

Aus der Chirurgischen Klinik am Campus Virchow Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Postoperativer Verlauf und Langzeitergebnisse nach Leberresektion  
bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Cosima Rafferty  
(geb. Schirmer)

aus Heidelberg

Datum der Promotion: 17. September 2021



# VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Faber W., Stockmann, M., Schirmer C., Möllerarnd A., Denecke T., Bahra M., Klein F., Schott E., Neuhaus P. and Seehofer D. *Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC in cirrhosis*. European Journal of Surgical Oncology, 2014. 40(2): p. 208-2013.

Teile und Ergebnisse dieses Papers wurden in dieser Arbeit verwendet. Insbesondere Tabellen 10, 14 und 16 sind aus dem Paper übernommen.

# INHALTSVERZEICHNIS

<u>VORWORT</u>	<u>III</u>
<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	<u>IV</u>
<u>TABELLEN-/ ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>VI</u>
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>VII</u>
<u>ABSTRAKT</u>	<u>IX</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>X</u>
<b><u>1. EINLEITUNG</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b>1.1. DAS HEPATOZELLULÄRE KARZINOM</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. RISIKOFAKTOREN .....	1
1.1.2. PRÄVENTION .....	2
<b>1.2. PATHOGENESE</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3. FRÜHERKENNUNG UND DIAGNOSESTELLUNG</b> .....	<b>4</b>
<b>1.4. BEHANDLUNG</b> .....	<b>5</b>
1.4.1. LEBERFUNKTION - CHILD-PUGH-SCORE .....	7
1.4.2. BARCELONA CLINIC LIVER CARCINOMA STRATEGIE .....	7
1.4.3. CHIRURGISCHE VERFAHREN.....	8
1.4.3.1. LEBERRESEKTION.....	8
1.4.3.2. KOMPLIKATIONEN NACH LEBERTEILRESEKTION.....	9
1.4.3.3. LEBERTRANSPLANTATION .....	12
1.4.4. NICHT-CHIRURGISCHE VERFAHREN .....	13
<b><u>2. FRAGESTELLUNG UND ZIELE DER ARBEIT</u></b>	<b><u>13</u></b>
<b><u>3. MATERIAL UND METHODIK</u></b>	<b><u>14</u></b>
<b>3.1. PATIENTENKOLLEKTIV</b> .....	<b>14</b>
3.1.1. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	14
3.1.2. DIAGNOSESTELLUNG, OPERATION UND NACHBEOBACHTUNG .....	14
<b>3.2. DATENBANK</b> .....	<b>15</b>
3.2.1. PATIENTENBEZOGENE DATEN .....	15

3.2.2. INTRAOPERATIVE DATEN .....	15
3.2.3. HISTOLOGISCHE TUMORSPEZIFISCHE DATEN .....	17
3.2.3.1. TUMORGRADING (NACH EDMONDSON UND STEINER) .....	17
3.2.3.2. TUMORSTAGING .....	18
3.2.4. DATEN ZUM KLINISCHEN VERLAUF .....	19
3.2.4.1. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN: CLAVIEN-KLASSIFIKATION .....	19
3.2.4.2. REZIDIVENTWICKLUNG .....	19
3.2.4.3. LABORWERTE .....	20
3.2.5. STATISTISCHE ANALYSE .....	20
3.2.6. DAS COX-MODELL .....	21
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1. STUDIENPOPULATION UND OPERATIVES PROCEDERE</b> .....	<b>22</b>
4.1.1. ART DER LEBERRESEKTION .....	22
4.1.2. OPERATIONSDAUER UND TRANSFUSIONSPFLICHT .....	23
<b>4.2. POSTOPERATIVE ZEIT</b> .....	<b>24</b>
4.2.1. KOMPLIKATIONEN NACH CLAVIEN .....	24
<b>4.3. TUMORPATHOLOGIE</b> .....	<b>25</b>
4.3.1. TNM-KLASSIFIKATION UND STAGING .....	28
4.3.2. GRADING .....	29
<b>4.4. LABORPARAMETER</b> .....	<b>30</b>
<b>4.5. LANGZEITÜBERLEBEN</b> .....	<b>31</b>
<b>4.6. SIGNIFIKANTE RISIKOFAKTOREN</b> .....	<b>32</b>
4.6.1. REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN .....	32
4.6.2. GESAMTÜBERLEBEN .....	33
<b>5. DISKUSSION</b> .....	<b>36</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>66</b>
<u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG UND ANTEILSERKLÄRUNG</u> .....	<u>XI</u>
<u>LEBENS LAUF</u> .....	<u>XIII</u>
<u>PUBLIKATIONS LISTE</u> .....	<u>XV</u>
<u>DANKSAGUNG UND WIDMUNG</u> .....	<u>XVI</u>

