 6 (5) | 11 (4) | 17 (4) | | | |

| | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|-------|
| Tumor-Grading, n (%) | | | | 0,298 |
| G1 | 10 (8) | 31 (10) | 41 (9) | |
| G2 | 87 (65) | 217 (69) | 304 (68) | |
| G3 | 36 (27) | 65 (21) | 101 (23) | |
| RFA, n (%) | 5 (4) | 10 (3) | 15 (3) | 0,777 |
| PVE, n (%) | 7 (5) | 10 (3) | 17 (4) | 0,297 |
| R1-Resektion, n (%) | 19 (14) | 33 (11) | 52 (12) | 0,260 |
| Operationsdauer, Minuten, median (range) | 223 (80-552) | 223 (65-711) | 223 (65-711) | 0,547 |

Tabelle 5: Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite (range); Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; p-Wert für den Vergleich zwischen Fällen mit Auftreten von Major-Komplikationen und ohne Major-Komplikationen innerhalb von 90 Tagen postoperativ; BMI = Body Mass Index; ASA = American Society of Anesthesiologists; VE = Vorerkrankungen; UICC = Union internationale contre le cancer; RFA = Radiofrequenzablation; PVE = portal-venöse Embolisation

3.5 Überleben Komplikationen vs. keine Komplikationen

3.5.1 Überleben Komplikationen Grad I-V (nach Clavien-Dindo)

In der Überlebensanalyse zeigt sich, dass das Gesamtüberleben im Patientenkollektiv ohne Komplikationen signifikant höher ist als in der Vergleichsgruppe (Komplikationen: 31 % vs. keine Komplikationen 43 %, $p < 0,001$). Bei der Analyse des rezidivfreien Überlebens wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Das mediane Überleben betrug in der Gruppe ohne Komplikationen 52 Monate und im Kollektiv mit Komplikationen 31 Monate (Tabelle 6, Abbildung 4 und 5).

Tabelle 6: Überlebensanalyse Komplikationen vs. keine Komplikationen

| Variable | Komplikationen | Keine Komplikationen | Alle Patienten | p^* |
|---|----------------|----------------------|----------------|-------------------|
| 5-Jahres-Gesamtüberleben, %, n = 446 | 31 | 43 | 36 | < 0,001 |
| Rezidivfreies 5-Jahres-Überleben %, n = 412 | 62 | 56 | 59 | 0,973 |

Tabelle 6: Angaben in %, n = Anzahl der Patienten; p-Wert für den Vergleich zwischen Fällen mit Auftreten von Komplikationen und ohne Komplikationen mittels Log-Rang-Test

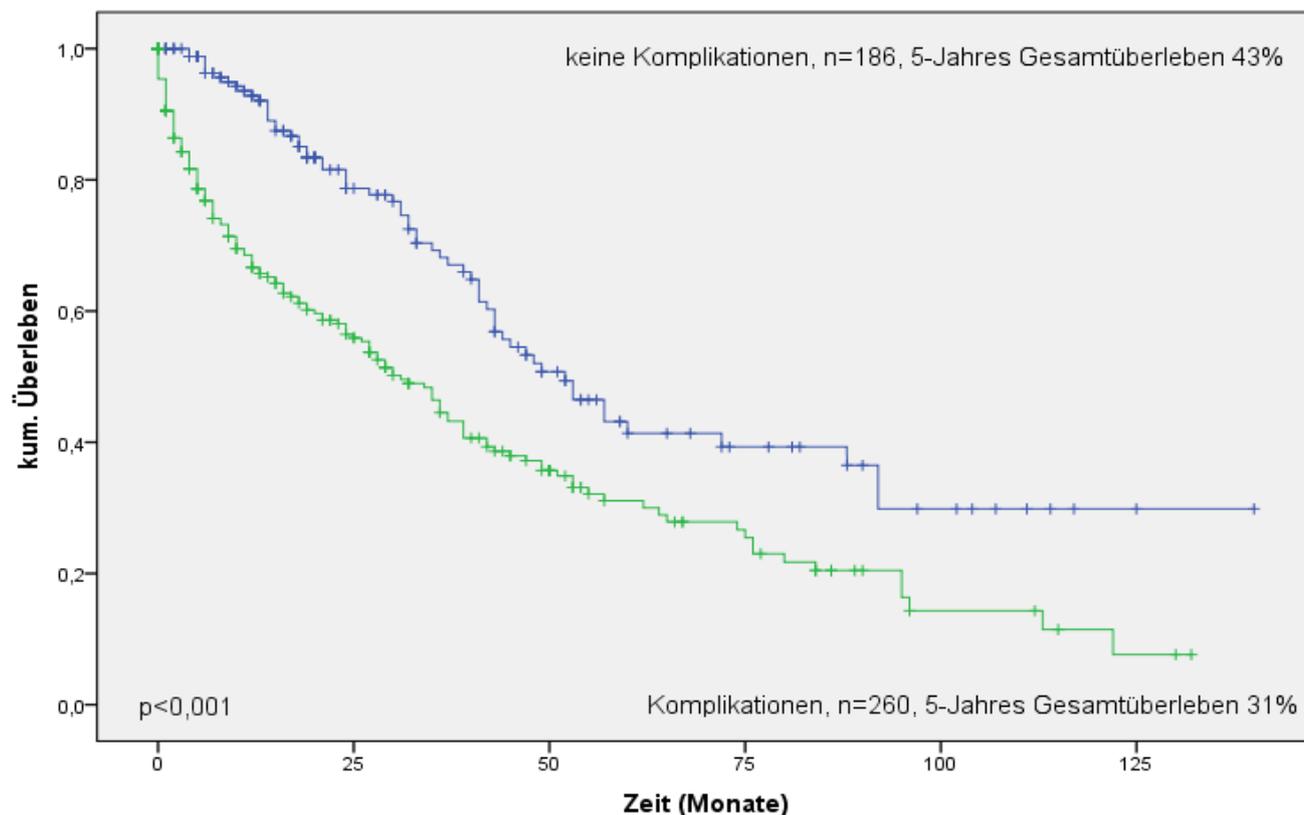


Abbildung 4 Gesamtüberleben: Die Abbildung 4 zeigt das kumulierte Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit des Auftretens von postoperativen Komplikationen nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; blau = ohne postoperative Komplikationen, grün = mit postoperativen Komplikationen

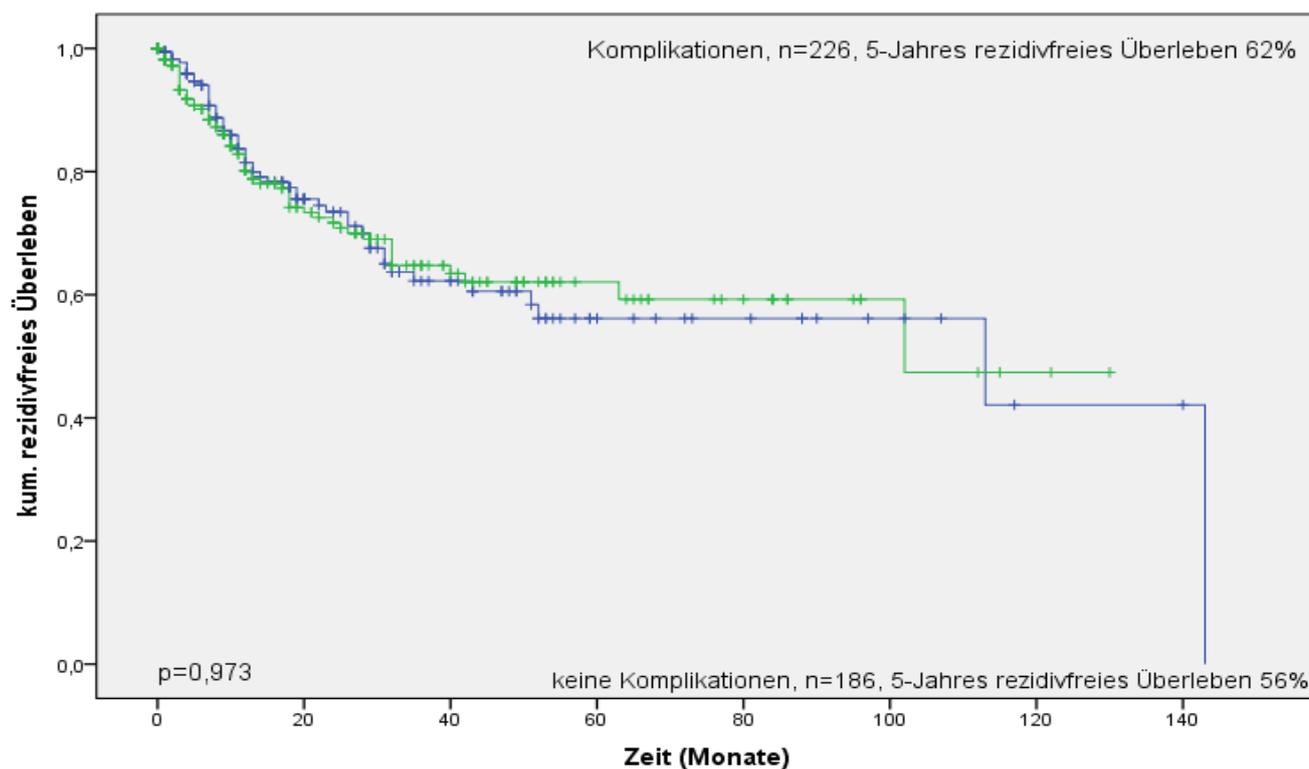


Abbildung 5 Rezidivfreies Gesamtüberleben: Die Abbildung 5 zeigt das kumulierte rezidivfreie Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit des Auftretens von postoperativen Komplikationen nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; blau = ohne postoperative Komplikationen, grün = mit postoperativen Komplikationen

3.5.2 Überleben Komplikationen Grad III-V (Major-Komplikationen (nach Clavien-Dindo))

Auch für Patienten mit Major-Komplikationen zeigt sich ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als für Patienten ohne Major-Komplikationen (Major-Komplikationen: 15 % vs. keine Major-Komplikationen 46 %, $p < 0,001$). Das mediane Überleben von Patienten ohne Major-Komplikationen betrug 52 Monate. Patienten mit Major-Komplikationen überlebten im Median 14 Monate. Bei der Analyse des rezidivfreien Überlebens wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (Tabelle 7, Abbildung 6 und 7).

Tabelle 7: Überlebensanalyse Major-Komplikationen vs. keine Major-Komplikationen

| Variable | Major-Komplikationen | Keine Major-Komplikationen | Alle Patienten | p^* |
|---|----------------------|----------------------------|----------------|---------|
| 5-Jahres-Gesamtüberleben, %, n = 446 | 15 | 45 | 36 | < 0,001 |
| Rezidivfreies 5-Jahres-Überleben %, n = 412 | 64 | 58 | 59 | 0,831 |

Tabelle 7: Angaben in %, n = Anzahl der Patienten; p-Wert für den Vergleich zwischen Fällen mit Auftreten von Major-Komplikationen und ohne Major-Komplikationen mittels Log-Rang-Test

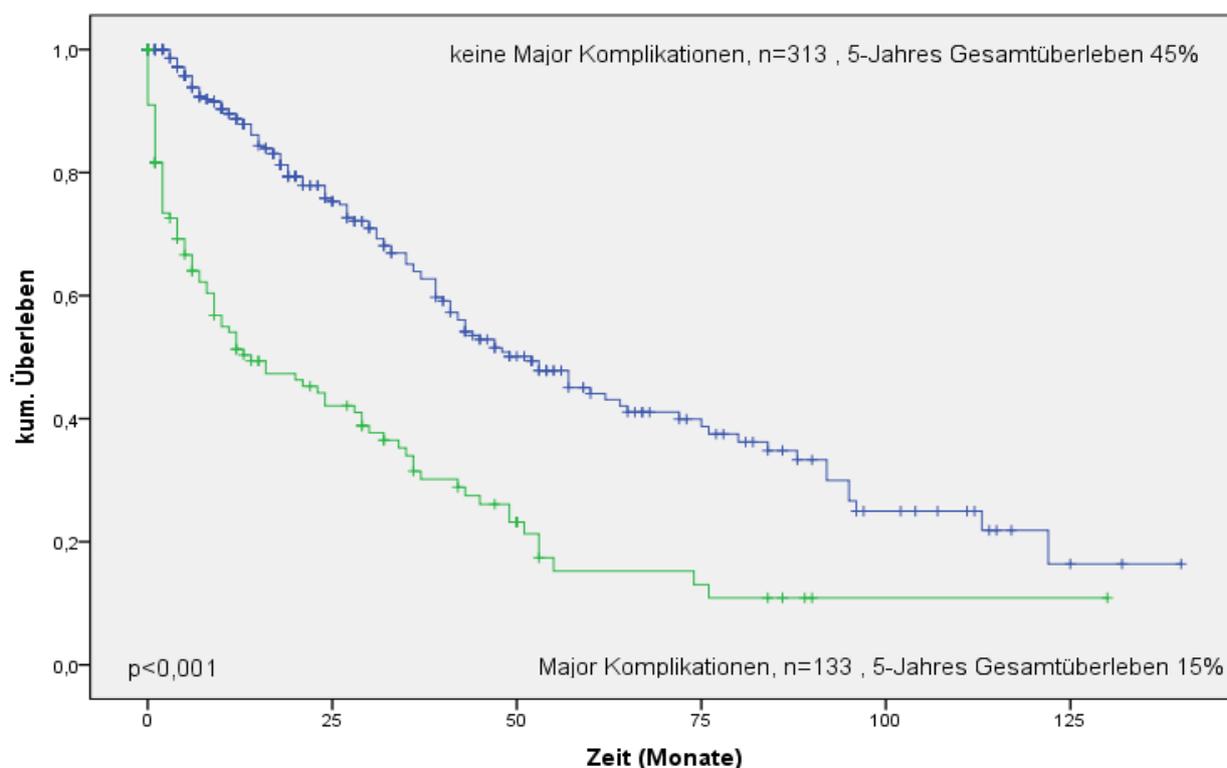


Abbildung 6 Gesamtüberleben: Abbildung 6 zeigt das kumulierte Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit des Auftretens von Major-Komplikationen nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; blau = keine postoperativen Major-Komplikationen, grün = postoperative Major-Komplikationen

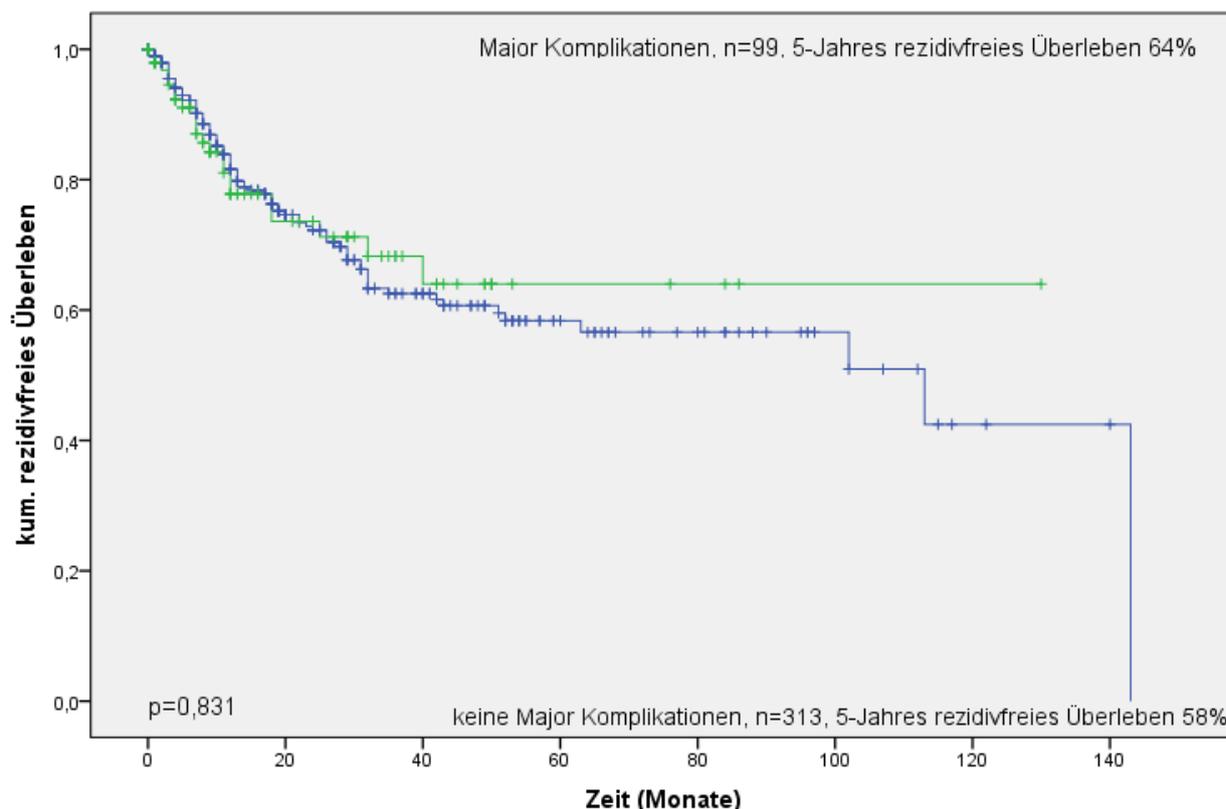


Abbildung 7 Rezidivfreies Gesamtüberleben: **Abbildung 7** zeigt das kumulierte rezidivfreie Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit des Auftretens von Major-Komplikationen nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; blau = keine postoperativen Major-Komplikationen, grün = postoperative Major-Komplikationen

3.6 Basischarakteristika minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion nach paarweiser Zuordnung

Im Folgenden wird die statistische Auswertung nach paarweiser Zuordnung mittels Propensity-Score-Methode dargestellt. Dazu wurde eine 1:1-Paarung mittels logistischer Regression durchgeführt und jedem Patienten aus der Gruppe der minimal-invasiven Leberteilresektion ein nach den Paarungsparametern passender Patient aus der Gruppe der offenen Leberteilresektionen zugeordnet. Bei der Analyse der Basischarakteristika zeigte sich eine vergleichbare Geschlechter- und Altersverteilung. Weiterhin waren die Gruppen bezüglich der Verteilung des BMI, des ASA-Stadiums, der zugrunde liegenden Lebererkrankung, der Tumorgröße und -anzahl, dem Resektionsausmaß, dem UICC- und T-Stadium sowie der kardialen und pulmonalen Vorerkrankungen vergleichbar. Statistisch signifikante Unterschiede konnten bei den renalen Vorerkrankungen festgestellt werden. 13 % der Patienten, welche offen-

chirurgisch operiert wurden, hatten eine renale Vorerkrankung, während dies bei nur 4 % der minimal-invasiven Gruppe der Fall war ($p = 0,025$).

Für die Verteilung der histologisch diagnostizierten Fibrose und Zirrhose bestand nach Bonferroni-Korrektur ein signifikanter Unterschied für das Vorliegen einer leichten Fibrose. Diese liegt in der Gruppe der offen-chirurgisch operierten Patienten häufiger vor als in der Vergleichsgruppe (OL: 23 % vs. MIL: 8 %) (Tabelle 8). Für die anderen Fibrosestadien und die Leberzirrhose bestand kein Unterschied.

Tabelle 8: Basischarakteristika minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion nach paarweiser Zuordnung

| Variable | Offene Leberteilresektion (n = 83) | Minimal-invasive Leberteilresektion (n = 83) | Alle Patienten (n = 166) | p* |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|--------------------------|--------------|
| männlich, n (%) | 63 (76) | 62 (75) | 125 (75) | 0,857 |
| Alter, Jahre, median (range) | 67 (39-83) | 66 (19-82) | 67 (19-83) | 0,543 |
| Alter > 65 Jahre, n (%) | 48 (58) | 44 (53) | 92 (55) | 0,532 |
| BMI, median (range) | 26 (17-40) | 27 (19-45) | 27 (17-45) | 0,182 |
| BMI > 30, n (%) | 14 (17) | 18 (2) | 32 (19) | 0,431 |
| ASA-Stadium, n (%) | | | | 0,177 |
| 1 | 2 (2) | 0 (0) | 2 (1) | |
| 2 | 31 (37) | 39 (47) | 70 (42) | |
| 3 | 50 (60) | 44 (53) | 94 (57) | |
| 4 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| kardiovaskuläre VE, n (%) | 61 (74) | 50 (60) | 111 (67) | 0,070 |
| pulmonale VE, n (%) | 14 (17) | 9 (11) | 23 (14) | 0,261 |
| renale VE, n (%) | 11 (13) | 3 (4) | 14 (8) | 0,025 |
| Alkohol, n (%) | 30 (36) | 22 (27) | 52 (31) | 0,181 |
| Rauchen, n (%) | 22 (27) | 13 (16) | 35 (21) | 0,087 |
| zugrunde liegende Lebererkr., n (%) | | | | 0,502 |
| Alkohol | 22 (27) | 23 (28) | 45 (27) | |
| Hepatitis B | 9 (11) | 15 (18) | 24 (15) | |
| Hepatitis C | 19 (23) | 19 (23) | 38 (23) | |
| Andere | 33 (40) | 26 (31) | 59 (36) | |
| multiple Läsionen, n (%) | 21 (25) | 21 (25) | 42 (25) | 1 |
| Tumorgröße > 30 mm, n (%) | 45 (54) | 43 (52) | 88 (53) | 0,756 |

| | | | | |
|--|---------|---------|----------|--------------|
| makrovaskuläre Invasion, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| mikrovaskuläre Invasion, n (%) | 17 (21) | 13 (16) | 30 (18) | 0,420 |
| anatomische Resektion, n (%) | 23 (28) | 16 (19) | 39 (24) | 0,200 |
| Major-Resektion, n (%) | 13 (16) | 13 (16) | 26 (16) | 1 |
| Grad Steatosis n (%) | | | | 0,314 |
| keine | 30 (36) | 26 (34) | 56 (35) | |
| niedrig | 27 (33) | 31 (40) | 58 (36) | |
| mittel | 20 (24) | 11 (14) | 31 (19) | |
| hoch | 6 (7) | 9 (12) | 15 (9) | |
| Fibrose/Zirrhose (Desmet/Scheuer), n (%) | | | | 0,016 |
| keine | 10 (12) | 10 (12) | 20 (12) | |
| geringgradige. Fibrose | 19 (23) | 7 (8) | 26 (16) | |
| mittelgradige Fibrose | 14 (17) | 7 (8) | 21 (13) | |
| hochgradige Fibrose | 6 (7) | 13 (16) | 19 (11) | |
| Zirrhose | 34 (41) | 46 (55) | 80 (48) | |
| Tumornekrose, n (%) | 9 (11) | 18 (22) | 27 (16) | 0,058 |
| T-Stadium, n (%) | | | | 0,189 |
| 1 | 49 (59) | 54 (65) | 103 (62) | |
| 2 | 21 (25) | 23 (28) | 44 (27) | |
| 3 | 12 (15) | 4 (5) | 16 (10) | |
| 4 | 1 (1) | 2 (2) | 3 (2) | |
| Lymphknotenmetastasierung, n (%) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (1) | 1 |
| UICC-Stadium, n (n%) | | | | 0,124 |
| 1 | 50 (60) | 54 (67) | 104 (63) | |
| 2 | 20 (24) | 23 (28) | 43 (26) | |
| 3 | 10 (12) | 4 (5) | 14 (9) | |
| 4 | 3 (4) | 0 (0) | 3 (2) | |
| Tumor-Grading, n (%) | | | | 0,388 |
| G1 | 5 (6) | 10 (12) | 15 (9) | |
| G2 | 64 (77) | 61 (74) | 125 (75) | |
| G3 | 14 (17) | 12 (15) | 26 (16) | |
| RFA, n (%) | 2 (2) | 8 (10) | 10 (6) | 0,050 |
| PVE, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Multiresistente Bakterien, n (%) | 10 (12) | 5 (6) | 15 (9) | 0,176 |

Tabelle 8: Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite (range); Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; p-Wert für den Vergleich zwischen offen-chirurgischer und minimal-invasiver Operationsart; BMI = Body Mass Index; ASA = American Society of Anesthesiologists; VE = Vorerkrankungen; UICC = Union internationale contre le cancer; RFA = Radiofrequenzablation; PVE = portal-venöse Embolisation

3.7 Outcomefaktoren minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion nach paarweiser Zuordnung

Die Operationsdauer der offenen Leberteilresektion betrug im Median 187 min und war damit signifikant kürzer als die Eingriffsdauer der minimal-invasiven Vergleichsgruppe (257 min) ($p < 0,001$).

Das Ergebnis der Analyse der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Krankenhausaufenthaltsdauer deckt sich mit den Resultaten der nicht gepaarten Analyse. Patienten verbrachten nach der offenen Leberteilresektion im Median zwei Tage auf der Intensivstation und 13 Tage im Krankenhaus. Nach der minimal-invasiven Leberteilresektion betrug die Dauer des Intensivaufenthaltes im Median einen Tag und die Krankenhausaufenthaltsdauer 9 Tage. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Krankenhausaufenthaltsdauer $p < 0,001$; Aufenthaltsdauer Intensivstation $p = 0,026$).

Im postoperativen 90-Tage-Intervall traten bei den laparoskopisch operierten Patienten nach der paarweisen Zuordnung signifikant weniger postoperative Komplikationen auf. Nach einer minimal-invasiven Leberteilresektion kam es bei 35 % der Patienten zu Komplikationen, während dies bei 65 % der offen-chirurgisch operierten Patienten der Falls war ($p < 0,001$). Dieses Verhältnis und statistische Signifikanz zeigten sich auch, wenn ausschließlich die Major-Komplikationen (Clavien-Dindo ≥ 3) ausgewertet wurden (OL: 31 % vs. MIL: 15 %, $p = 0,010$) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Outcomefaktoren minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion nach paarweiser Zuordnung

| Variable | Offene Leberteilresektion (n = 83) | Minimal-invasive Leberteilresektion (n = 83) | Alle Patienten (n = 166) | p* |
|--|------------------------------------|--|--------------------------|---------|
| R1-Resektion, n (%) | 5 (6) | 6 (7) | 11 (7) | 0,755 |
| Transfusionsbedarf, n (%) | 13 (16) | 9 (11) | 22 (13) | 0,360 |
| Operationsdauer, Minuten, median (range) | 187 (107-404) | 257 (70-711) | 227 (70-711) | < 0,001 |
| Aufenthalt Intensivstation, Tage, median (range) | 2 (0-44) | 1 (0-43) | 2 (0-44) | 0,026 |
| Aufenthaltsdauer KH, Tage, median (range) | 13 (4-387) | 9 (4-50) | 10 (4-387) | < 0,001 |
| Postoperative Komplikationen 90 Tage, n (%) | 54 (65) | 29 (35) | 83 (50) | < 0,001 |
| Postoperative Major-Kompl. 90 Tage, n (%) | 26 (31) | 12 (15) | 38 (23) | 0,010 |
| Leberinsuffizienz, n (%) | 4 (5) | 2 (2) | 6 (4) | 0,682 |
| Gallenleckage, n (%) | 6 (7) | 3 (4) | 9 (6) | 0,496 |
| 90-Tage-Mortalität, n (%) | 4 (5) | 1 (1) | 5 (3) | 0,367 |

Tabelle 9: Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite (range); Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; KH = Krankenhaus

3.8 Überleben minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion nach paarweiser Zuordnung

Nach 5 Jahren waren noch 52 % der Patienten nach minimal-invasiver Leberteilresektion am Leben. Nach einer offenen Leberteilresektion lag dieser Wert bei 49 %. Das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren betrug in der minimal-invasiv operierten Gruppe 45 % und in der offen-chirurgischen Gruppe 68 %. Diese Unterschiede waren jeweils nicht statistisch signifikant (Tabelle 10, Abbildung 8 und 9).

Tabelle 10: Überlebensanalyse minimal-invasive vs. offen-chirurgische Leberteilresektion nach paarweiser Zuordnung

| Variable | Offene Leberteilresektion | Minimal-invasive Leberteilresektion | Alle Patienten | p* |
|---|---------------------------|-------------------------------------|----------------|-------|
| 5-Jahres-Gesamtüberleben, %, n = 166 | 49 | 52 | 52 | 0,187 |
| Rezidivfreies 5-Jahres-Überleben %, n = 161 | 68 | 45 | 61 | 0,191 |

Tabelle 10: Angaben in %, n = Anzahl der Patienten; p-Wert für den Vergleich zwischen offen-chirurgischer und minimal-invasiver Operationsart mittels Log-Rang-Test

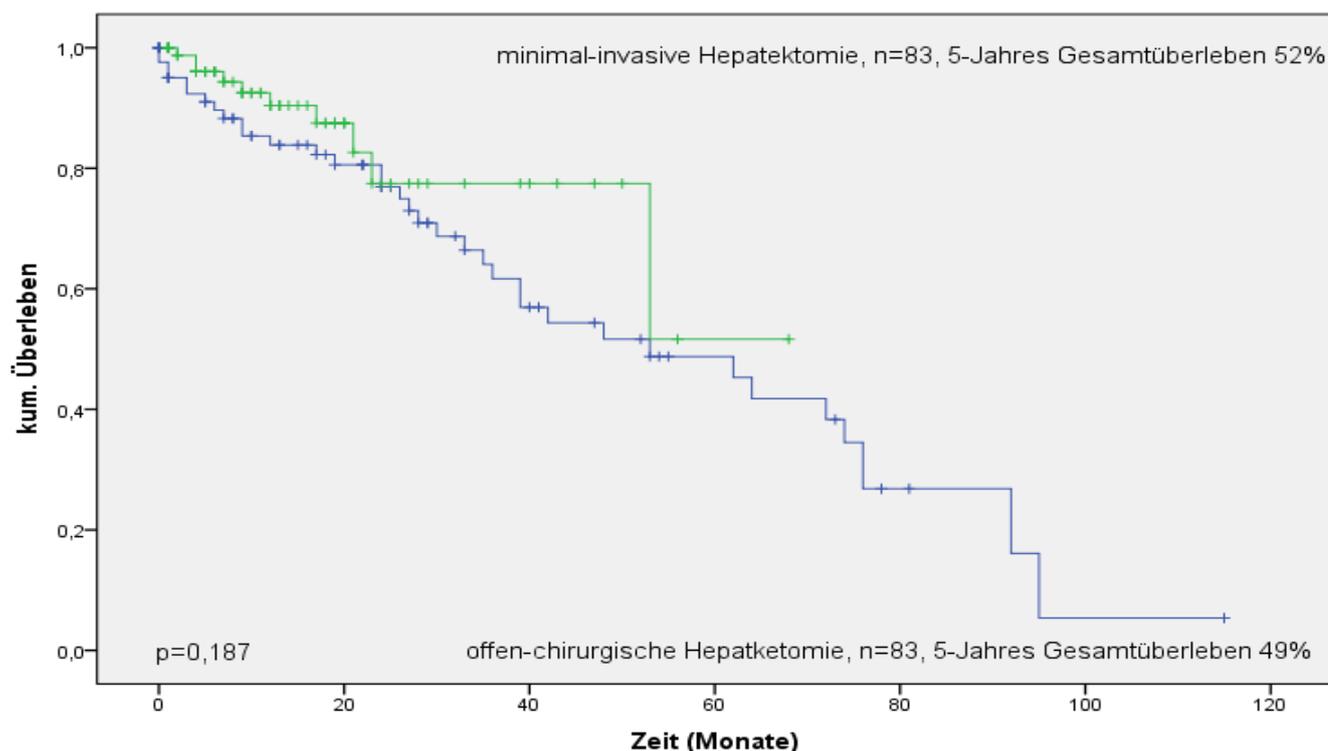


Abbildung 8 Gesamtüberleben: Abbildung 8 zeigt das kumulierte Gesamtüberleben in Monaten nach paarweiser Zuordnung in Abhängigkeit des Operationverfahrens nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; grün = minimal-invasive Leberteilresektion, blau = offen-chirurgische Leberteilresektion

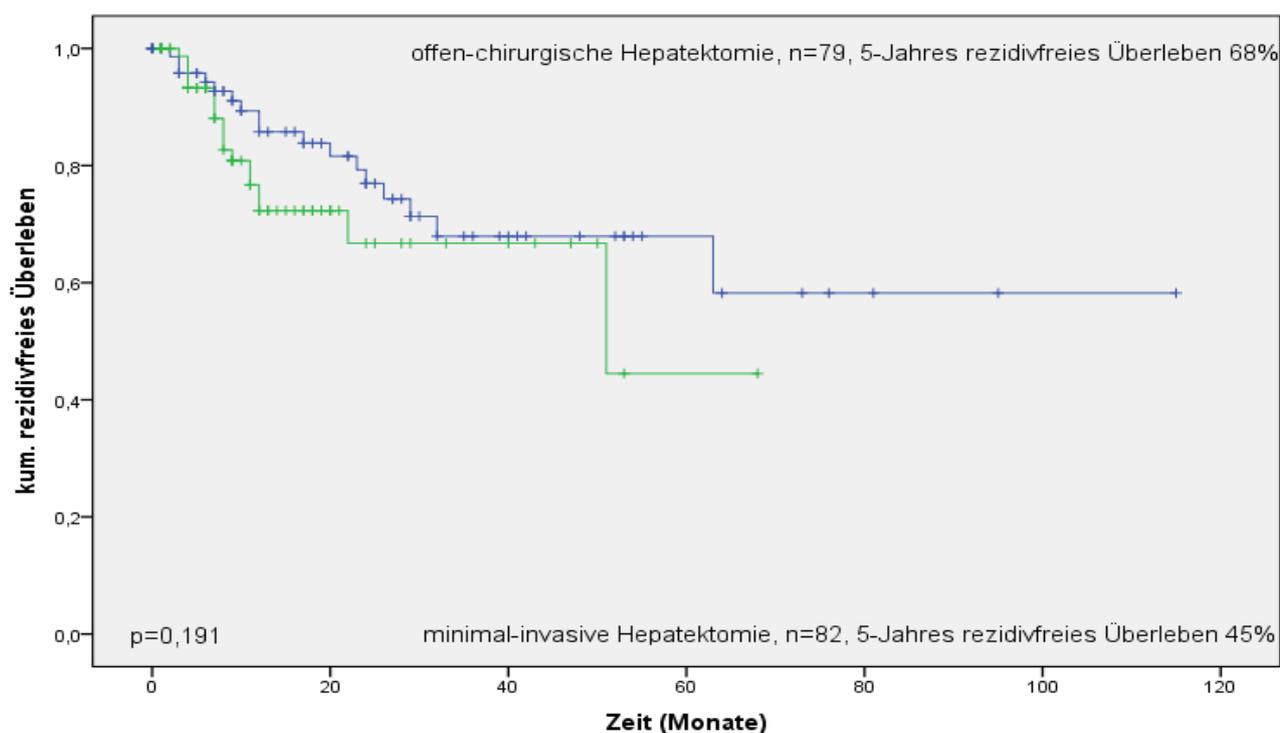


Abbildung 9 Rezidivfreies Gesamtüberleben: Abbildung 9 zeigt das kumulierte rezidivfreie Gesamtüberleben in Monaten nach paarweiser Zuordnung in Abhängigkeit des Operationverfahrens nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; grün = minimal-invasive Leberteilresektion, blau = offen-chirurgische Leberteilresektion

3.9 Analyse der Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach paarweiser Zuordnung

3.9.1 Komplikationen Grad I-V (nach Clavien-Dindo)

Zur Identifizierung von unabhängigen Risikofaktoren für postoperative Komplikationen und postoperative Major-Komplikationen wurde auch das gepaarte Patientenkollektiv in die entsprechenden Gruppen unterteilt. Anschließend erfolgte eine Untersuchung auf signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung gefolgt von einer multiplen logistischen Regressionsanalyse der klinischen und pathologischen Eigenschaften der Patienten. Die tabellarische Übersicht der Analyse „Komplikationen vs. keine Komplikationen“ ist in Tabelle 11 dargestellt, die der Untersuchung „Major-Komplikationen vs. keine Major-Komplikationen“ in Tabelle 12.