## TABELLENVERZEICHNIS

- Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose  
Tabelle 2: Resektionsarten und betroffene Segmente  
Tabelle 3: Histologische Charakteristika des HCC nach Edmondson und Steiner  
Tabelle 4: TNM-Klassifikation des AJCC für primäre Leberkarzinome (6. Edition, 2002)  
Tabelle 5: Einteilung postoperativer Komplikationen nach Clavien  
Tabelle 6: Laborparameter  
Tabelle 7: Komplikationen nach Clavien-Grad  
Tabelle 8: Komplikationen nach Clavien-Grad für Patienten < 70 Jahren  
Tabelle 9: Komplikationen nach Clavien-Grad für Patienten > 70 Jahren  
Tabelle 10: Daten der univariaten Analyse: Patientenbezogene und peri-/postoperative Werte  
Tabelle 11: Tumorstadien der Gesamtkohorte  
Tabelle 12: Tumorstadien in Patienten < 70 Jahren  
Tabelle 13: Tumorstadien in Patienten > 70 Jahren  
Tabelle 14: Daten der univariaten Analyse: Tumorassoziierte Werte  
Tabelle 15: Prä- und postoperative Laborparameter (Median und Wertebereich)  
Tabelle 16: Daten der univariaten Analyse: Laborparameter

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1: BCLC-Leitlinien  
Abbildung 2: Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud

### **Kaplan-Maier-Kurven:**

- Abbildung 3: Gesamtüberleben  
Abbildung 4: Rezidivfreies Überleben  
Abbildung 5: Gesamtüberleben, jahresabhängig (vor 2007 / nach 2007)  
Abbildung 6: Gesamtüberleben, altersabhängig (< 70Jahren / > 70Jahren)

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AFP	Alpha-Fetoprotein
ALT	Alanin-Aminotransferase
Anti-HBc	HBc-Antikörper
Anti-HCV/ HCV-Ab	Hepatitis C Virus Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
APSAL	<i>Asia-Pacific-Association for the Study of the Liver</i>
APTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Carcinoma</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
cAMP	<i>cyclic adenosine monophosphate</i>
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HAV	Hepatitis A Virus
HBeAg	Hepatitis B exkretorisches Antigen
HBsAg	<i>Hepatitis B Virus surface antigen</i>
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HDV	Hepatitis D Virus
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
ICG	Indocyanine-Green
IgG	Immunglobulin G
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6

INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ITS	Intensivstation
JÜR	Jahresüberlebensrate
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LiMAX	<i>maximum liver function capacity</i>
LTX	Lebertransplantation
MELD	<i>Model for Endstage Liver Disease</i>
MDCT	Multidetektor Computer Tomographie
MR	marginale Resektion
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	<i>non-alcoholic-fatty-liver-disease</i>
NASH	<i>non-alkoholic-steatohepatitis</i>
OP	Operation
POD	<i>post-operative day</i>
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVA	Polyvinylalkohol
RFA	Radiofrequenzablation
RITA	Radiofrequenzinduzierte Thermoablation
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SAB	Subarachnoidalblutung
SHARP	<i>Study of Heart and Renal Protection</i>
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TIA	Transiente ischämische Attacke
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor
TNM	<i>Tumor Nodes Metastasis</i>
TPZ	Thromboplastinzeit
PS	Perfomancestatus
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **ABSTRAKT**

**Hintergrund:** Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eines der häufigsten malignen Tumoren weltweit, wobei die meisten Karzinome auf dem Boden einer Leberzirrhose entstehen. Die einzigen kurativen Behandlungsmöglichkeiten sind eine Leberresektion oder Lebertransplantation. Auf Grund des weltweit herrschenden Organmangels ist eine Leberresektion häufig die Therapie der Wahl. Das Langzeitüberleben nach Resektion ist jedoch durch eine hohe Rate an Rezidiventwicklungen limitiert. Außerdem beschränkt die meist schlechte Leberfunktion, insbesondere in fortgeschrittenen HCC-Stadien und bei vorhandener Zirrhose, die Resektionsmöglichkeiten.

Das Ziel dieser Studie war, mögliche Prognosefaktoren zu identifizieren, die das postoperative Outcome und das Langzeitüberleben nach Resektion bei Patienten mit HCC in Zirrhose beeinflussen. Des Weiteren sollte der Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Resektion untersucht werden.

**Methoden:** Es wurden 141 Patienten mit histologisch verifiziertem HCC in Zirrhose untersucht, die sich zwischen 2000 und 2010 am chirurgischen Zentrum des Campus Virchow-Klinikum der Charité Berlin in kurativer Absicht einer Leberresektion unterzogen haben. Die Daten wurden aus einer prospektiv angelegten Datenbank extrahiert und retrospektiv analysiert. Alle Parameter in der univariaten Analyse mit einem p-Wert  $< 0,05$  wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen.