Patienten mit postoperativen Komplikationen wurden signifikant seltener laparoskopisch operiert als Patienten ohne postoperative Komplikationen (Komplikationen: 35 % vs. keine Komplikationen: 65 %, $p < 0,001$). Die minimal-invasive Durchführung der Operation war auch nach der multiplen Regressionsanalyse ein protektiver Faktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen. Die Odds-Ratio betrug 0,3.

Die Tumoren von Patienten ohne postoperative Komplikationen hatten signifikant häufiger ein G1-Grading, wohingegen Tumoren von Patienten mit Komplikationen häufiger als G3 klassifiziert wurden ($p = 0,001$ für den globalen Vergleich). Diese histologische Eigenschaft wurde in der multiplen Regressionsanalyse ebenso als Risikofaktor für postoperative Komplikationen identifiziert (Odds-Ratio G2: 13,8; G3: 30,7) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Komplikationen vs. keine Komplikationen nach paarweiser Zuordnung

| Variable | Komplikationen (n = 83) | Keine Komplikationen (n = 83) | Alle Patienten (n = 166) | p | multivariate Analyse | |
|------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------|----------------------|------------------------|
| | | | | | p | Odds-Ratio (95% KI) |
| männlich, n (%) | 65 (78) | 60 (72) | 125 (75) | 0,368 | | |
| Alter, Jahre, median (range) | 68 (19-83) | 67 (39-82) | 67 (19-83) | 0,438 | | |
| Alter > 65 Jahre, n (%) | 47 (57) | 45 (54) | 92 (55) | 0,755 | | |
| BMI, median (range) | 27 (17-45) | 26 (19-41) | 27 (17-45) | 0,640 | | |
| BMI > 30, n (%) | 18 (22) | 14 (17) | 32 (19) | 0,431 | | |
| ASA-Status, n (%) | | | | 1 | | |

| | | | | | | |
|---|---------|---------|----------|-------------------|-------------------|----------------------|
| 1 | 1 (1) | 1 (1) | 2 (1) | | | |
| 2 | 35 (42) | 35 (42) | 70 (42) | | | |
| 3 | 47 (57) | 47 (57) | 94 (47) | | | |
| 4 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | | |
| kardiovaskuläre VE, n (%) | 26 (31) | 26 (31) | 52 (31) | 1 | | |
| pulmonale VE, n (%) | 60 (72) | 51 (61) | 111 (67) | 0,138 | | |
| renale VE, n (%) | 12 (15) | 11 (13) | 23 (14) | 0,822 | | |
| Alkohol, n (%) | 9 (11) | 5 (6) | 14 (8) | 0,264 | | |
| Rauchen, n (%) | 18 (22) | 17 (21) | 35 (21) | 0,849 | | |
| zugrunde lieg. Lebererkr., n (%) | | | | 0,391 | | |
| Alkohol | 26 (31) | 19 (23) | 45 (27) | | | |
| Hepatitis B | 10 (12) | 14 (17) | 24 (15) | | | |
| Hepatitis C | 21 (25) | 17 (21) | 38 (23) | | | |
| andere | 26 (31) | 33 (40) | 59 (36) | | | |
| Multiple Läsionen, n (%) | 22 (27) | 20 (24) | 42 (25) | 0,721 | | |
| Tumorgröße > 30 mm, n (%) | 49 (59) | 39 (47) | 88 (53) | 0,120 | | |
| mikrovaskuläre Invasion, n (%) | 17 (21) | 13 (16) | 30 (18) | 0,420 | | |
| anatomische Resektion, n (%) | 18 (22) | 21 (25) | 39 (24) | 0,583 | | |
| Major-Resektion, n (%) | 17 (21) | 9 (11) | 26 (16) | 0,088 | | |
| minimal-invasive OP, n (%) | 29 (35) | 54 (65) | 83 (50) | < 0,001 | < 0,001 | 0,3 (0,2-0,6) |
| Grad Steatosis, n (%) | | | | 0,584 | | |
| keine | 30 (37) | 26 (33) | 56 (35) | | | |
| gering | 27 (33) | 31 (39) | 58 (36) | | | |
| mittel | 18 (22) | 13 (17) | 31 (19) | | | |
| hoch | 6 (7) | 9 (11) | 15 (9) | | | |
| Fibrose/Zirrhose (Desmet/Scheuer), n (%) | | | | 0,255 | | |
| keine | 9 (11) | 11 (13) | 20 (12) | | | |
| geringgradige Fibrose | 11 (13) | 15 (18) | 26 (16) | | | |
| mittelgradige Fibrose | 11 (13) | 10 (12) | 21 (13) | | | |
| hochgradige Fibrose | 13 (17) | 5 (6) | 19 (11) | | | |
| Zirrhose | 38 (46) | 42 (51) | 80 (48) | | | |
| Tumornekrose, n (%) | 10 (12) | 17 (21) | 27 (16) | 0,141 | | |
| T-Stadium, n (%) | | | | 0,227 | | |
| 1 | 46 (55) | 57 (69) | 103 (62) | | | |
| 2 | 24 (29) | 20 (24) | 44 (27) | | | |
| 3 | 11 (13) | 5 (6) | 16 (10) | | | |

| | | | | |
|---|--------------|--------------|------------------|-------------------------|
| 4 | 2 (2) | 1 (1) | 3 (2) | |
| Lymphknotenmetastasen, n (%) | 1 (2) | 0 (0) | 1 (1) | 0,471 |
| UICC-Stadium, n (n%) | | | | 0,108 |
| 1 | 46 (56) | 58 (71) | 104 (63) | |
| 2 | 24 (29) | 19 (23) | 43 (26) | |
| 3 | 9 (11) | 5 (6) | 14 (9) | |
| 4 | 3 (4) | 0 (0) | 3 (2) | |
| Tumor-Grading, n (%) | | | | 0,001 < 0,001 |
| G1 | 1 (1) | 14 (17) | 15 (9) | |
| G2 | 64 (77) | 61 (74) | 125 (75) | 13,8 (1,7-111,4) |
| G3 | 18 (22) | 8 (10) | 26 (16) | 30,7 (3,3-286) |
| RFA, n (%) | 5 (6) | 5 (6) | 10 (6) | 1 |
| PVE, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| R1-Resektion, n (%) | 6 (7) | 5 (6) | 11 (7) | 0,755 |
| Operationsdauer, Minuten, median (range) | 219 (90-552) | 239 (70-711) | 227 (70- 711) | 0,285 |

Tabelle 11: Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite (range); Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; p-Wert für den Vergleich zwischen Fällen mit Auftreten von Komplikationen und ohne Komplikationen innerhalb von 90 Tagen postoperativ; BMI = Body Mass Index; ASA = American Society of Anesthesiologists; VE = Vorerkrankungen; UICC = Union internationale contre le cancer; RFA = Radiofrequenzablation; PVE = portal-venöse Embolisation

3.9.2 Komplikationen Grad III-V (Major-Komplikationen) (nach Clavien-Dindo)

Patienten mit postoperativen Major-Komplikationen wurden signifikant seltener laparoskopisch operiert als Patienten ohne postoperative Major-Komplikationen (Major-Komplikationen: 32 % vs. keine Major-Komplikationen: 56 %, $p = 0,010$). Die minimal-invasive Durchführung der Operation war auch mit einer Odds-Ratio von 0,4 nach der multiplen Regressionsanalyse ein protektiver Faktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen.

Weiterhin wurde eine Major-Resektion als Risikofaktor für postoperative Major-Komplikationen identifiziert (Odds-Ratio 3,3). Bei Patienten mit Major-Komplikationen wurde in 29 % der Fälle eine Major-Resektion durchgeführt. Ohne Major-Komplikationen war dies bei 12 % der Patienten der Fall ($p = 0,010$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Major-Komplikationen vs. keine Major-Komplikationen nach paarweiser Zuordnung

| Variable | Major-Komplikationen (n=128) | Keine Major-Komplikationen (n= 38) | Alle Patienten (n=166) | p | multivariate Analyse | |
|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------|----------------------|------------------------|
| | | | | | p | Odds-Ratio (95% KI) |
| männlich, n (%) | 33 (87) | 92 (72) | 125 (75) | 0,060 | | |
| Alter, Jahre, median (range) | 69 (46-83) | 67 (19-83) | 67 (19-83) | 0,507 | | |
| Alter > 65 Jahre, n (%) | 22 (58) | 70 (55) | 92 (55) | 0,727 | | |
| BMI, median (range) | 26 (17-42) | 27 (19-45) | 27 (17-45) | 0,397 | | |
| BMI > 30, n (%) | 5 (13) | 27 (21) | 32 (19) | 0,276 | | |
| ASA-Status, n (%) | | | | 0,412 | | |
| 1 | 0 (0) | 2 (2) | 2 (1) | | | |
| 2 | 13 (34) | 57 (45) | 70 (42) | | | |
| 3 | 25 (66) | 69 (54) | 94 (57) | | | |
| 4 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | | |
| kardiovaskuläre VE, n (%) | 11 (29) | 41 (32) | 52 (31) | 0,719 | | |
| pulmonale VE, n (%) | 29 (76) | 82 (64) | 111 (67) | 0,159 | | |
| renale VE, n (%) | 6 (16) | 17 (13) | 23 (14) | 0,694 | | |
| Alkohol, n (%) | 4 (11) | 10 (8) | 14 (8) | 0,739 | | |
| Rauchen, n (%) | 9 (24) | 26 (20) | 35 (21) | 0,655 | | |
| zugrunde lieg. Lebererkr., n (%) | | | | 0,263 | | |
| Alkohol | 15 (40) | 30 (23) | 45 (27) | | | |
| Hepatitis B | 4 (11) | 20 (16) | 24 (15) | | | |
| Hepatitis C | 8 (21) | 30 (23) | 38 (23) | | | |
| andere | 11 (29) | 48 (38) | 59 (36) | | | |
| Multiple Läsionen, n (%) | 11 (29) | 31 (24) | 42 (25) | 0,556 | | |
| Tumorgröße > 30 mm, n (%) | 25 (66) | 63 (49) | 88 (53) | 0,072 | | |
| mikrovaskuläre Invasion, n (%) | 9 (24) | 21 (16) | 30 (18) | 0,306 | | |
| anatomische Resektion, n (%) | 29 (76) | 98 (77) | 127 (77) | 0,975 | | |
| Major-Resektion, n (%) | 11 (29) | 15 (12) | 26 (16) | 0,010 | 0,013 | 3,3 (1,3-8,2) |
| minimal-invasive OP, n (%) | 12 (32) | 71 (56) | 83 (50) | 0,010 | 0,007 | 0,4 (0,2-0,8) |

| | | | | |
|---|---------------|--------------|------------------|-------|
| Grad Steatosis, n (%) | | | | 0,707 |
| keine | 15 (41) | 41 (33) | 56 (35) | |
| gering | 12 (32) | 46 (37) | 58 (36) | |
| mittel | 8 (22) | 23 (19) | 31 (19) | |
| hoch | 2 (5) | 13 (11) | 15 (9) | |
| Fibrose/Zirrhose (Desmet/Scheuer), n (%) | | | | 0,797 |
| keine | 3 (8) | 17 (13) | 20 (12) | |
| geringgradige Fibrose | 5 (13) | 21 (16) | 26 (16) | |
| mittelgradige Fibrose | 5 (13) | 16 (13) | 21 (13) | |
| hochgradige Fibrose | 6 (16) | 13 (10) | 19 (11) | |
| Zirrhose | 19 (50) | 61 (48) | 80 (48) | |
| Tumornekrose, n (%) | 3 (8) | 24 (19) | 27 (16) | 0,111 |
| T-Stadium, n (%) | | | | 0,123 |
| 1 | 21 (55) | 82 (64) | 103 (62) | |
| 2 | 9 (24) | 35 (27) | 44 (27) | |
| 3 | 6 (16) | 10 (8) | 16 (10) | |
| 4 | 2 (5) | 1 (1) | 3 (2) | |
| Lymphknotenmetastasen, n (%) | 1 (3) | 0 (0) | 1 (1) | 0,214 |
| UICC-Stadium, n (n%) | | | | 0,215 |
| 1 | 21 (57) | 83 (65) | 104 (63) | |
| 2 | 9 (24) | 34 (27) | 43 (26) | |
| 3 | 6 (16) | 8 (6) | 14 (9) | |
| 4 | 1 (3) | 2 (2) | 3 (2) | |
| Tumor-Grading, n (%) | | | | 0,023 |
| G1 | 1 (3) | 14 (11) | 15 (9) | |
| G2 | 26 (68) | 99 (77) | 125 (75) | |
| G3 | 11 (29) | 15 (12) | 26 (16) | |
| RFA, n (%) | 3 (8) | 7 (6) | 10 (6) | 0,697 |
| PVE, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| R1-Resektion, n (%) | 3 (8) | 8 (6) | 11 (7) | 0,715 |
| Operationsdauer, Minuten, median (range) | 221 (107-552) | 231 (70-711) | 227 (70- 711) | 0,694 |

Table 12: Angaben absolut und in Prozent (%); Median; Spannweite (range); Prozentangaben beziehen sich auf die in der Spalte angegebene Kategorie; p-Wert für den Vergleich zwischen Fällen mit Auftreten von Major-Komplikationen und ohne Major-Komplikationen innerhalb von 90 Tagen postoperativ; BMI = Body Mass Index; ASA = American Society of Anesthesiologists; VE = Vorerkrankungen; UICC = Union internationale contre le cancer; RFA = Radiofrequenzablation; PVE = portal-venöse Embolisation

3.10 Überleben Komplikationen vs. keine Komplikationen nach paarweiser Zuordnung

3.10.1 Überleben Komplikationen Grad I-V (nach Clavien-Dindo)

Das Gesamtüberleben war bei Patienten mit postoperativen Komplikationen signifikant geringer als bei Patienten ohne Komplikationen (Komplikationen: 39 % vs. keine Komplikationen 71 %, $p < 0,001$). Das mediane Überleben von Patienten ohne Komplikationen betrug 92 Monate. Patienten mit Komplikationen überlebten im Median 39 Monate.

Bei der Analyse des rezidivfreien Überlebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 13, Abbildung 10 und 11).

Tabelle 13: Überlebensanalyse Komplikationen vs. keine Komplikationen nach paarweiser Zuordnung

| Variable | Komplikationen | Keine Komplikationen | Alle Patienten | p* |
|---|----------------|----------------------|----------------|---------|
| 5-Jahres-Gesamtüberleben, %, n = 166 | 39 | 71 | 52 | < 0,001 |
| Rezidivfreies 5-Jahres-Überleben %, n = 161 | 70 | 52 | 61 | 0,937 |

Tabelle 13: Angaben in %, n = Anzahl der Patienten; p-Wert für den Vergleich zwischen Fällen mit Auftreten von Komplikationen und ohne Komplikationen mittels Log-Rang-Test

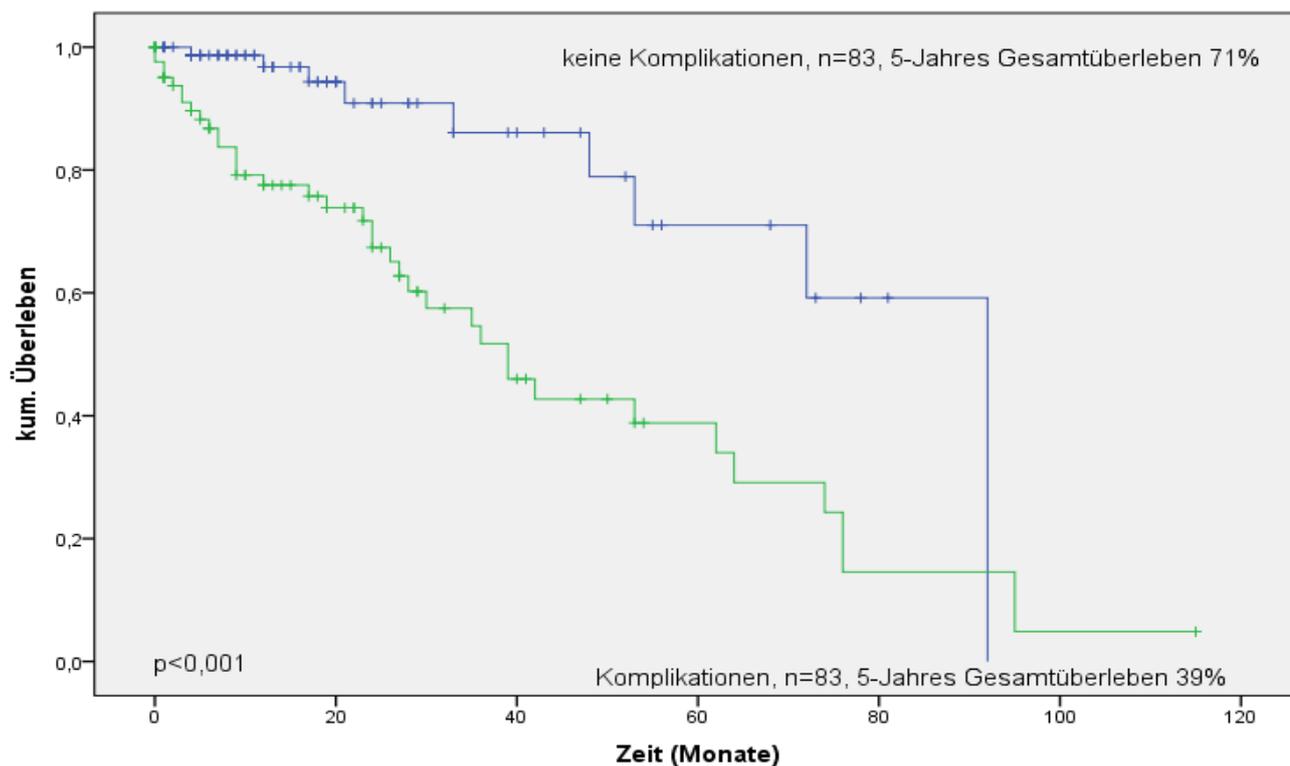


Abbildung 10 kumuliertes Gesamtüberleben nach Paarung: Abbildung 10 zeigt das kumulierte rezidivfreie Gesamtüberleben in Monaten nach paarweiser Zuordnung in Abhängigkeit des Auftretens von postoperativen Komplikationen nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; blau = keine postoperativen Komplikationen, grün = mit postoperativen Komplikationen

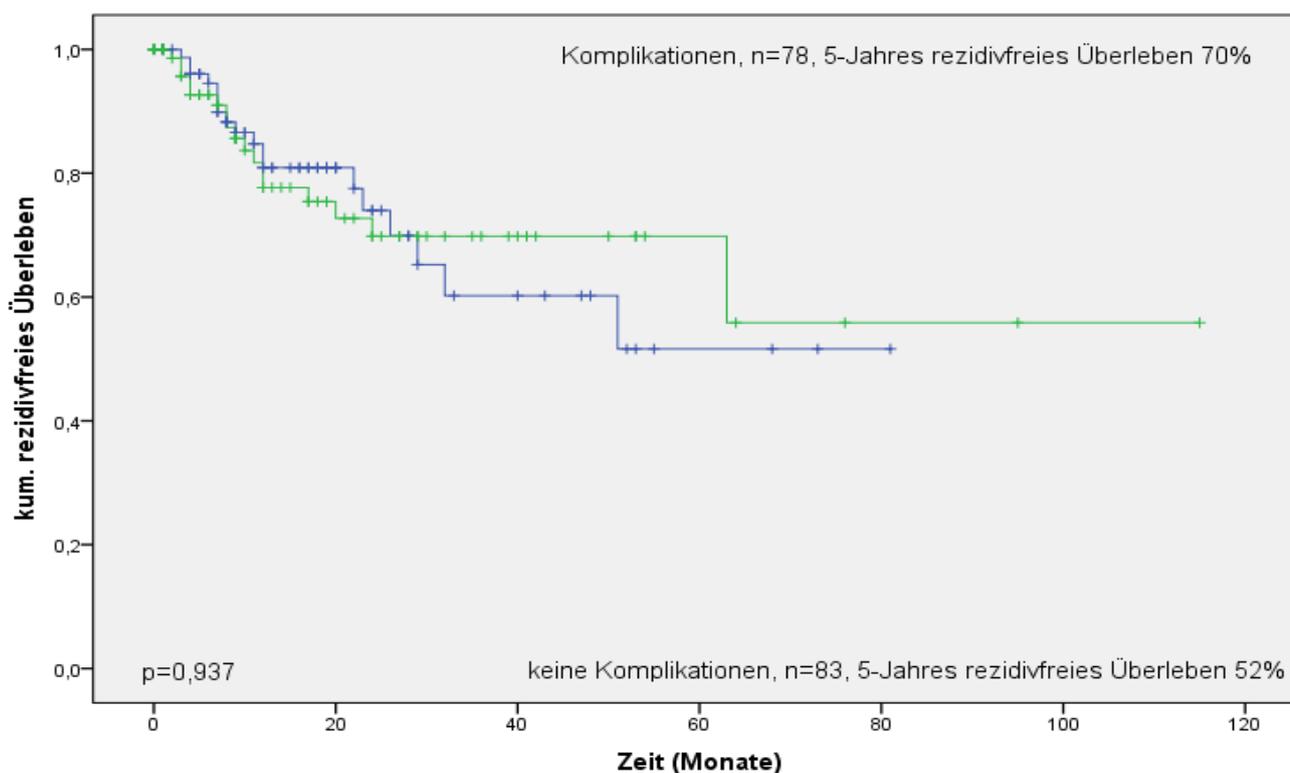


Abbildung 11 Rezidivfreies Gesamtüberleben nach Paarung: Abbildung 11 zeigt das kumulierte rezidivfreie Gesamtüberleben in Monaten nach paarweiser Zuordnung in Abhängigkeit des Auftretens von postoperativen Komplikationen nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; blau = keine postoperativen Komplikationen, grün = mit postoperativen Komplikationen

3.10.1 Überleben Komplikationen Grad III-V (nach Clavien-Dindo)

Das Gesamtüberleben war bei Patienten mit postoperativen Major-Komplikationen signifikant geringer als bei Patienten ohne Major-Komplikationen (Major-Komplikationen: 25 % vs. keine Major-Komplikationen 61 %, $p < 0,001$). Im Median überlebten Patienten mit postoperativen Major-Komplikationen 36 Monate. Ohne Major-Komplikationen betrug dieser Wert 72 Monate.

Bei der Analyse des rezidivfreien Überlebens innerhalb der ersten 5 Jahre zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 14, Abbildung 12 und 13).

Tabelle 14: Überlebensanalyse Major-Komplikationen vs. keine Major-Komplikationen nach paarweiser Zuordnung

| Variable | Major-Komplikationen | Keine Major-Komplikationen | Alle Patienten | P* |
|---|----------------------|----------------------------|----------------|-------------------|
| 5-Jahres-Gesamtüberleben, %, n = 166 | 25 | 61 | 52 | < 0,001 |
| Rezidivfreies 5-Jahres-Überleben %, n = 161 | 79 | 58 | 61 | 0,457 |

Tabelle 14: Angaben in %, n = Anzahl der Patienten; p-Wert für den Vergleich zwischen Fällen mit Auftreten von Major-Komplikationen und ohne Major-Komplikationen mittels Log-Rang-Test

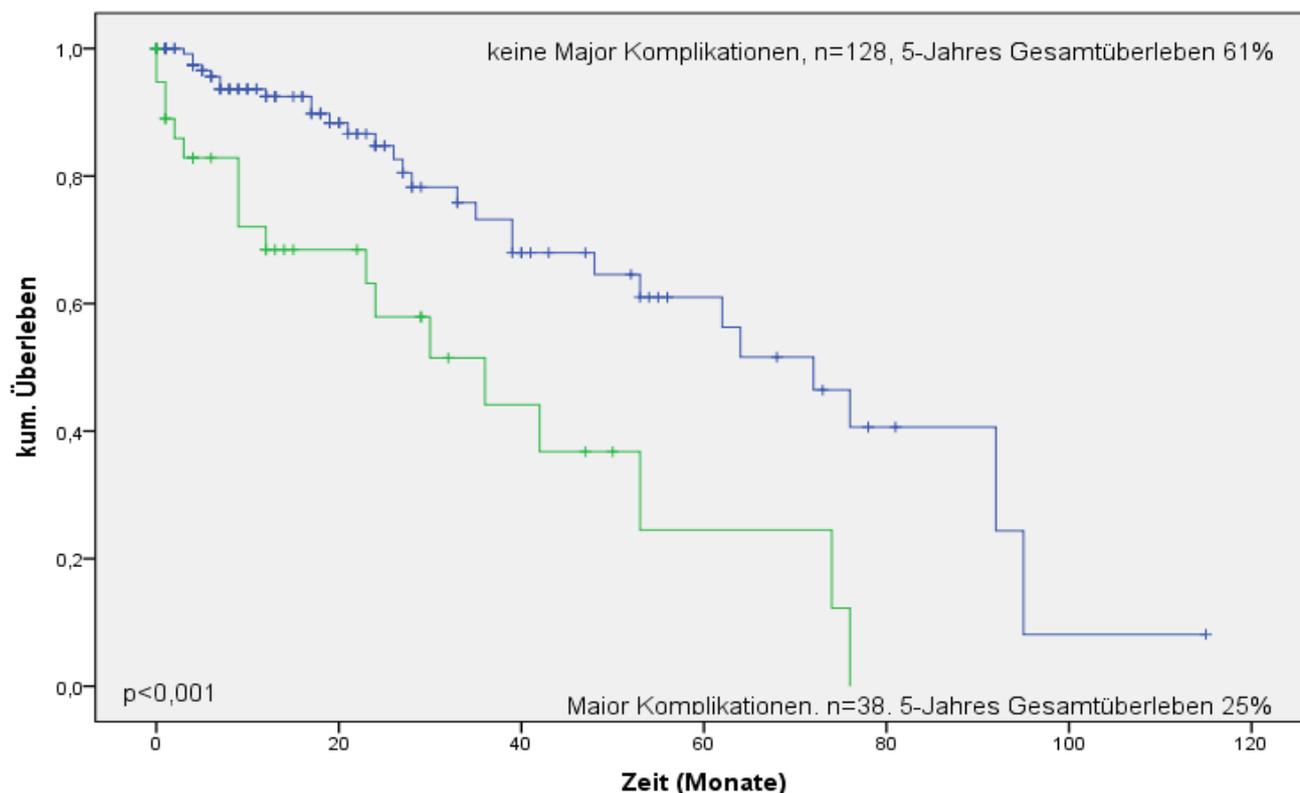


Abbildung 12 kumuliertes Gesamtüberleben nach Paarung: Abbildung 12 zeigt das kumulierte rezidivfreie Gesamtüberleben in Monaten nach paarweiser Zuordnung in Abhängigkeit des Auftretens von Major-Komplikationen nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; blau = keine postoperativen Major-Komplikationen, grün = mit postoperativen Major-Komplikationen

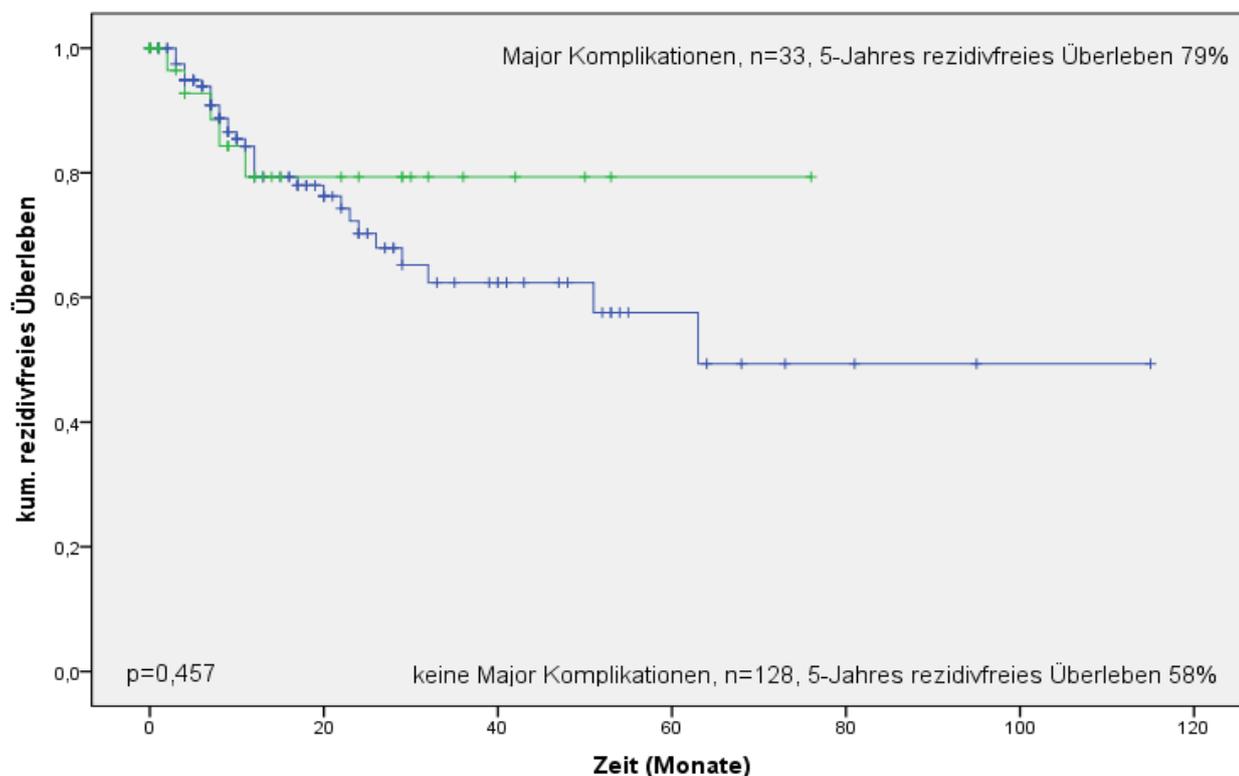


Abbildung 13 Rezidivfreies Gesamtüberleben nach Paarung: Abbildung 13 zeigt das kumulierte rezidivfreie Gesamtüberleben in Monaten nach paarweiser Zuordnung in Abhängigkeit des Auftretens von Major-Komplikationen nach Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse; blau = keine postoperativen Major-Komplikationen, grün = mit postoperat. Major-Komplikationen

4. Diskussion

Die kurative chirurgische Therapie des HCC wird maßgeblich von der Leberteilresektion und der Lebertransplantation bestimmt. Eine Leberteilresektion wird bei erhaltener Leberfunktion, ausreichend verbleibendem funktionellem Lebergewebe sowie bei Kontraindikationen für eine Lebertransplantation empfohlen¹² und stellt insbesondere bei Vorliegen eines solitären HCC > 3 cm die Behandlung mit der besten onkologischen Prognose dar^{94,95,189}. Rückschlüsse aus der wachsenden Erfahrung durch eine Vielzahl durchgeführter Eingriffe^{92,120,153,168} sowie Entwicklungen der chirurgischen Technik¹⁹⁰⁻¹⁹³ zur Resektion eines HCC tragen entscheidend zur Verbesserung der kurz- und langfristigen postoperativen Morbidität und Mortalität bei¹⁶⁸. Ein vor ca. drei Jahrzehnten eingeführtes und mittlerweile etabliertes Verfahren ist die minimal-invasive Leberteilresektion^{134,194}.

Die Indikationen für die minimal-invasive Herangehensweise konnten kontinuierlich erweitert werden¹⁹⁵. So zeigten Metaanalysen auf Grundlage von retrospektiven Analysen positive Ergebnisse minimal-invasiver Major-Resektionen^{153,166,196}, Resektionen in der zirrhotischen Leber^{150,165,197} und für Resektionen von Tumoren in schwer zugänglichen Segmenten^{158,159}. Bisherige Untersuchungen gaben Anhaltspunkte für einen geringeren intraoperativen Blutverlust und Transfusionsbedarf, eine geringere Inzidenz postoperativer Komplikationen und eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer bei vergleichbarer onkologischer Prognose^{153,162}. Die rapide gestiegenen Fallzahlen minimal-invasiver Leberteilresektionen¹⁹⁸ und die ständige Aktualisierung von Leitlinien und Empfehlungen^{168,199} reflektieren die positiven Entwicklungen der letzten Jahrzehnte²⁰⁰. Die Evidenz beruht dabei maßgeblich auf retrospektiven Fall-Kontroll-Studien. Eine Möglichkeit, das Selektions-Bias dieser Untersuchungen zu minimieren, stellt die paarweise Zuordnung mittels Propensity-Score-Methode dar. Dadurch können Störgrößen eliminiert und ein randomisiert kontrolliertes Studiendesign nachgeahmt werden¹⁸⁷. Unsere Untersuchung repräsentiert das zweitgrößte gepaarte Patientenkollektiv aus einem westlichen Zentrum, welches die minimal-invasive und offen-chirurgische Leberteilresektion hinsichtlich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, der Inzidenz

postoperativer Komplikationen und der langfristigen onkologischen Prognose bei HCC vergleicht²⁰¹.