**Ergebnisse:** Das Gesamtüberleben des Patientenkollektives wurde signifikant durch Patientenalter, Clavien-Grad, Intubation, Lymphgefäßbefall und BMI beeinflusst. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten für das Gesamtkollektiv lagen bei 70,3 %, 49,3 % und 28,5 % für das Gesamtüberleben. Die postoperative Morbidität lag bei 44,7 %. Die postoperative Mortalität lag bei 7,8 %. Für Patienten unter 70 Jahren zeigten sich 1-, 3- und 5-JÜR von 78,5 %, 56,5 % und 47 % für das kumulative Überleben. Patienten  $> 70$  Jahren hatten eine 1-, 3- und 5-JÜR von 59,9 %, 40,3 % und 6,7 %. Dies zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Alterskohorten.

**Schlussfolgerung:** In unserer Studie waren tumorunabhängige Parameter, wie postoperative Komplikationen und Patientenalter, ausschlaggebende Prognosefaktoren, die das Langzeitüberleben beeinflussen, im Vergleich zu vielen tumorabhängigen Faktoren, insbesondere bei Patienten über 70 Jahren. Die Langzeitprognose von Patienten unter 70 Jahren ist jedoch deutlich besser, für diese konnte in unserer Studie eine 5-Jahres Gesamtüberlebensrate von über 50 % nachgewiesen werden.

Trotz allem sollte Alter per se keine Kontraindikation für eine Leberresektion sein. Vielmehr kann bei sorgfältig gestellter Operationsindikation ein akzeptables Langzeitüberleben auch bei älteren Patienten mit HCC in Zirrhose erreicht werden.

## **ABSTRACT**

**Background:** Hepatocellular Carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies worldwide. Frequently HCC patients suffer from an underlying liver cirrhosis. The curative treatment options for HCC are liver transplantation or resection. Due to the shortage of organs for transplantation, liver resection is one of the best treatments available. Due to the high recurrence rate after resection the long-term survival is reduced. Patients commonly have impaired liver function, especially patients with advanced tumor stages or cirrhosis. This limits the possibilities for resection. The goals of our study were to identify potential risk factors, which influence the postoperative outcomes and long-term survival of HCC patients with cirrhosis, who underwent liver resection. We also examined the influence of patient age at time of surgery.

**Methods:** We examined 141 patients with a histologically verified HCC with co-existing cirrhosis, who underwent curative liver resection at the Surgical Centre of the Virchow-Hospital of the Charité in Berlin, between the years of 2000 and 2010. Data was collected retrospectively in a prospective data base for statistical analysis. Univariate parameters with a significant p-value < 0.05 were included in the multivariate analysis.

**Results:** The cumulative survival of the whole cohort was significantly influenced by patient age, Clavien grade, mechanical ventilation, positive lymph vessels and BMI. The 1-, 3- and 5-year survival rates for cumulative survival were 70.3%, 49.3% and 28.5%, respectively. Postoperative morbidity was 44.7%. Postoperative mortality was 7.8%. Splitting the full cohort by age, patients under the age of 70 years showed a 1-, 3- and 5-year cumulative survival rate of 78.5%, 56.5% and 47.0%, respectively. Patients above the age of 70 years showed a cumulative survival rate of 59.9%, 40.3% and 6.7%, respectively. There is a significant difference between the survival rate of the two age groups.

**Conclusion:** Parameters which are not tumor related, like postoperative complications and patient age, seem to be more important risk factors to predict long term survival, than many tumor related factors, especially in patients over 70 years of age. Patients under 70 years of age had a more favorable long-term prognosis, a 5-year survival rate of over 50% could be demonstrated. Nonetheless, age should not be a contraindication for liver resection. Carefully selected cirrhotic elderly patients with HCC can still reach an acceptable long-term survival.

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Das hepatozelluläre Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit die fünfthäufigste Tumorerkrankung. 2008 erkrankten schätzungsweise 523.000 - 635.000 Menschen weltweit an einem HCC. Der Erkrankungsschwerpunkt liegt mit 80 % der Fälle in den südostasiatischen und afrikanischen Ländern. Die Inzidenz in Europa, Nordamerika und Japan ist dagegen wesentlich geringer [1]. In Deutschland erkrankten 2016 ca. 9.000 Menschen an einem Lebertumor, etwa 65 % davon an einem HCC, 8.000 Patienten verstarben an einem HCC [2]. Im Vergleich zu anderen Tumoren spielte das HCC in Deutschland früher eine eher untergeordnete Rolle, die Inzidenz ist jedoch stark gestiegen, so dass es mittlerweile zu den 10 häufigsten karzinom-assoziierten Todesursachen gehört [3]. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist das HCC die häufigste Todesursache [4].