4.1 Postoperative Morbidität und Mortalität

Postoperative Komplikationen führen zu einer längeren Krankenhausverweildauer^{202,203}, in der Folge zu höheren Kosten für das Gesundheitssystem²⁰⁴ und sind mit einer schlechteren onkologischen Prognose vergesellschaftet²⁰⁵.

In unserer Untersuchung war die Inzidenz postoperativer Komplikationen sowohl vor als auch nach der paarweisen Zuordnung in der minimal-invasiv operierten Gruppe signifikant (jeweils $p < 0,001$) geringer als in der offen-chirurgisch therapierten Gruppe (nach PSM: OL: 65 % vs. MIL: 35 %). Auch die Inzidenz von Major-Komplikationen war nach einer offenen Leberteilresektion vor und nach der paarweisen Zuordnung signifikant größer (nach PSM: OL: 31 % vs. MIL: 15 %). Bezüglich der 90-Tage-Mortalität bestand nach der paarweisen Zuordnung kein signifikanter Unterschied (nach PSM: OL: 5 % vs. MIL: 1 %). Im Vergleich mit der Literatur erscheinen die Inzidenzen postoperativer Komplikationen, welche im Rahmen dieser Untersuchung erhoben wurden, hoch. In einer Metaanalyse gepaarter Analysen zum Vergleich der minimal-invasiven und offenen Leberteilresektion bei HCC von Chen et al. wurden 2017 20 Studien eingeschlossen. Dabei betrug die Inzidenz postoperativer Komplikationen in der offen-chirurgisch therapierten Gruppe 28 % und in der minimal-invasiv operierten Vergleichsgruppe 14 %. Eine Metaanalyse von Witowski et al. aus dem Jahr 2018 gibt die postoperative Morbidität mit 16 % (MIL) vs. 30 % (OL) an. Die Inzidenz von Major-Komplikationen betrug 4 % (MIL) vs. 9 % (OL). Die postoperative Mortalität unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (MIL: 1,6 % vs. OL: 3 %). Ob ein Unterschied bezüglich des Resektionsausmaßes zwischen beiden Gruppen vorlag, wurde nicht untersucht²⁰⁶.

Ein Grund für die Differenz der Inzidenzen zur Literatur ist möglicherweise die unterschiedliche Zeitdauer der Datenerfassung von postoperativen Komplikationen. In der Mehrzahl der von Chen et al. einbezogenen Studien wird keine Angabe über den Zeitraum, in dem die postoperativen Komplikationen erfasst werden, gemacht. Drei Studien gaben einen Erhebungszeitraum von drei Monaten, fünf Studien einen Zeitraum von 1 bis 2 Monaten und zwei Studien die Dauer des Krankenhausaufenthaltes an. Dies beeinflusst die Inzidenz und trägt mutmaßlich auch zur Heterogenität der in der

weiteren Literatur angegebenen Inzidenz postoperativer Komplikationen bei (5 % bis 49 % für Komplikationen Grad I–V)^{163,174,207}. Eine Metaanalyse von Ciria et. al aus dem Jahr 2018 gibt einen Erhebungszeitraum für postoperative Komplikationen von 30 Tagen in allen 28 eingeschlossenen Studien an¹⁹⁹. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Inzidenzen und Formulierung von Zielen wäre eine einheitliche Zeitdauer sinnvoll. In der EASL-Leitlinie zur Behandlung des HCC von 2018 wird ohne Angabe eines Zeitraums eine Inzidenz von < 30 % an schwerwiegenden postoperativen Komplikationen und eine postoperative Mortalität < 3 % in vorliegenden Studien als Argument für eine Erweiterung des Therapiespektrums, entsprechend einem Zielwert, angegeben. In der Literatur wird die Länge der postoperativen Phase, in welcher Komplikationen in Zusammenhang mit der Operation auftreten, in Abhängigkeit der Invasivität des Eingriffes unterschiedlich lange definiert^{205,208,209}. Üblicherweise werden dabei 90 Tage nicht überschritten, womit auch die absoluten Inzidenzen postoperativer Komplikationen, welche im Rahmen dieser Untersuchung erhoben wurden, zu relativieren sind.

Die geringere postoperative Morbidität und Mortalität im Vergleich zur offenen Leberteileresektion sind wesentliche Argumente für den Einsatz der minimal-invasiven Technik. Nachdem dies für technisch gut durchführbare Leberteileresektionen wiederholt gezeigt wurde^{149,151,207}, liegt der aktuelle Interessenschwerpunkt in der Erweiterung des Indikationsspektrums minimal-invasiver Hepatektomien und Verbesserung der Evidenz. In der aktuellsten Konsensus-Konferenz zur laparoskopischen Leberchirurgie im Jahr 2017 wurden daher Empfehlungen für Major-Resektionen, Resektionen in schwer erreichbaren Segmenten oder Resektionen bei Hochrisikopatienten formuliert¹⁶⁸.

Im gesamten Patientenkollektiv wurden im Rahmen dieser Untersuchung bei 58 % der Patienten Komplikationen innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage festgestellt. Nach der paarweisen Zuordnung des Kollektivs betrug die Inzidenz postoperativer Komplikationen lediglich noch 50 %. Als möglicher Grund kommt der nach dem *Matching* von 49 % auf 16 % gesunkene Anteil von Major-Resektionen in Frage. Im ungepaarten Patientenkollektiv sind Major-Resektionen in der offen-chirurgisch therapierten Gruppe deutlich überrepräsentiert (OL: 57 % vs. MIL: 16 %). Weiterhin wurden offen-chirurgisch signifikant häufiger Tumoren > 30mm operiert. Dieses *treatment-selection bias* kann auch in anderen Untersuchungen beobachtet werden¹⁵⁰. So sind in der Metaanalyse von Witowski et al. aus dem Jahr 2018 die mittlere Tumorgöße sowie der Anteil mit Major-Leberteileresektionen in der Mehrzahl der 43

eingeschlossenen Studien bei offen-chirurgisch operierten Patienten größer als in der Vergleichsgruppe der minimal-invasiv versorgten Patienten. Die eingeschlossenen Studien stammen dabei aus dem Zeitraum 2003–2017. Diese wurden damit in einem ähnlichen Zeitfenster wie unsere Datenerhebung durchgeführt und legen eine vergleichbare Patientenselektion u. a. auf Grundlage der Tumorgröße und des Resektionsausmaßes nahe. Da laparoskopisch durchgeführte Major-Resektionen im Studienzeitraum keine Standardtherapie waren und auch aktuell nur für Zentren mit besonderer Expertise empfohlen werden¹⁶⁸, ist für retrospektive Untersuchungen mit einem ausgeprägten Störeinfluss zu rechnen. Die paarweise Zuordnung ist daher ein bedeutender Faktor zur Verbesserung der Evidenz. Nach dem *Matching* sind beide Gruppen unserer Untersuchung hinsichtlich Resektionsausmaß und Tumorgröße vergleichbar.

Dass eine Differenzierung hinsichtlich des Ausmaßes der Resektion sinnvoll ist, zeigt die o. g. Metaanalyse von Chen et al aus dem Jahr 2017. Die eingeschlossenen Studien wurden nach Minor-, Major- und gemischten Leberteilresektionen aufgeteilt. Die Inzidenz der postoperativen Komplikationen ist nach Major-Resektionen sowohl für minimal-invasive als auch für offen-chirurgische Eingriffe höher als nach Minor-Resektionen oder Studien mit gemischtem Resektionsausmaß. Für alle Subgruppen gilt, genau wie für den gruppenübergreifenden Vergleich, dass es nach minimal-invasiven Eingriffen zu signifikant weniger Komplikationen kommt¹⁷⁴. In den Empfehlungen der Konsensus-Konferenz in Southampton werden entsprechend aufgrund der positiven Erfahrungen auch Major-Resektionen als therapeutische Option für Zentren mit entsprechender Expertise empfohlen¹⁶⁸. Dies wird durch die Ergebnisse unserer Untersuchung nach paarweiser Zuordnung gestützt.

Ein weiteres Patientenkollektiv mit Risiko für eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität sind Patienten mit einer Leberzirrhose^{210,211}. Da eine Lebertransplantation eine kurative Behandlung des HCC und der Zirrhose darstellt, sollte mit dem Hintergrund der begrenzten Verfügbarkeit transplantierbarer Organe eine sorgfältige Patientenselektion erfolgen. Das zirrhatische Parenchym macht eine Resektion schwierig, Varizen und hämostatische Dysfunktionen erhöhen das Risiko von Blutungen, und die funktionelle Reserve der Leber ist häufig niedrig^{194,212,213}. In unserer Untersuchung war im ungepaarten Patientenkollektiv der Anteil von Patienten mit Zirrhose in der minimal-invasiv operierten Gruppe größer als bei offenen Resektionen. Nach Paarung betrug die Prävalenz einer Zirrhose in der offen-chirurgisch therapierten

Gruppe 41 % und in der minimal-invasiv operierten Vergleichsgruppe 55 %. Dieser Unterschied war nicht mehr statistisch signifikant. Eine aktuelle Metaanalyse von Jian et al. aus dem Jahr 2019 fand eine geringere postoperative Morbidität und Mortalität nach einer minimal-invasiven Leberteilresektion im Vergleich zur offenen Leberteilresektion bei Zirrhose (Morbidität: OL: 25 % vs. MIL: 12 %; Mortalität: OL: 3,62 % vs. MIL: 0,24 %). Dabei handelte es sich überwiegend um Patienten im Stadium Child A. Weiterhin waren die minimal-invasiv resezierten Tumore signifikant kleiner als die der Vergleichsgruppe. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Metaanalysen aus den Jahren 2014 und 2017 mit 420 beziehungsweise 321 Patienten.

Gründe für den günstigen postoperativen Verlauf sind möglicherweise die weniger invasive Laparoskopie mit Schonung des verbleibenden funktionellen Lebergewebes und der geringere Kollateralschaden in der Peripherie^{194,200}. In unserer Untersuchung konnte der Grad der histologisch festgestellten Fibrose oder Zirrhose nicht als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen identifiziert werden. Untersuchungen zu laparoskopischen Leberteilresektionen in Stadien jenseits Child A sind noch nicht verfügbar. Generelle Empfehlungen zum Einsatz der minimal-invasiven Technik in der zirrhotischen Leber liegen daher noch nicht vor, und die Indikationsstellung bedarf einer sorgfältigen Patientenselektion¹⁶⁸. Dies erfolgte in unserer Klinik im Vorfeld der Eingriffe unter anderem durch eine präoperative Quantifizierung des funktionellen Lebergewebes über die Verstoffwechslung von C13-Methacetin durch leberspezifische Enzyme.

Verschiedene Modelle versuchen das Risiko für die postoperative Morbidität und Mortalität vorherzusagen. Das Scoring-System des American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) wird auch für die hepatobiliäre Chirurgie angewandt und schließt das Resektionsausmaß ein, berücksichtigt aber nicht, ob es sich um eine offene oder minimal-invasive Resektion handelt²¹⁴. Wie beschrieben, legt die bisherige Studienlage allerdings nahe, dass die Resektionsart ebenfalls einen Einfluss auf die Inzidenz der postoperativen Komplikationen hat.

Dies sollte im Rahmen dieser Untersuchung überprüft und gegebenenfalls weitere Risikofaktoren identifiziert werden. Vergleichbare Analysen wurden bisher nur vereinzelt durchgeführt. Sposito et. al fanden im Jahr 2016 eine offen-chirurgische Leberteilresektion als einzigen unabhängigen Risikofaktor für postoperative Komplikationen (\geq Grad 2) nach Leberteilresektion bei HCC. Die Tumorgröße, das Tumorstadium oder die präoperativen Leberfunktionen hatten dabei keinen Einfluss.

Das Resektionsausmaß wurde nicht untersucht¹⁶³. Chok et al. fanden im Jahr 2017 für Patienten mit postoperativen Komplikationen nach Leberteilresektionen bei HCC einen größeren intraoperativen Blutverlust, eine längere Krankenhausverweildauer und ein kürzeres Gesamtüberleben als bei Patienten ohne Komplikationen. Eine Analyse zur Identifizierung von Risikofaktoren wurde nicht durchgeführt²⁰⁵. In einer Untersuchung von Harimoto et al. wurden eine längere Operationsdauer und niedrige Serumalbuminspiegel als unabhängige Risikofaktoren für postoperative Komplikationen identifiziert. Die Resektionsart wurde in dieser Studie nicht erfasst²¹⁵. Unsere Untersuchung fand nach paarweiser Zuordnung, dass eine offen-chirurgische Resektion sowohl für Komplikationen jeden Schweregrads als auch für Major-Komplikationen einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Weiterhin stellte eine Major-Resektion einen Risikofaktor für Major-Komplikationen und das Grading einen Risikofaktor für Komplikationen Grad I–V dar.

Die bisherigen Fall-Kontroll-Studien zum Vergleich offener und minimal-invasiver Leberteilresektionen als auch die Ergebnisse unserer Untersuchung legen somit nahe, dass es für die exaktere Vorhersage der Morbidität nach Leberteilresektion bei HCC sinnvoll ist, die vorhandenen Modelle zur Einschätzung des Operationsrisikos mit spezifischen Parametern, z. B. ob eine Operation offen oder minimal-invasiv durchgeführt wurde, zu ergänzen und gegebenenfalls in internen Leitlinien zu implementieren²¹⁶.

4.2 Onkologische Ergebnisse

Neben der postoperativen Morbidität und Mortalität ist die mittel- und langfristige Prognose ein entscheidendes Kriterium für den Erfolg einer onkologischen Therapie. Dies kann durch Erfassung des Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens und der Rate an vollständig/nicht vollständig resezierten Tumoren bewertet werden.

Im ungepaarten Patientenkollektiv dieser Untersuchung war das Gesamtüberleben für laparoskopisch operierte Patienten signifikant höher als für offen-chirurgisch versorgte Patienten (OH: 34 % vs. MIL: 52 %). Dieser Unterschied bestand nach paarweiser Zuordnung weiterhin, war aber nicht mehr statistisch signifikant (OH: 49 % vs. MIL: 52 %). Bei der Analyse des rezidivfreien Überlebens konnte kein statistisch relevanter Unterschied festgestellt werden. In beiden Gruppen wurde dabei bei vergleichbar vielen

Patienten der Tumor nicht im Gesunden entfernt (nach PSM: R1-Resektionen: OH: 6 % vs. MIL: 7 %).

In aktuellen Metaanalysen wird das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben nach minimal-invasiver Resektion mindestens als gleichwertig und teilweise als überlegen bewertet. Studien zum Vergleich der minimal-invasiven und offen-chirurgischen Resektion ohne Stratifizierung nach Resektionsausmaß aus den Jahren 2016¹⁴⁹, 2017²¹⁷ und 2018²⁰⁶ fanden keinen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens nach 3 und 5 Jahren. Auch das rezidivfreie Überleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den Vergleichsgruppen. Chen et al. fanden im Jahr 2017 in einer Metaanalyse ein höheres 5-Jahres-Gesamtüberleben für minimal-invasive Resektionen, während das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben vergleichbar war. In die Überlebensanalysen wurden dabei keine Major-Resektionen eingeschlossen. Die Rate an R0-Resektionen unterschied sich weder für Major- und Minor-Resektionen noch in Studien mit gemischten Resektionen zwischen der offenen und minimal-invasiven Technik¹⁷⁴. Metaanalysen aus dem Jahr 2018 und 2019 zur Untersuchung von Major-Resektionen bei HCC fanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamt- oder rezidivfreien Überlebens zwischen minimal-invasiver und offen-chirurgischer Resektion^{153,166}. Demnach bestätigt unsere Untersuchung die aktuelle Datenlage, nach der die kurzfristigen postoperativen Vorteile der minimal-invasiven Technik nicht mit Kompromissen in der langfristigen Prognose einhergehen.

Neben der Resektionsart wird die onkologische Prognose durch vielseitige Zusammenhänge von weiteren Faktoren beeinflusst. Die Studienprotokolle und Patientenkollektive der durchgeführten Untersuchungen sind oftmals nicht vergleichbar, wodurch eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich ist.

In einer gepaarten Studie von Chok et al. aus dem Jahr 2017 mit 1710 Patienten nach kurativer Resektion bei HCC wurden Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben untersucht. Dabei wurden das Vorliegen von postoperativen Komplikationen, die Tumorgröße und -anzahl, eine Veneninvasion, das Resektionsausmaß und der intraoperative Blutverlust als unabhängige Risikofaktoren für ein kürzeres Gesamtüberleben identifiziert²⁰⁵. Margonis et al. fanden im Jahr 2017, dass das Vorliegen postoperativer Komplikationen nach Resektion eines HCC im frühen Stadium das Gesamtüberleben negativ beeinflusst²¹⁸. Dass das Vorliegen von postoperativen Komplikationen das onkologische Outcome nach Resektion eines HCC verschlechtert, konnte noch in weiteren Untersuchungen gezeigt werden^{215,219}.