### 1.1.1. Risikofaktoren

Inzidenz und Ursachen des HCCs sind geographisch, ethnisch und geschlechtsspezifisch sehr variabel. Der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines HCCs ist jedoch die Leberzirrhose, unabhängig von deren Genese [5]. Ursachen für die Leberzirrhose sind vor allem virale Hepatitiden und langjähriger Alkoholkonsum. Hereditäre Hämochromatose, Morbus Wilson oder primäre biliäre Zirrhose kommen ebenfalls als Ursache der Leberzirrhose vor. In Südostasien und Sub-Sahara Afrika (Hoch-Inzidenz Regionen für HCC) ist der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines HCCs eine Hepatitis-B-Infektion (HBV-Infektion) [6]. Chronische Hepatitis-C-Infektionen (HCV-Infektionen) sind in Hoch-Inzidenz Regionen wesentlich seltener zu finden. Alkoholkonsum spielt in den asiatischen Ländern lediglich eine untergeordnete Rolle [6]. Im Gegensatz dazu ist der langjährige Alkoholkonsum einer der wesentlichen Risikofaktoren in westlichen Ländern (Niedrig-Inzidenz Regionen für HCC). Chronische HCV-Infektionen als Ursache steigen jedoch auch hier in ihrer Inzidenz über die letzten Jahre sichtbar an [6]. Ein weiterer Risikofaktor, der mit dem Wandel der Zeit auch an Wichtigkeit und Inzidenz gewinnt in den Niedrig-Inzidenz Regionen, ist das metabolische Syndrom (Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie, Insulinresistenz). Adipositas, Dyslipidämie, sowie die Insulinresistenz (im Verlauf Entwicklung zu Diabetes mellitus Typ II) bilden eine ausreichende Grundlage für die Entwicklung einer *non-alcoholic-fatty-liver-disease* (NAFLD) oder einer *non-alcoholic-steatohepatitis* (NASH), welche sich beide in eine Leberfibrose und letztendlich -zirrhose entwickeln können [6]. So gilt Diabetes, vorrangig Typ II, als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs [7, 8].

Des Weiteren beeinflusst Adipositas die Mortalitätsrate des HCC wesentlich. Ab einem Body Mass Index (BMI)  $>35 \text{ kg/m}^2$  steigt das relative Sterberisiko um 5,2, geschlechtsunabhängig, im Vergleich zu Patienten mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  [9].

Auch Tabakgenuss führt zu einem erhöhten Risiko [4]. Marrero et al. konnten 2005 in einer Studie nachweisen, dass starker Alkohol- und Tabakkonsum sowie Adipositas, nicht nur unabhängige Risikofaktoren für ein HCC darstellen, sondern dass alle drei einen synergistischen Effekt auf die Entwicklung eines HCCs haben [9].

Im Allgemeinen sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Es werden zwei unterschiedliche Theorien für dieses Phänomen diskutiert. Zum einen kann es einfach an einer höheren Erkrankungs- und Expositionsrate durch Hepatitisinfektionen und Leberkarzinogenen bei Männern liegen. Auf der anderen Seite gibt es Hinweise auf eine IL-6- (Interleukin-6) Modulation durch Östrogene, die Frauen weniger karzinomanfällig machen [10]. Die durch Östrogene gehemmte IL-6-Produktion kann so zu einem reduzierten Leberschaden und kompensatorischem Wachstum von Leberzellen führen [8]. Naugler et al. führten dazu 2007 ein Experiment an Mäusen durch, welches diese Hypothese unterstützt [11].

### **1.1.2. Prävention**

Präventivmaßnahmen im weiteren Sinne zur Verhinderung der Entwicklung eines HCCs beziehen sich auf die initiale Ursache der Lebererkrankung. So können zum Beispiel Impfungen gegen Hepatitis B einen Ausbruch der Krankheit und deren Chronifizierung verhindern, und es kann damit einem Leberschaden und der Entstehung eines HBV assoziierten HCCs präventiv vorgebeugt werden [4].

In Hinsicht auf Hepatitis-C ist die beste Präventionsmaßnahme die Vermeidung der Virusübertragung. Im Falle einer Hepatitis-C-Infektion gilt es das Voranschreiten der Krankheit zu verhindern. Mit antiviralen Medikamenten wird versucht, den Übergang vom akuten in das chronische Stadium der Infektion zu stoppen und damit der Entwicklung einer Leberzirrhose und somit Grundlage für ein HCC entgegen zu wirken [4].

Die Einnahme von Kaffee verringert zudem das Risiko, an einem HCC zu erkranken [4]. Dies betreffend konnten Bravi et al. 2009 in ihrer Metaanalyse eine Risikoreduktion von 43% feststellen, im Vergleich von Nicht- oder/Wenigtrinkern und Personen, die über drei Tassen Kaffee pro Tag zu sich nehmen [12]. Wiltberger et al. demonstrierten in einer Studie von 2019 ebenso, dass Kaffeetrinken mit einem erniedrigten Risiko für HCC-Rezidive und einem verbesserten Gesamtüberleben nach Lebertransplantation in Verbindung gebracht werden konnte [13].