Die Identifizierung von Einflussfaktoren auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben waren keine primären Endpunkte dieser Untersuchung. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch in Übereinstimmung mit den vorliegenden Untersuchungen, dass das Gesamtüberleben in der Gruppe mit postoperativen Komplikationen (Grad I–V) und mit Major-Komplikationen signifikant kürzer war als in der Vergleichsgruppe ohne Komplikationen (jeweils $p < 0,01$). Bezüglich des rezidivfreien Überlebens wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Nach der paarweisen Zuordnung waren die Kollektive der Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen weitestgehend vergleichbar. Bei Patienten mit postoperativen Komplikationen waren allerdings Major-Resektionen und offen-chirurgische Eingriffe überrepräsentiert. Dies unterstreicht die Ergebnisse von Chok et al., nach denen das Resektionsausmaß auch einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Wünschenswert wären Studien, welche Einflussgrößen auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben untersuchen und dabei die Art der Resektion mit einbeziehen.

4.3 Operationsdauer, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Krankenhausverweildauer

Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie sind unter anderem eine geringere Traumatisierung des umgebenden Gewebes sowie die visuelle Vergrößerung der anatomischen Strukturen, wodurch z. B. Blutgefäße geschont werden können¹⁹⁵. Dies bedingt weniger postoperative Schmerzen, einen schnelleren Kostenaufbau und frühere Mobilisierung²²⁰. In Kombination mit weiteren Empfehlungen zur frühzeitigen Genesung nach Lebereingriffen (enhanced recovery in liver surgery program) kann so die Krankenhausverweildauer verkürzt, die Zufriedenheit der Patienten gesteigert und die Inzidenz von Komplikationen gesenkt werden²²¹.

Die Operationsdauer offener Leberteilresektionen war in unserer Studie signifikant kürzer als die der minimal-invasiven Eingriffe (OL: 187 min vs. MIL: 257 min; $p < 0,001$). Aktuelle Metaanalysen fanden für minimal-invasive Major-Leberteilresektionen eine signifikant längere Operationsdauer im Vergleich zur offenen Leberteilresektion. Metaanalysen von Chen et al. und Wang et al. aus den Jahren 2017 und 2019 gaben eine im Mittel um 78 und 74 Minuten längere Operationsdauer bei ausgedehnten laparoskopischen Leberteilresektionen an^{153,174}. Für Minor-Leberteilresektionen oder ein

Patientenkollektiv mit gemischtem Resektionsausmaß ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen^{149,174,199}.

Wie bereits erwähnt, sank der Anteil von Major-Resektionen in der offen-chirurgisch therapierten Gruppe in unserer Untersuchung nach paarweiser Zuordnung von 57 auf 16 %, wohingegen der Anteil von Major-Resektionen in der minimal-invasiv operierten Gruppe mit 16 % konstant blieb. Die Differenz der medianen Operationsdauer stieg von 42 Minuten auf 70 Minuten nach paarweiser Zuordnung. Dies legt einen Einfluss des Resektionsausmaßes auf die Operationsdauer, wie auch schon durch die genannten Studien belegt, nahe. Insgesamt sind die in die Metaanalysen eingeschlossenen Studien stark heterogen, weshalb z. B. bei einer Metaanalyse von Witkowski et al. kein Vergleich der Operationszeiten durchgeführt wurde²⁰⁶. Weiterhin wird die Operationsdauer von vielen weiteren Faktoren beeinflusst, wodurch ein Vergleich der absoluten Zahlen erschwert wird. So ist die minimal-invasive Resektion von großen solitären Tumoren^{160,222} oder die Resektion in schwer erreichbaren Segmenten²²³ mit einer längeren Operationsdauer vergesellschaftet. Weiterhin spielen mutmaßlich die Erfahrung des Operateurs und die Fallzahlen im Zentrum eine wichtige Rolle¹⁹⁴. Die Lernkurve ist für minimal-invasive Eingriffe flacher als für den konventionellen Zugang und wird für technisch sehr anspruchsvolle Operationen wie Leberteilresektionen mit mindestens 60 Fällen angegeben¹⁶⁸.

In unserer Untersuchung war sowohl die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation als auch die Krankenhausverweildauer nach minimal-invasiven Eingriffen signifikant kürzer als nach einer offenen Leberteilresektion (nach PSM: Intensivstation: OL: 2 Tage vs. MIL: 1 Tag; Krankenhaus: OL: 13 Tage vs. MIL: 9 Tage). Dies bestätigt die Ergebnisse zahlreicher Metaanalysen, welche einheitlich eine kürzere Krankenhausverweildauer nach minimal-invasiven Major- und Minor-Leberteilresektionen fanden^{148,149,153,174}. Die Auswertung der Krankenhausaufenthaltsdauer im Rahmen aktueller Metaanalysen ist allerdings ähnlich wie die der Operationsdauer durch eine starke Heterogenität erschwert. Shang et al. fanden 2019 eine Reduktion der Krankenhausverweildauer von 2,2 Tagen durch den minimal-invasiven Zugang bei Resektion eines HCC. Nach Wang et al. betrug die Verkürzung nach Major-Leberteilresektionen 3,2 Tage. Die postoperative Betreuung erfolgte im Rahmen dieser Untersuchung für beide Gruppen identisch und durch dasselbe Personal. Dies unterstreicht den Einfluss des minimal-invasiven Zugangs, wobei keine Regressionsanalyse zum Nachweis eines Zusammenhangs durchgeführt wurde. Ein wiederholt bestätigter Einfluss auf die

Krankenhausverweildauer sind postoperative Komplikationen und das Ausmaß des Eingriffes^{202,224}. Wünschenswert wäre auch der Einschluss der Resektionsart in Analysen zur Identifizierung von Risikofaktoren für eine verlängerte Krankenhausverweildauer.

Intraoperative Schwierigkeiten können durch die zweidimensionale Darstellung, das fehlende taktile Feedback und mangelnde Übersicht verursacht werden²⁰⁰. Diesen kann mit technischen Hilfsmitteln wie dem 3D-Laparoskop, intraoperativem Ultraschall und der auf präoperativer funktioneller Bildgebung basierenden Navigation begegnet werden. Weitere sich in Entwicklung befindliche Neuerungen sind, mit dem Ziel einer anatomischen Resektion²²⁵, die intraoperative Darstellung von funktionellem Lebergewebe und roboter-assistierte Chirurgie²²⁶. Zahlreiche Metaanalysen konnten zeigen, dass es trotz des anspruchsvollen Eingriffes im Rahmen von minimal-invasiven Leberteilresektionen allgemein und auch bei Major-Resektionen zu einem geringeren intraoperativem Blutverlust kommt^{153,158,174,227}. Die Annahme, es komme während minimal-invasiver Leberteilresektionen aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur manuellen Kompression zu vermehrten Blutungen, bestätigt sich damit nicht. In unserer Untersuchung war der intraoperative Transfusionsbedarf während minimal-invasiver Eingriffe vergleichbar mit dem der offenen Leberteilresektion (nach PSM: OL: 16 % vs. MIL:11 %). Hilfreich sind in diesem Zusammenhang neuere Geräte zur Parenchymtransektion²²⁸ und der hämostatische Effekt des Pneumoperitoneums²²⁹. Für den Fall eines Rezidivs mit der Notwendigkeit einer weiteren Resektion vereinfacht eine initiale minimal-invasive Operation durch geringere Adhäsionen den Zweiteingriff^{168,230}.

4.4 Methodenkritik und Limitationen

Es handelt sich um eine retrospektive Arbeit aus einer einzelnen Einrichtung. Dadurch ist die Qualität der erhobenen Daten eingeschränkt und die Kausalität der gefundenen Zusammenhänge nach Regressionsanalyse von begrenzter Aussagekraft²³¹. Durch den retrospektiven Ansatz kann auf die Messgenauigkeit, die Sorgfalt bei der Dokumentation und die Auswahl der zur Verfügung stehenden Daten keinen Einfluss genommen werden. Weiterhin ist bei einer derartigen Herangehensweise mit einem Selektions-Bias zu rechnen. Diesem wurde versucht durch eine paarweise Zuordnung zu begegnen. Ein Vorliegen von weiteren unbekanntem Störgrößen kann allerdings nicht

mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde keine Subgruppen-Analyse z. B. nach Resektionsausmaß oder Leberverschädigung durchgeführt. Dies wird in aktuellen Metaanalysen ähnlich gehandhabt und führt zu einem heterogenen Patientenkollektiv und eingeschränkter externer Validität. Dennoch repräsentiert unsere Untersuchung eine der umfangreichsten Stichprobengrößen aktueller gepaarter Analysen zum gleichen Thema¹⁷⁴.

4.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Das Ziel dieser Untersuchung war die Untersuchung der postoperativen Ergebnisse sowie der langfristigen onkologischen Prognose nach einer minimal-invasiven Leberteilresektion (MIL) im Vergleich zur offen-chirurgischen Resektion (OL) im Rahmen der kurativen Behandlung eines HCC. Die postoperative Morbidität und Mortalität wurde in einem 90-Tage-Zeitraum nach der Operation erfasst. Die Patientenkollektive waren nach einer paarweisen Zuordnung mittels der Propensity-Score-Methode hinsichtlich der demografischen und klinischen Parameter weitestgehend vergleichbar. Dabei konnte eine signifikante Reduktion der Inzidenz postoperativer Komplikationen durch die minimal-invasive Technik festgestellt werden. Dies galt ebenso für schwerwiegende Komplikationen (Clavien-Dindo 3-5). Als unabhängige Risikofaktoren für postoperative Komplikationen wurden offen-chirurgische Eingriffe sowie das Tumor-Grading (G2 und G3) identifiziert. Major-Resektionen und die offene Durchführung der Operation waren weiterhin ein Risiko für Major-Komplikationen. Bezüglich der postoperativen Mortalität wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben und das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben unterschieden sich nicht. Die Rate an R1-Resektionen war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Für die Gruppe der minimal-invasiv versorgten Patienten wurde eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und eine kürzere Krankenhausverweildauer festgestellt. Die Operationsdauer war für offen-chirurgisch therapierte Patienten signifikant kürzer.

Unsere Untersuchung zeigt die Vorteile von minimal-invasiven Leberteilresektionen hinsichtlich der postoperativen Morbidität sowie der Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus bei der kurativen Behandlung des HCC ohne negative Beeinflussung der onkologischen Langzeitprognose. Damit können im Wesentlichen die Ergebnisse zahlreicher Metaanalysen bestätigt werden, aufgrund derer die Indikation

für eine minimal-invasive Herangehensweise in den vergangenen Jahren erweitert wurde^{153,168,174}. Die Ergebnisse wurden durch eine paarweise Zuordnung mittels der Propensity-Score-Methode validiert und somit der Einfluss von Störfaktoren minimiert, die Evidenz verbessert und die Objektivität erhöht. Der Beitrag zur aktuellen Diskussion besteht somit in der Untersuchung des zweitgrößten *gematchten* Patientenkollektivs aus einem westlichen Zentrum²⁰¹. Wünschenswert wären randomisierte klinische Studien zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Morbidität und Prognose nach Leberteileresektionen bei HCC unter Berücksichtigung der Resektionsart.

5. Literaturverzeichnis

1. Andreou A, Struecker B, Raschok N, Krenzien F, Haber P, Wabitsch S, Waldbaur C, Touet EM, Eichelberg AC, Atanasov G, Biebl M, Bahra M, Ollinger R, Schmelzle M, Pratschke J. Minimal-invasive versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Comparison of postoperative outcomes and long-term survivals using propensity score matching analysis. *Surgical oncology* 2018;27:751-8.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018;68:394-424.
3. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *International journal of cancer* 2016;139:1534-45.
4. Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, Al-Raddadi R, Alvis-Guzman N, Amoako Y, Artaman A, Ayele TA, Barac A, Bensenor I, Berhane A, Bhutta Z, Castillo-Rivas J, Chitheer A, Choi JY, Cowie B, Dandona L, Dandona R, Dey S, Dicker D, Phuc H, Ekwueme DU, Zaki MS, Fischer F, Furst T, Hancock J, Hay SI, Hotez P, Jee SH, Kasaeian A, Khader Y, Khang YH, Kumar A, Kutz M, Larson H, Lopez A, Lunevicius R, Malekzadeh R, McAlinden C, Meier T, Mendoza W, Mokdad A, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nguyen Q, Nguyen G, Ogbo F, Patton G, Pereira DM, Pourmalek F, Qorbani M, Radfar A, Roshandel G, Salomon JA, Sanabria J, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou S, Shackelford K, Shore H, Sun J, Mengistu DT, Topor-Madry R, Tran B, Ukwaja KN, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wakayo T, Weiderpass E, Werdecker A, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Zaidi Z, Zhu L, Murray CJL, Naghavi M, Fitzmaurice C. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA oncology* 2017;3:1683-91.
5. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine* 2011;365:1118-27.
6. Kohi MP. Gender-Related Differences in Hepatocellular Carcinoma: Does Sex Matter? *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2016;27:1338-41.
7. Zhao Y, Li Z. Interplay of estrogen receptors and FOXA factors in the liver cancer. *Molecular and cellular endocrinology* 2015;418 Pt 3:334-9.
8. El Mahdy Korah T, Abd Elfatah Badr E, Mohamed Emara M, Ahmed Samy Kohla M, Gamal Saad Michael G. Relation between sex hormones and hepatocellular carcinoma. *Andrologia* 2016;48:948-55.
9. Zheng B, Zhu YJ, Wang HY, Chen L. Gender disparity in hepatocellular carcinoma (HCC): multiple underlying mechanisms. *Science China Life sciences* 2017;60:575-84.
10. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-73 e1.
11. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, Kudo M, Johnson P, Wagner S, Orsini LS, Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015;35:2155-66.
12. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2018;69:182-236.
13. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *American journal of public health* 2000;90:1562-9.
14. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annual review of medicine* 2016;67:103-17.
15. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology* 2017;152:812-20 e5.
16. Organization WH. Hepatitis B 3rd dose (HepB3) immunization coverage. 2018.

17. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2017;66:355-62.
18. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
19. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *American family physician* 2019;100:759-70.
20. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019;156:477-91 e1.
21. Gomes C, Wong RJ, Gish RG. Global Perspective on Hepatitis B Virus Infections in the Era of Effective Vaccines. *Clinics in liver disease* 2019;23:383-99.
22. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1995;20:992-1000.
23. Li X DL, Patel M, et al. Implementation of hepatitis B birth dose vaccination - worldwide, 2016. *Releve epidemiologique hebdomadaire* 2018;93:61-72.
24. Hutin Y, Desai S, Bulterys M. Preventing hepatitis B virus infection: milestones and targets. *Bulletin of the World Health Organization* 2018;96:443-A.
25. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC, Wu SF, Lee CM, Yang SS, Chu HC, Wang TE, Chen BW, Chuang WL, Soon MS, Lin CY, Chiou ST, Kuo HS, Chen DS, Taiwan Hepatoma Study G. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology* 2016;151:472-80 e1.
26. Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, Li J, Holmberg SD, Moorman AC, Spradling PR, Teshale EH, Vijayadeva V, Boscarino JA, Henkle EM, Oja-Tebbe N, Lu M, Investigators CH. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of hepatocellular carcinoma in a US population. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014;12:885-93.
27. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of hepatology* 2008;48:335-52.
28. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, Group R-HS. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S72-84.
29. Lin D, Yang HI, Nguyen N, Hoang J, Kim Y, Vu V, Le A, Chaung K, Nguyen V, Trinh H, Li J, Zhang J, Hsing A, Chen CJ, Nguyen MH. Reduction of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma with anti-viral therapy, including low risk patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016;44:846-55.
30. Chen VL, Yeh ML, Le AK, Jun M, Saeed WK, Yang JD, Huang CF, Lee HY, Tsai PC, Lee MH, Giama N, Kim NG, Nguyen PP, Dang H, Ali HA, Zhang N, Huang JF, Dai CY, Chuang WL, Roberts LR, Jun DW, Lim YS, Yu ML, Nguyen MH. Anti-viral therapy is associated with improved survival but is underutilised in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: real-world east and west experience. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2018;48:44-54.
31. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes and immunity* 2019;20:436-46.
32. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 2017;153:996-1005 e1.
33. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2017;14:122-32.
34. Research WCRFIAIfC. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Liver Cancer. 2015.
35. Yi SW, Choi JS, Yi JJ, Lee YH, Han KJ. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: A prospective cohort study in Korea. *Cancer* 2018;124:2748-57.