### 1.2. Pathogenese

Die Entstehung eines HCCs ist ein schrittweiser Prozess, der fast ausschließlich auf dem Boden chronischer Lebererkrankungen stattfindet. Je nach zu Grunde liegender Krankheit sind unterschiedliche tumorfördernde molekulare Mechanismen bekannt. All diesen Lebererkrankungen ist jedoch der allgemeine Mechanismus der chronischen Leberschädigung gemeinsam. Das Lebergewebe ist durch permanenten Zelluntergang und vermehrte Produktion und Ausschüttung inflammatorischer Substanzen einer kontinuierlichen Regeneration und damit erhöhten Zellteilungsrate ausgesetzt [14]. Die vermehrte Zellteilung birgt ein statistisch erhöhtes Mutationsrisiko und führt zu einer beschleunigten Telomerverkürzung [15]. Telomere dienen dem Schutz der Chromosomenenden und sorgen für chromosomale Stabilität bei der DNS- (Desoxyribonukleinsäure) Replikation. Eine zu starke Verkürzung der Telomere führt zur Apoptose der Zelle und schränkt somit die Proliferationsfähigkeit des Lebergewebes ein. Des Weiteren begünstigt die Dysfunktion der Telomere eine ungewollte Fusion von Chromosomen, welches zu Chromosomenaberrationen und chromosomaler Instabilität führt und damit die Transformation von Leberzellen und die Hepatokarzinogenese fördert [15, 16]. Das HCC entwickelt sich aus kleinen prämaligen Läsionen. Diese dysplastischen Foci sind kleiner als 0,1 Zentimeter (cm) im Durchmesser und zeigen bereits ein expansives, klonales Wachstum. Überschreiten die Foci den Durchmesser von 0,1 cm, werden sie als dysplastische Knoten bezeichnet. Histologisch weisen diese Knoten schon einige Veränderungen auf, die auch beim HCC zu finden sind. Eindeutige maligne Veränderungen sind jedoch noch nicht nachweisbar [14]. Über Jahre hinweg gehen die dysplastischen Knoten dann in ein frühes HCC über, welches noch einen hohen Differenzierungsgrad aufweist, aber bereits interstitiell bzw. selten auch schon vaskulär invasiv wächst. Mit zunehmender Malignität kommt es zu einem raschen Tumorwachstum sowie intrahepatischer Metastasierung. Eine Fernmetastasierung ist eher selten [15].

Es konnte mittlerweile mehrfach belegt werden, dass eine unterliegende Zirrhose eine große Rolle in der Pathogenese des HCC spielt. Südostasien und Sub-Sahara Afrika sind Hoch-Inzidenz Regionen für HCC. In diesen Regionen ist die Inzidenz eines HCC ohne Zirrhose jedoch durchaus nicht ungewöhnlich. Im Gegensatz dazu ist in Niedrig-Inzidenz Regionen, wie Europa, Ozeanien und Nordamerika, ein HCC fast immer auf der Grundlage einer Leberzirrhose zu finden [6].

Infektionen mit HBV und/oder HCV verursachen Veränderungen auf Ebene der Genexpression, die ein Voranschreiten der Hepatokarzinogenese unterstützen. Die Aktivierung diverser Signalwege durch HBV- bzw. HCV-Proteine verhindert eine regelgerechte Apoptose fehlerhafter Zellen und fördert das Überleben und die Replikation von HBV und HCV [17]. Im Falle von HBV ist

außerdem eine Integration der Virus-DNS in das Wirtsgenom möglich, welche zwar keinerlei Rolle bei der Replikation der Viren spielt, aber zu Instabilität der zellulären DNS führen kann und somit chromosomale Aberrationen begünstigt [14].

Insbesondere in tropischen Ländern der Dritten Welt spielen auch Aflatoxine eine nachweisbare Rolle bei der Entstehung von HCC. Das Mykotoxin Aflatoxin B1 wird durch Pilze der Gattung *Aspergillus flavus* produziert und führt, besonders unter ungünstigen Hygienebedingungen, zu Kontamination von Nahrungsmitteln. Es konnte eine hohe epidemiologische Korrelation zwischen einer Nahrungsmittelbelastung mit Aflatoxinen und der Entwicklung von HCC nachgewiesen werden. Aflatoxin B1 inhibiert je nach Dosis die Protein-Synthese, welches in fehlenden Bausteinen von Zellmembranen und gestörter Zell-Zell-Kommunikation resultieren kann und somit die Tumorgenese fördert [14, 18].