36. West J, Card TR, Aithal GP, Fleming KM. Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2017;45:983-90.
37. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American journal of epidemiology* 2002;155:323-31.
38. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S87-96.
39. Vandenbulcke H, Moreno C, Colle I, Knebel JF, Francque S, Serste T, George C, de Galocsy C, Laleman W, Delwaide J, Orlent H, Lasser L, Trepo E, Van Vlierberghe H, Michielsen P, van Gossum M, de Vos M, Marot A, Doerig C, Henrion J, Deltenre P. Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: A prospective study. *Journal of hepatology* 2016;65:543-51.
40. Nie L, Wang XC, Niu JQ, Shang J, Han Y, Xin GJ, Jia G, Li JL, Ding GW, Liu ZF. [Analysis of related factors for primary hepatic carcinoma caused by chronic hepatitis B and hepatitis C]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]* 2017;51:546-50.
41. Wong SW, Ting YW, Chan WK. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology* 2018;2:235-41.
42. Stepanova M, De Avila L, Afendy M, Younossi I, Pham H, Cable R, Younossi ZM. Direct and Indirect Economic Burden of Chronic Liver Disease in the United States. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2017;15:759-66 e5.
43. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015;13:2062-70.
44. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *Journal of hepatology* 2017;67:862-73.
45. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012;10:1342-59 e2.
46. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2017;24:1073274817729245.
47. Saunders D, Seidel D, Allison M, Lyratzopoulos G. Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma - epidemiological evidence. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;31:1051-63.
48. Chen J, Han Y, Xu C, Xiao T, Wang B. Effect of type 2 diabetes mellitus on the risk for hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases: a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 2015;24:89-99.
49. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *Jama* 2016;315:2284-91.
50. Makarova-Rusher OV, Altekruze SF, McNeel TS, Ulahannan S, Duffy AG, Graubard BI, Greten TF, McGlynn KA. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer* 2016;122:1757-65.
51. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014;59:2188-95.
52. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-8.

53. Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, Okita K, Kiyosawa K, Omata M, Kumada H, Hayashi N, Koike K. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. *Journal of gastroenterology* 2015;50:350-60.
54. Piscaglia F, Wilson SR, Lyschchik A, Cosgrove D, Dietrich CF, Jang HJ, Kim TK, Salvatore V, Willmann JK, Sirlin CB, Kono Y. American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) for the diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a pictorial essay. *Ultraschall in der Medizin* 2017;38:320-4.
55. Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, Riccardi L, De Bonis L, Sangiovanni A, Leoni S, Zocco MA, Rossi S, Alessi N, Wilson SR, Piscaglia F, collaborators CL-RISg. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *Journal of hepatology* 2018;68:485-92.
56. Manini MA, Sangiovanni A, Fornari F, Piscaglia F, Biolato M, Fanigliulo L, Ravaldi E, Grieco A, Colombo M, Study P. Clinical and economical impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2014;60:995-1001.
57. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, Boix L, Sala M, Varela M, Llovet JM, Bru C, Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
58. Aube C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N'Kontchou G, Rode A, Radenne S, Cassinotto C, Vergniol J, Bricault I, Leroy V, Ronot M, Castera L, Michalak S, Esvan M, Vilgrain V, Group C. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2017;37:1515-25.
59. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, Santillan CS, Wolfson T, Gamst A, Sirlin CB. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdominal radiology* 2016;41:71-90.
60. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, Kitao A, Nakamura K, Gabata T. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdominal imaging* 2011;36:264-72.
61. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, Han JK, Choi BI. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97-109.
62. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA, Board WHOCoTE. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182-8.
63. Mullhaupt B, Durand F, Roskams T, Dutkowski P, Heim M. Is tumor biopsy necessary? *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2011;17 Suppl 2:S14-25.
64. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Seminars in liver disease* 2010;30:17-25.
65. Mohan BP, Shakhathreh M, Garg R, Ponnada S, Adler DG. Efficacy and safety of EUS-guided liver biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy* 2019;89:238-46 e3.
66. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *Journal of hepatology* 2014;61:589-93.
67. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-14.
68. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, Bellentani S, Group H-NIS. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827-38.
69. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Seko Y, Imai N, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Ohmoto Y, Amakawa K, Tsuji H, Kumada H. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *The American journal of gastroenterology* 2012;107:253-61.
70. Kolly P, Dufour JF. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients with NASH. *Diagnostics* 2016;6.

71. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: role of environmental and genetic factors. *World journal of gastroenterology* 2014;20:12945-55.
72. Ajmera VH, Terrault NA, Harrison SA. Is moderate alcohol use in nonalcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. *Hepatology* 2017;65:2090-9.
73. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegna L, Farinati F, Zoli M, Giannini EG, Borzio F, Caturelli E, Chiaramonte M, Bernardi M, Italian Liver Cancer G. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *Journal of hepatology* 2010;53:291-7.
74. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, Roulot D, Mallat A, Hillaire S, Cales P, Ollivier I, Vinel JP, Mathurin P, Bronowicki JP, Vilgrain V, N'Kontchou G, Beaugrand M, Chevret S, Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome H. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97.
75. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, Marrero JA. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;30:37-47.
76. Biselli M, Conti F, Gramenzi A, Frigerio M, Cucchetti A, Fatti G, D'Angelo M, Dall'Agata M, Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Andreone P, Bernardi M, Trevisani F. A new approach to the use of alpha-fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *British journal of cancer* 2015;112:69-76.
77. Chang TS, Wu YC, Tung SY, Wei KL, Hsieh YY, Huang HC, Chen WM, Shen CH, Lu CH, Wu CS, Tsai YH, Huang YH. Alpha-Fetoprotein Measurement Benefits Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis. *The American journal of gastroenterology* 2015;110:836-44; quiz 45.
78. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Annals of surgical oncology* 2018;25:845-7.
79. Chan AC, Fan ST, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, Lo CM. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2013;15:439-48.
80. Hollebecque A, Cattani S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, Dharancy S, Boleslawski E, Truant S, Pruvot FR, Hebbard M, Ernst O, Mathurin P. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;34:1193-201.
81. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology* 2006;44:217-31.
82. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-83.
83. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease* 1999;19:329-38.
84. Tellapuri S, Sutphin PD, Beg MS, Singal AG, Kalva SP. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2018;37:481-91.
85. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, Labow D, Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology* 2013;57:1426-35.
86. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, Pinna AD. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2013;59:300-7.
87. Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology* 2010;51:1284-90.

88. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine* 1996;334:693-9.
89. Schmelzle M, Krenzien F, Schoning W, Pratschke J. [Treatment of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic and non-cirrhotic liver]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2018;89:851-7.
90. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, Group OLTfHC. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The Lancet Oncology* 2012;13:e11-22.
91. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, Hirose R, Fidelman N, Kerlan RK, Jr., Roberts JP. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-77.
92. Qi X, Zhao Y, Li H, Guo X, Han G. Management of hepatocellular carcinoma: an overview of major findings from meta-analyses. *Oncotarget* 2016;7:34703-51.
93. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“ 2013.
94. Tan HY, Gong JF, Yu F, Tang WH, Yang K. Long-Term Efficacy of Laparoscopic Radiofrequency Ablation in Early Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2019;29:770-9.
95. Lin Y, Wen Q, Guo L, Wang H, Sui G, Sun Z. A network meta-analysis on the efficacy and prognosis of different interventional therapies for early-stage hepatocellular carcinoma. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2018;35:450-62.
96. Lan T, Chang L, Rahmathullah MN, Wu L, Yuan YF. Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e3185.
97. Kudo M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update. *Oncology* 2017;93 Suppl 1:135-46.
98. Gawrieh S, Dakhoul L, Miller E, Scanga A, deLemos A, Kettler C, Burney H, Liu H, Abu-Sbeih H, Chalasani N, Wattacheril J. Characteristics, aetiologies and trends of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis: a United States multicentre study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2019;50:809-21.
99. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526-36.
100. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-9.
101. Andreou A, Gul S, Pascher A, Schoning W, Al-Abadi H, Bahra M, Klein F, Denecke T, Strucker B, Puhl G, Pratschke J, Seehofer D. Patient and tumour biology predict survival beyond the Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2015;17:168-75.
102. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Annals of surgery* 2002;236:602-11.
103. Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 2005;12:31-7.
104. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, Rostami-Hodjegan A. Changes in liver volume from birth to adulthood: a meta-analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2005;11:1481-93.

105. Akai H, Kiryu S, Matsuda I, Satou J, Takao H, Tajima T, Watanabe Y, Imamura H, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K. Detection of hepatocellular carcinoma by Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI: comparison with triple phase 64 detector row helical CT. *European journal of radiology* 2011;80:310-5.
106. Wang YY, Zhong JH, Su ZY, Huang JF, Lu SD, Xiang BD, Ma L, Qi LN, Ou BN, Li LQ. Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery* 2016;103:725-34.
107. Donadon M, Abdalla EK, Vauthey JN. Liver hanging maneuver for large or recurrent right upper quadrant tumors. *Journal of the American College of Surgeons* 2007;204:329-33.
108. Ishizawa T, Mise Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical technique: new advances for expanding indications and increasing safety in liver resection for HCC: the Eastern perspective. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 2010;17:389-93.
109. Donadon M, Costa G, Cimino M, Procopio F, Fabbro DD, Palmisano A, Torzilli G. Safe hepatectomy selection criteria for hepatocellular carcinoma patients: a validation of 336 consecutive hepatectomies. The BILCHE score. *World journal of surgery* 2015;39:237-43.
110. De Gasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World journal of hepatology* 2016;8:355-67.
111. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of surgery* 2009;250:119-25.
112. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bruix J, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Value of transient elastography measured with fibroscan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery* 2015;261:e105.
113. Itoh S, Yoshizumi T, Shirabe K, Kimura K, Okabe H, Harimoto N, Ikegami T, Uchiyama H, Nishie A, Maehara Y. Functional remnant liver assessment predicts liver-related morbidity after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2017;47:398-404.
114. Nishio T, Taura K, Koyama Y, Tanabe K, Yamamoto G, Okuda Y, Ikeno Y, Seo S, Yasuchika K, Hatano E, Okajima H, Kaido T, Tanaka S, Uemoto S. Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2016;159:399-408.
115. Chapelle T, Op De Beeck B, Huyghe I, Francque S, Driessen A, Roeyen G, Ysebaert D, De Greef K. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2016;18:494-503.
116. Chapelle T, Op de Beeck B, Roeyen G, Bracke B, Hartman V, De Greef K, Huyghe I, Van der Zijden T, Morrison S, Francque S, Ysebaert D. Measuring future liver remnant function prior to hepatectomy may guide the indication for portal vein occlusion and avoid posthepatectomy liver failure: a prospective interventional study. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2017;19:108-17.
117. Shrager B, Jibara GA, Tabrizian P, Schwartz ME, Labow DM, Hiotis S. Resection of large hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm): a unique western perspective. *Journal of surgical oncology* 2013;107:111-7.
118. Lim C, Mise Y, Sakamoto Y, Yamamoto S, Shindoh J, Ishizawa T, Aoki T, Hasegawa K, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Above 5 cm, size does not matter anymore in patients with hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery* 2014;38:2910-8.
119. Allemann P, Demartines N, Bouzourene H, Tempia A, Halkic N. Long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *World journal of surgery* 2013;37:452-8.
120. Andreou A, Vauthey JN, Cherqui D, Zimmitti G, Ribero D, Truty MJ, Wei SH, Curley SA, Laurent A, Poon RT, Belghiti J, Nagorney DM, Aloia TA, International Cooperative Study Group on Hepatocellular C. Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis based on a new definition of major hepatectomy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2013;17:66-77; discussion p

121. Zhong JH, Li H, Xiao N, Ye XP, Ke Y, Wang YY, Ma L, Chen J, You XM, Zhang ZY, Lu SD, Li LQ. Hepatic resection is safe and effective for patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *PLoS one* 2014;9:e108755.
122. Roayaie S, Jibara G, Taouli B, Schwartz M. Resection of hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion. *Annals of surgical oncology* 2013;20:3754-60.
123. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Ng IO, Poon RT, Wong J. Hepatic resection for bilobar hepatocellular carcinoma: is it justified? *Archives of surgery* 2003;138:100-4.
124. Choi SH, Choi GH, Kim SU, Park JY, Joo DJ, Ju MK, Kim MS, Choi JS, Han KH, Kim SI. Role of surgical resection for multiple hepatocellular carcinomas. *World journal of gastroenterology* 2013;19:366-74.
125. Ho MC, Hasegawa K, Chen XP, Nagano H, Lee YJ, Chau GY, Zhou J, Wang CC, Choi YR, Poon RT, Kokudo N. Surgery for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Consensus Report from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014). *Liver cancer* 2016;5:245-56.
126. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011;117:4475-83.
127. Lee HS. Management of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastasis. *Digestive diseases* 2011;29:333-8.
128. Cho S, Ryu KM, Hwang YJ, Lee EB. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010;5:1251-4.
129. Mao K, Wang J. [Present treatment situation of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 2019;57:466-70.
130. Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H. Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2011;41:1036-45.
131. Llovet JM, Pena CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J, Group SIS. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2012;18:2290-300.
132. Lee JC, Cheng CH, Wang YC, Wu TH, Lee CF, Wu TJ, Chou HS, Chan KM, Lee WC. Clinical relevance of alpha-fetoprotein in determining resection margin for hepatocellular carcinoma. *Medicine* 2019;98:e14827.
133. Blank S, Wang Q, Fiel MI, Luan W, Kim KW, Kadri H, Mandeli J, Hiotis SP. Assessing prognostic significance of preoperative alpha-fetoprotein in hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma: normal is not the new normal. *Annals of surgical oncology* 2014;21:986-94.
134. Litynski GS. Profiles in laparoscopy: Mouret, Dubois, and Perissat: the laparoscopic breakthrough in Europe (1987-1988). *JSL : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 1999;3:163-7.
135. Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstetrics and gynecology* 1991;78:956-8.
136. Klotz HP, Schlumpf R, Weder W, Largiader F. Minimal invasive surgery for treatment of enlarged symptomatic liver cysts. *Surgical laparoscopy & endoscopy* 1993;3:351-3.
137. Cunningham JD, Katz LB, Brower ST, Reiner MA. Laparoscopic resection of two liver hemangiomas. *Surgical laparoscopy & endoscopy* 1995;5:277-80.
138. Hashizume M, Takenaka K, Yanaga K, Ohta M, Kajiyama K, Shirabe K, Itasaka H, Nishizaki T, Sugimachi K. Laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgical endoscopy* 1995;9:1289-91.
139. Kaneko H, Takagi S, Shiba T. Laparoscopic partial hepatectomy and left lateral segmentectomy: technique and results of a clinical series. *Surgery* 1996;120:468-75.
140. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Takahara T, Nishizuka S, Wakabayashi G. Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. *The British journal of surgery* 2009;96:274-9.

141. Dagher I, O'Rourke N, Geller DA, Cherqui D, Belli G, Gamblin TC, Lainas P, Laurent A, Nguyen KT, Marvin MR, Thomas M, Ravindra K, Fielding G, Franco D, Buell JF. Laparoscopic major hepatectomy: an evolution in standard of care. *Annals of surgery* 2009;250:856-60.
142. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, Koffron AJ, Thomas M, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Belli G, Kaneko H, Ker CG, Scatton O, Laurent A, Abdalla EK, Chaudhury P, Dutson E, Gamblin C, D'Angelica M, Nagorney D, Testa G, Labow D, Manas D, Poon RT, Nelson H, Martin R, Clary B, Pinson WC, Martinie J, Vauthey JN, Goldstein R, Roayaie S, Barlet D, Espat J, Abecassis M, Rees M, Fong Y, McMasters KM, Broelsch C, Busuttil R, Belghiti J, Strasberg S, Chari RS, World Consensus Conference on Laparoscopic S. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Annals of surgery* 2009;250:825-30.
143. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, Asbun H, O'Rourke N, Tanabe M, Koffron AJ, Tsung A, Soubrane O, Machado MA, Gayet B, Troisi RI, Pessaux P, Van Dam RM, Scatton O, Abu Hilal M, Belli G, Kwon CH, Edwin B, Choi GH, Aldrighetti LA, Cai X, Cleary S, Chen KH, Schon MR, Sugioka A, Tang CN, Herman P, Pekolj J, Chen XP, Dagher I, Jarnagin W, Yamamoto M, Strong R, Jagannath P, Lo CM, Clavien PA, Kokudo N, Barkun J, Strasberg SM. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Annals of surgery* 2015;261:619-29.
144. Fancellu A, Rosman AS, Sanna V, Nigri GR, Zorcolo L, Pisano M, Melis M. Meta-analysis of trials comparing minimally-invasive and open liver resections for hepatocellular carcinoma. *The Journal of surgical research* 2011;171:e33-45.
145. Li N, Wu YR, Wu B, Lu MQ. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2012;42:51-9.
146. Chen K, Pan Y, Wang YF, Zheng XY, Liang X, Yu H, Cai XJ. Laparoscopic Right Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis of Outcomes Compared with Conventional Open Surgery. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2019;29:503-12.
147. Parks KR, Kuo YH, Davis JM, B OB, Hagopian EJ. Laparoscopic versus open liver resection: a meta-analysis of long-term outcome. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2014;16:109-18.
148. Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2014;20:8274-81.
149. Sotiropoulos GC, Prodromidou A, Kostakis ID, Machairas N. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Updates in surgery* 2017;69:291-311.
150. Jiang S, Wang Z, Ou M, Pang Q, Fan D, Cui P. Laparoscopic Versus Open Hepatectomy in Short- and Long-Term Outcomes of the Hepatocellular Carcinoma Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2019;29:643-54.
151. Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology* 2013;20:1203-15.
152. Zhou YM, Shao WY, Zhao YF, Xu DH, Li B. Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences* 2011;56:1937-43.
153. Wang ZY, Chen QL, Sun LL, He SP, Luo XF, Huang LS, Huang JH, Xiong CM, Zhong C. Laparoscopic versus open major liver resection for hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of comparative cohort studies. *BMC cancer* 2019;19:1047.
154. Zheng B, Zhao R, Li X, Li B. Comparison of laparoscopic liver resection for lesions located in anterolateral and posterosuperior segments: a meta-analysis. *Surgical endoscopy* 2017;31:4641-8.
155. Cho JY, Han HS, Yoon YS, Shin SH. Experiences of laparoscopic liver resection including lesions in the posterosuperior segments of the liver. *Surgical endoscopy* 2008;22:2344-9.