### **1.3. Früherkennung und Diagnosestellung**

Die Diagnose hepatozelluläres Karzinom wurde lange Zeit erst in bereits fortgeschrittenen Stadien gestellt. Grund dafür sind die recht uncharakteristischen Symptome, die sich kaum von den Symptomen einer Leberzirrhose ohne HCC unterscheiden. Symptome der dekompensierenden Leberinsuffizienz wie Ikterus, abdominale Schmerzen, zunehmendem Aszites, Enzephalopathie und allgemeiner körperlicher Abbau treten erst in sehr fortgeschrittenen Stadien auf [8, 19]. Um die Wahrscheinlichkeit für einen kurativen Therapieansatz zu erhöhen, ist jedoch eine möglichst frühe Diagnosestellung nötig. Dies ist allerdings nur durch regelmäßige Screeninguntersuchungen realisierbar. Die *American Association for the Study of Liver Disease* spricht in ihrer Guideline Empfehlungen aus, welche Patientengruppen in ein Früherkennungs-Screening-Programm aufgenommen werden sollten [20]. Grundsätzlich gilt die Empfehlung zur HCC-Vorsorge für alle Patienten mit Leberzirrhose, sowie Patienten mit einer lange bestehenden HBV-Infektion ohne Zirrhose [8]. Der erste Schritt zur Früherkennung erfolgt per Ultraschall. Risikopatienten sollten sich alle sechs Monate zu einer Leberultraschalluntersuchung vorstellen [1]. Das weitere Vorgehen bei Auffinden eines Leberherdes im Ultraschall ist abhängig von der Größe des Befundes. Bei Knoten  $< 1$  cm sollten diese zunächst abwartend beobachtet werden, da bei sehr kleinen Befunden kaum eine zuverlässige Diagnose gestellt werden kann. Eine Biopsie gestaltet sich oft schwierig, aufgrund unzugänglicher Lokalisierung des Herdes oder eines erhöhten Blutungsrisikos. Selbst bei erfolgreicher Biopsieentnahme, kann eine Fehlbiopsie bei kleinen Herden nicht ausgeschlossen werden [4, 8]. Für diese Patienten wird eine Überwachung via Ultraschall im Abstand von drei Monaten empfohlen [8, 20].

Knoten  $> 1$  cm erfordern immer eine weitere diagnostische Abklärung. Auch hier gelten für eine Biopsie die oben genannten Schwierigkeiten, weshalb Kontrastmittel-verstärkte bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen (4-Phasen Multidetektor Computer Tomographie (MDCT) / dynamische Kontrastmittel-verstärkte Magnet Resonanz Tomographie (MRT)) [21]. Das HCC zeigt eine tumorspezifische Kontrastmittelaufnahme; es kommt zu einer Hypervaskularisation in der arteriellen Phase mit darauffolgendem raschem Auswaschen des Kontrastmittels in der venösen-verzögerten Phase. Sind in keiner der verfügbaren Bildgebungsverfahren eindeutige HCC-Charakteristika aufzufinden, ist es doch sinnvoll eine Biopsie anzustreben, vor allem bei hypovaskulären Tumoren und bei Knoten mit einer Größe von  $> 1$  cm. Um histologisch die Diagnose eines HCC nach Biopsie zu sichern werden verschiedene Immunfärbungen durchgeführt: Glypican 3, Hitzeschockprotein 70 und Glutaminsynthetase. Mindestens zwei der drei müssen positiv ausfallen um die Diagnose zu bestätigen [21]. Theoretisch könnte auch der Nachweis des Tumormarkers Alpha-Fetoproteins (AFP) im Serum für die Früherkennung genutzt werden. In der Praxis gestaltet sich dies jedoch schwierig. Denn die Menge des Tumormarkers AFP korreliert mit der Tumorgöße, wodurch die Bestimmung und Interpretation von Werten bei sehr kleinen Tumoren im Frühstadium erschwert bis unmöglich ist. Des Weiteren ist das AFP kein HCC spezifischer Parameter. AFP-Erhöhungen können bei HBV- und HCV-Infektionen vorkommen, aber auch bei anderen Tumoren wie dem cholangiozellulärem Karzinom und dem Magen-Karzinom [8]. Es konnte gezeigt werden, dass AFP Bestimmung und Ultraschall gemeinsam zu keiner statistisch signifikanten Sensitivitätserhöhung führten im Vergleich zur alleinigen Ultraschalluntersuchung [22].

### **1.4. Behandlung**

Die Behandlung des HCCs richtet sich nach Krankheitsstadium, Tumorgöße und -lokalisation, sowie nach der Leberfunktionsreserve im Falle einer Resektion. Hier kommt häufig die Barcelona Clinic Liver Carcinoma (BCLC)-Klassifikation als strategisches Hilfsmittel zur Auswahl der besten Therapieform zum Einsatz. In frühen Stadien der Krankheit werden vor allem chirurgische und ablativ Verfahren mit kurativer Intention genutzt. Spätere Stadien werden vor allem mit transarterieller Chemoembolisation (TACE) sowie medikamentös behandelt, mit meist palliativem Therapieziel. Im Endstadium des HCCs gilt die „*Best supportive Care*“ als einzig sinnvoller Behandlungsweg [8].

### 1.4.1. Leberfunktion - Child-Pugh-Score

Um das optimale Behandlungskonzept zu erstellen, muss zunächst beurteilt werden in welchem Zustand sich die Leber des Patienten befindet und wie groß die zu erwartende Funktionsreserve des vorbeschädigten Organs ist, da die Leberfunktion ein wichtiger Indikator für die Möglichkeit einer Resektion ist. Eine Zirrhosebildung geht mit unterschiedlichen Funktionsverlusten einher. Zum einen ist die Stoffwechselfunktion der Leber gestört, wobei Ammonium z. B. nicht ausgeschieden werden kann und sich im Körper ansammelt, was im schlimmsten Fall zusammen mit anderen nicht ausgeschiedenen Substanzen zu einer schweren Enzephalopathie bis hin zum Coma hepaticum führen kann.