156. Araki K, Fuks D, Nomi T, Ogiso S, Lozano RR, Kuwano H, Gayet B. Feasibility of laparoscopic liver resection for caudate lobe: technical strategy and comparative analysis with anteroinferior and posterosuperior segments. *Surgical endoscopy* 2016;30:4300-6.
157. Xiang L, Xiao L, Li J, Chen J, Fan Y, Zheng S. Safety and feasibility of laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma in the posterosuperior liver segments. *World journal of surgery* 2015;39:1202-9.
158. Liu F, Li Q, Wei Y, Li B. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Difficult Lesions: A Meta-Analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2018;28:1428-36.
159. Zheng H, Huang SG, Qin SM, Xiang F. Comparison of laparoscopic versus open liver resection for lesions located in posterosuperior segments: a meta-analysis of short-term and oncological outcomes. *Surgical endoscopy* 2019;33:3910-8.
160. Ai JH, Li JW, Chen J, Bie P, Wang SG, Zheng SG. Feasibility and safety of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with a tumor size of 5-10 cm. *PloS one* 2013;8:e72328.
161. Kwon Y, Han HS, Yoon YS, Cho JY. Are large hepatocellular carcinomas still a contraindication for laparoscopic liver resection? *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2015;25:98-102.
162. Xiangfei M, Yinzhe X, Yingwei P, Shichun L, Weidong D. Open versus laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy* 2019;33:2396-418.
163. Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, Mazzola M, Muscara C, Scotti M, Romito R, Mariani L, Mazzaferro V. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery* 2016;103:871-80.
164. Beard RE, Wang Y, Khan S, Marsh JW, Tsung A, Geller DA. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in early and advanced cirrhosis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2018;20:521-9.
165. Xing L, Guo HB, Kan JL, Liu SG, Lv HT, Liu JH, Bian W. Clinical outcome of open surgery versus laparoscopic surgery for cirrhotic hepatocellular carcinoma patients: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2020;32:239-45.
166. Chen K, Pan Y, Hu GY, Maher H, Zheng XY, Yan JF. Laparoscopic Versus Open Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques* 2018;28:267-74.
167. Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, Huang W, Mukherjee R, Mai G, Sutton R, Liu XB, Hu WM. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology* 2012;18:6657-68.
168. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, Aroori S, Belli G, Besselink M, Briceno J, Gayet B, D'Hondt M, Lesurtel M, Menon K, Lodge P, Rotellar F, Santoyo J, Scatton O, Soubrane O, Sutcliffe R, Van Dam R, White S, Halls MC, Cipriani F, Van der Poel M, Ciria R, Barkhatov L, Gomez-Luque Y, Ocana-Garcia S, Cook A, Buell J, Clavien PA, Dervenis C, Fusai G, Geller D, Lang H, Primrose J, Taylor M, Van Gulik T, Wakabayashi G, Asbun H, Cherqui D. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Annals of surgery* 2018;268:11-8.
169. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW, Jr., Group GW. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC health services research* 2004;4:38.
170. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *Bmj* 1996;312:1215-8.
171. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *Bmj* 1999;319:312-5.
172. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 2005;365:82-93.

173. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate behavioral research* 2011;46:399-424.
174. Chen K, Pan Y, Zhang B, Liu XL, Maher H, Zheng XY. Laparoscopic versus Open Surgery for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of High-Quality Case-Matched Studies. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology* 2018;2018:1746895.
175. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, Curley SA, Ellis LM, Regimbeau JM, Rashid A, Cleary KR, Nagorney DM. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002;20:1527-36.
176. Chang SB, Palavecino M, Wray CJ, Kishi Y, Pisters PW, Vauthey JN. Modified Makuuchi incision for foregut procedures. *Archives of surgery* 2010;145:281-4.
177. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World journal of surgery* 1982;6:3-9.
178. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 2005;12:351-5.
179. Edge S BD, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, Springer 2010.
180. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954;7:462-503.
181. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
182. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Seminars in diagnostic pathology* 1998;15:246-58.
183. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmitti G, Maru DM, Kopetz S, Loyer EM, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Annals of surgery* 2013;257:1079-88.
184. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery* 2009;250:187-96.
185. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons* 2007;204:854-62; discussion 62-4.
186. McMahon JD, Maclver C, Smith M, Stathopoulos P, Wales C, McNulty R, Handley TP, Devine JC. Postoperative complications after major head and neck surgery with free flap repair--prevalence, patterns, and determinants: a prospective cohort study. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2013;51:689-95.
187. Kuss O, Blettner M, Borgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Deutsches Arzteblatt international* 2016;113:597-603.
188. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Sturmer T. Variable selection for propensity score models. *American journal of epidemiology* 2006;163:1149-56.
189. Si MB, Yan PJ, Hao XY, Du ZY, Tian HW, Yang J, Han CW, Yang KH, Guo TK. Efficacy and safety of radiofrequency ablation versus minimally invasive liver surgery for small hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy* 2019;33:2419-29.
190. Hasegawa Y, Koffron AJ, Buell JF, Wakabayashi G. Approaches to laparoscopic liver resection: a meta-analysis of the role of hand-assisted laparoscopic surgery and the hybrid technique. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 2015;22:335-41.
191. Buell JF, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Kim KH, Belli G, Cannon R, Saggi B, Keneko H, Koffron A, Brock G, Dagher I. Evaluation of stapler hepatectomy during a laparoscopic liver resection. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2013;15:845-50.
192. Dural C, Akyuz M, Yazici P, Aksoy E, Aucejo F, Quintini C, Miller C, Fung J, Berber E. Safety and Efficacy of a New Bipolar Energy Device for Parenchymal Dissection in Laparoscopic Liver Resection. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques* 2016;26:21-4.

193. Velayutham V, Fuks D, Nomi T, Kawaguchi Y, Gayet B. 3D visualization reduces operating time when compared to high-definition 2D in laparoscopic liver resection: a case-matched study. *Surgical endoscopy* 2016;30:147-53.
194. Wilson GC, Geller DA. Evolving Surgical Options for Hepatocellular Carcinoma. *Surgical oncology clinics of North America* 2019;28:645-61.
195. Morise Z, Ciria R, Cherqui D, Chen KH, Belli G, Wakabayashi G. Can we expand the indications for laparoscopic liver resection? A systematic review and meta-analysis of laparoscopic liver resection for patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 2015;22:342-52.
196. Kasai M, Cipriani F, Gayet B, Aldrighetti L, Ratti F, Sarmiento JM, Scatton O, Kim KH, Dagher I, Topal B, Primrose J, Nomi T, Fuks D, Abu Hilal M. Laparoscopic versus open major hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Surgery* 2018;163:985-95.
197. Goh EL, Chidambaram S, Ma S. Laparoscopic vs open hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis of the long-term survival outcomes. *International journal of surgery* 2018;50:35-42.
198. Berardi G, Van Cleven S, Fretland AA, Barkhatov L, Halls M, Cipriani F, Aldrighetti L, Abu Hilal M, Edwin B, Troisi RI. Evolution of Laparoscopic Liver Surgery from Innovation to Implementation to Mastery: Perioperative and Oncologic Outcomes of 2,238 Patients from 4 European Specialized Centers. *Journal of the American College of Surgeons* 2017;225:639-49.
199. Ciria R, Gomez-Luque I, Ocana S, Cipriani F, Halls M, Briceno J, Okuda Y, Troisi R, Rotellar F, Soubrane O, Abu Hilal M. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing the Short- and Long-Term Outcomes for Laparoscopic and Open Liver Resections for Hepatocellular Carcinoma: Updated Results from the European Guidelines Meeting on Laparoscopic Liver Surgery, Southampton, UK, 2017. *Annals of surgical oncology* 2019;26:252-63.
200. Morise Z, Wakabayashi G. First quarter century of laparoscopic liver resection. *World journal of gastroenterology* 2017;23:3581-8.
201. Scuderi V, Barkhatov L, Montalti R, Ratti F, Cipriani F, Pardo F, Tranchart H, Dagher I, Rotellar F, Abu Hilal M, Edwin B, Vivarelli M, Aldrighetti L, Troisi RI. Outcome after laparoscopic and open resections of posterosuperior segments of the liver. *The British journal of surgery* 2017;104:751-9.
202. Xu LN, Yang B, Li GP, Gao DW. Assessment of complications after liver surgery: Two novel grading systems applied to patients undergoing hepatectomy. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban* 2017;37:352-6.
203. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World journal of gastroenterology* 2013;19:7983-91.
204. Gani F, Hundt J, Makary MA, Haider AH, Zogg CK, Pawlik TM. Financial Impact of Postoperative Complication Following Hepato-Pancreatico-Biliary Surgery for Cancer. *Annals of surgical oncology* 2016;23:1064-70.
205. Chok KS, Chan MM, Dai WC, Chan AC, Cheung TT, Wong TC, She WH, Lo CM. Survival outcomes of hepatocellular carcinoma resection with postoperative complications - a propensity-score-matched analysis. *Medicine* 2017;96:e6430.
206. Witowski J, Rubinkiewicz M, Mizera M, Wysocki M, Gajewska N, Sitkowski M, Malczak P, Major P, Budzynski A, Pedziwiatr M. Meta-analysis of short- and long-term outcomes after pure laparoscopic versus open liver surgery in hepatocellular carcinoma patients. *Surgical endoscopy* 2019;33:1491-507.
207. Di Sandro S, Danieli M, Ferla F, Lauterio A, De Carlis R, Benuzzi L, Buscemi V, Pezzoli I, De Carlis L. The current role of laparoscopic resection for HCC: a systematic review of past ten years. *Translational gastroenterology and hepatology* 2018;3:68.
208. Parikh A, Washburn KW, Matsuoka L, Pandit U, Kim JE, Almeda J, Mora-Esteves C, Half G, Genyk Y, Holland B, Wilson DJ, Sher L, Koneru B. A multicenter study of 30 days complications after deceased donor liver transplantation in the model for end-stage liver disease score era. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2015;21:1160-8.

209. Okinaga H, Yasunaga H, Hasegawa K, Fushimi K, Kokudo N. Short-Term Outcomes following Hepatectomy in Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of 10,805 Septuagenarians and 2,381 Octo- and Nonagenarians in Japan. *Liver cancer* 2018;7:55-64.
210. Kanazawa A, Tsukamoto T, Shimizu S, Kodai S, Yamazoe S, Yamamoto S, Kubo S. Impact of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with F4-liver cirrhosis. *Surgical endoscopy* 2013;27:2592-7.
211. Fan ST. Problems of hepatectomy in cirrhosis. *Hepato-gastroenterology* 1998;45 Suppl 3:1288-90.
212. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, Brouquet A, Adams RB, American Hepato-Pancreato-Biliary A, Society of Surgical O, Society for Surgery of the Alimentary T. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2010;12:289-99.
213. Chirica M, Scatton O, Massault PP, Aloia T, Randone B, Dousset B, Legmann P, Soubrane O. Treatment of stage IVA hepatocellular carcinoma: should we reappraise the role of surgery? *Archives of surgery* 2008;143:538-43; discussion 43.
214. Moreno Elola-Olaso A, Davenport DL, Hundley JC, Daily MF, Gedaly R. Predictors of surgical site infection after liver resection: a multicentre analysis using National Surgical Quality Improvement Program data. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2012;14:136-41.
215. Harimoto N, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Maeda T, Kajiyama K, Yamanaka T, Maehara Y. Postoperative complications are predictive of poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *The Journal of surgical research* 2015;199:470-7.
216. Madhavan S, Shelat VG, Soong SL, Woon WWL, Huey T, Chan YH, Junnarkar SP. Predicting morbidity of liver resection. *Langenbeck's archives of surgery* 2018;403:359-69.
217. Liu H, Wang D, Yu Y, Ren H, Jiang T. Meta-analysis of efficacy of laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for hepatocarcinoma. *Journal of cancer research and therapeutics* 2017;13:849-55.
218. Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, Nishioka Y, Sugawara T, Amini N, Buettner S, Hashimoto M, Shindoh J, Pawlik TM. Prognostic impact of complications after resection of early stage hepatocellular carcinoma. *Journal of surgical oncology* 2017;115:791-804.
219. Kusano T, Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Shibata K, Ohta M, Kitano S. Predictors and prognostic significance of operative complications in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2009;35:1179-85.
220. Day RW, Cleeland CS, Wang XS, Fielder S, Calhoun J, Conrad C, Vauthey JN, Gottumukkala V, Aloia TA. Patient-Reported Outcomes Accurately Measure the Value of an Enhanced Recovery Program in Liver Surgery. *Journal of the American College of Surgeons* 2015;221:1023-30 e1-2.
221. Melloul E, Hubner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH, Garden OJ, Farges O, Kokudo N, Vauthey JN, Clavien PA, Demartines N. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World journal of surgery* 2016;40:2425-40.
222. Shelat VG, Cipriani F, Basseres T, Armstrong TH, Takhar AS, Pearce NW, AbuHilal M. Pure laparoscopic liver resection for large malignant tumors: does size matter? *Annals of surgical oncology* 2015;22:1288-93.
223. Lee W, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Choi Y, Shin HK, Jang JY, Choi H, Jang JS, Kwon SU. Comparison of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma located in the posterosuperior segments or anterolateral segments: A case-matched analysis. *Surgery* 2016;160:1219-26.
224. Zhu L, Li J, Dong X, Liu X, Bao Z, Feng J, Yu Y, Zhang Y, Wang Z, Wang Z. Hospital costs and length of hospital stay for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma: results of a prospective case series. *Hepato-gastroenterology* 2011;58:2052-7.
225. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD. A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2012;19:3697-705.

226. Lai EC, Tang CN. Long-term Survival Analysis of Robotic Versus Conventional Laparoscopic Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Study. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques* 2016;26:162-6.
227. Shang HT, Bao JH, Zhang XB, Wang HB, Zhang HT, Li ZL. Comparison of Clinical Efficacy and Complications Between Laparoscopic Partial and Open Partial Hepatectomy for Liver Carcinoma: A Meta-Analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2019;29:225-32.
228. Yoh T, Cauchy F, Soubrane O. Techniques for laparoscopic liver parenchymal transection. *Hepatobiliary surgery and nutrition* 2019;8:572-81.
229. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Han HS, Kaneko H, Buell JF. Laparoscopic hepatectomy is theoretically better than open hepatectomy: preparing for the 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 2014;21:723-31.
230. Rhu J, Kim JM, Choi GS, Kwon CHD, Joh JW, Soubrane O. Laparoscopy of hepatocellular carcinoma is helpful in minimizing intra-abdominal adhesion during salvage transplantation. *Annals of surgical treatment and research* 2018;95:258-66.
231. Giebel W GM. *Die medizinische Doktorarbeit: Anleitung zu selbständiger wissenschaftlicher Arbeit für Studenten in der Medizin und Zahnmedizin.* 2000;4.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christoph Waldbaur versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Minimal-invasive und konventionelle Leberteilresektion für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms im Vergleich – Eine Untersuchung der perioperativen und onkologischen Ergebnisse (Minimal invasive versus open hepatectomy for kurative treatment of hepatocellular carcinoma – a comparison of perioperative and oncological outcomes) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung

Christoph Waldbaur hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Mein Beitrag zur u. g. Publikation bestand in der Erstellung der statistischen Auswertung, aus welcher die Tabelle 1 der Publikation entstanden ist, sowie als Teil des Teams, welches die Primärdaten erhoben hat.

Andreas Andreou, Benjamin Struecker, Nathanael Raschzok, Felix Krenzien, Philipp Haber, Simon Wabitsch, **Christoph Waldbaur**, Eva-Maria Touet, Anne-Christine Eichelberg, Georgi Atanasov, Matthias Biebl, Marcus Bahra, Robert Öllinger, Moritz Schmelzle, Johann Pratschke,

Minimal-invasive Versus Open Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Postoperative Outcomes and Long-Term Survivals Using Propensity Score Matching Analysis, Surgical Oncology, 2018 Dec; 27(4):751-758¹

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

7. Lebenslauf

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

8. Danksagung

Ich möchte mich zunächst herzlich bei Herrn Prof. Pratschke, Direktor der Chirurgischen Klinik Campus Charité Mitte / Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die Möglichkeit bedanken, diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können.

Herrn PD Dr. Andreas Andreou danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die stets hilfreiche und kritische Unterstützung bei der Umsetzung. Weiterhin danke ich PD Dr. Felix Krenzien für die Fortführung der Betreuung, die wertvollen Einblicke, zahlreiche Ratschläge und die allzeit offene Tür zur Beantwortung meiner Fragen, ohne die die Durchführung nicht möglich gewesen wäre. Mein Dank gilt ebenso Eva-Maria Touet für die tatkräftige Unterstützung und die fruchtbaren Diskussionen.

Ich möchte mich ganz besonders bei Tine und Merle, meinen Eltern und Geschwistern, die einfach immer für mich da sind und so maßgeblich zum Gelingen beigetragen haben, bedanken.