Auch die Syntheseleistung der zirrhotischen Leber ist eingeschränkt, so kann es zu erniedrigten Albuminwerten und daraus resultierendem Aszites kommen. Die Leber ist zudem für die Bildung von Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) zuständig. Im Falle einer Synthesestörung kommt es so zu fallenden Quick- und INR-Werten. Im Jahre 1973 machten sich Child und Pugh diese Stoffwechsel- und Syntheseleistungsstörungen zu Nutzen und erarbeiteten einen Prognosescore [23]. Der Child-Pugh-Score wird als ein Maß für die Leberfunktion verwendet. Er setzt sich aus fünf Parametern zusammen:

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose. Modifiziert nach: [24]

PARAMETER	PUNKTE		
	1	2	3
Aszites	keine	wenig	moderat
Enzephalopathie	keine	Grad I+II	Grad III - IV
Serum-Bilirubin (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
INR	< 1,7	1,7 - 2,2	> 2,2
Albumin im Serum (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8

Je nach Schweregrad der fünf Parameter werden zwischen einem und drei Punkten vergeben. Ausgewertet wird dann nach der Gesamtzahl in drei Stadien: Stadium A (6 Punkte), Stadium B (7-9 Punkte) und Stadium C (10-15 Punkte). Die Einteilung in Stadien hilft eine Prognose über das Überleben von an Zirrhose (ohne ein HCC) erkrankten Patienten zu stellen. Die 1-, 5-, 10-Jahresüberlebensraten (JÜR) im Stadium A sind 84 %, 44 % und 27 %. Im Stadium B sind die 1-, 5-,

10- JÜR 62 %, 20 %, 10 %. Bei Patienten im Child-Pugh-Stadium C sind die 1- und 5- JÜR 42 % und 21 %, die 10-JÜR liegt bei 0 % [24]. Der Child-Pugh-Score kann in der sogenannten Barcelona Liver Carcinoma Strategie (BCLC) genutzt werden, um eine geeignete Behandlungsform zu finden.

### 1.4.2. Barcelona Clinic Liver Carcinoma Strategie

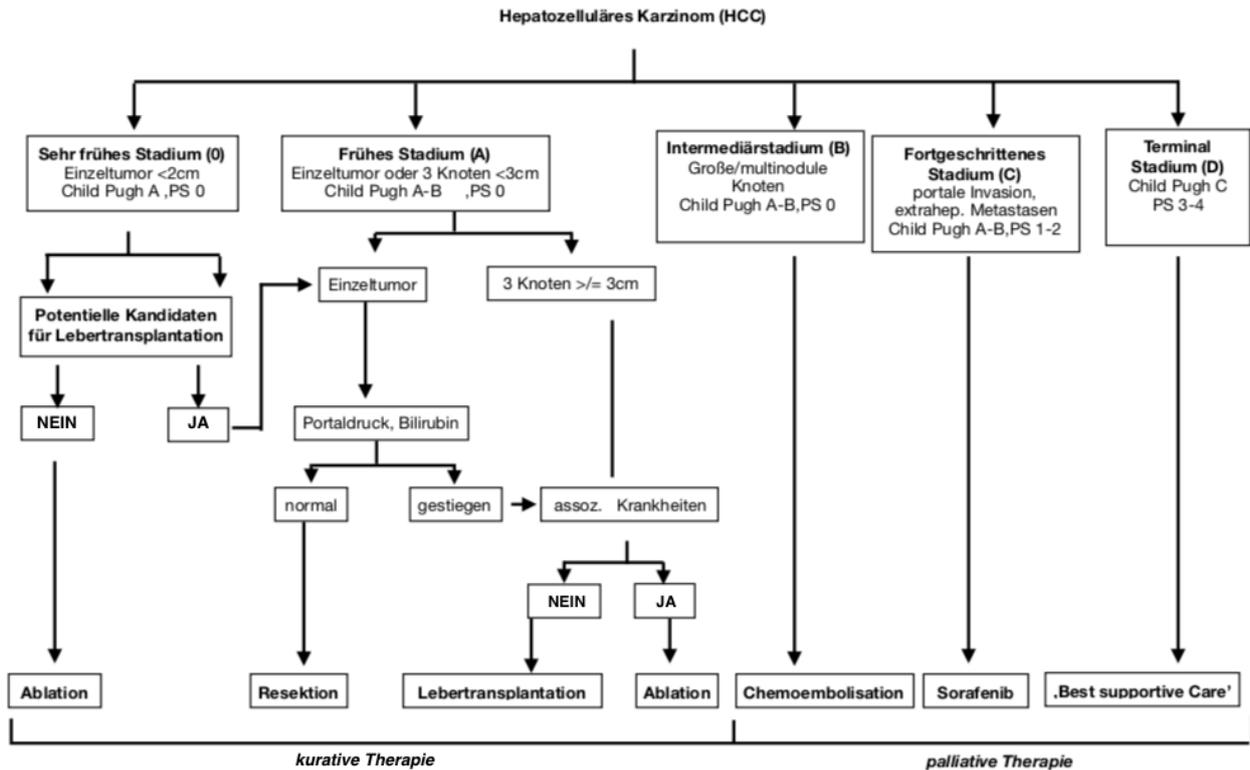


Abbildung 1: BCLC-Leitlinien, Abbildung modifiziert und übersetzt aus [1]

Die Barcelona Clinic Liver Carcinoma Strategie (siehe Abbildung 1) ist ein häufig genutztes Staging und Klassifizierung-System für HCC in der westlichen Welt. Die Besonderheit und Einzigartigkeit des BCLC-Systems liegt in der Verknüpfung von Staging und Therapieempfehlung [8]. Die Verwendung des BCLC-Systems wird sowohl von der europäischen als auch von der amerikanischen Ärztekammer empfohlen [21]. Die BCLC-Strategie wurde im Jahre 1999 entwickelt. Sie wird regelmäßig an den neuesten Stand der Wissenschaften angepasst. So zum Beispiel 2002, als gezeigt werden konnte, dass die Chemoembolisation eine wirksame Therapie für Patienten im intermediären Stadium ist.

Das BCLC-System unterteilt HCC-Patienten in fünf unterschiedliche Gruppen (BCLC 0-D), je nach Tumoranzahl und -größe, Leberfunktion (Child-Pugh), extrahepatischer Metastasierung und persönlichem Performancestatus (PS) [8]. Jedes Stadium ist mit einem empfohlenen Behandlungsalgorithmus verknüpft. Die Behandlungsvorschläge sollten jedoch in jedem Fall individuell abgewogen werden, da insbesondere Patienten im intermediären Stadium von mehr als einer Therapieoption profitieren können [25].

### **1.4.3. Chirurgische Verfahren**

Chirurgische Behandlungsformen, wie Resektion und Transplantation, sind häufig die zuerst bedachten Therapieverfahren. Sie zählen zu den kurativen Therapieansätzen.

#### **1.4.3.1. Leberresektion**

Bei der Leberresektion (Hepatektomie) werden erkrankte Teile der Leber entfernt. Sie ist eine notwendige Alternative zur Lebertransplantation, da Organmangel und Wartezeiten eine zeitnahe Therapie erschweren. Besonders in den früheren Stadien des HCCs lassen sich durch Resektion heutzutage gute Ergebnisse erzielen. Die perioperative Mortalität liegt bei Patienten mit Zirrhose bei etwa 2-3 % [26]. Limitierender Faktor ist hier die Leberfunktion, die insbesondere bei Patienten mit Zirrhose stark eingeschränkt sein kann. Eine Resektion ist nicht angebracht, wenn der übrigbleibende Teil der Leber postoperativ nicht mehr effizient arbeiten kann und es unweigerlich zum Organversagen kommt [8]. Es sollte bei Patienten mit Zirrhose nur dann eine Leberteileresektion durchgeführt werden, wenn das voraussichtliche Leberrestvolumen mindestens 40 % beträgt. Bei Patienten ohne Zirrhose ist auch ein Leberrestvolumen von 25 % noch tragbar [27]. Um präoperativ einen Eindruck für das postoperativ verbleibende und funktionsfähige Leberrestvolumen zu bekommen, gibt es mittlerweile mehrere Optionen. An der Charité wird seit einigen Jahren ein Verfahren entwickelt und angewandt, dass über eine Ausatemluftanalyse eine Korrelation mit dem postoperativ übrigbleibenden Leberteilstück zulässt. Das sogenannte LiMAX-Verfahren macht sich die Tatsache zu Nutze, dass in den Körper injiziertes C-Methacetin durch P450 Typ 1AC Enzyme in der Leber in Kohlenstoffdioxid umgewandelt und dieses mit der Ausatemluft ausgeschieden wird und gemessen werden kann [28]. Je höher die ausgeschiedene CO<sub>2</sub>-Konzentration, desto mehr funktionsfähige Leber ist vorhanden.

Resektionen werden bevorzugt anatomisch durchgeführt. Bei einer anatomischen Resektion werden auf systematische Art und Weise die betroffenen Lebersegmente sowie die dazu gehörigen Gefäße und Gallenwege reseziert. Auf diese Weise wird genau der Teil des umliegenden Leber-

gewebes entfernt, in welchem erste maligne Zellausbreitungen und Mikrogefäßinvasionen stattgefunden haben können. Dadurch wird die Chance auf einen tumorfreien weiteren Verlauf erhöht. Im Falle einer nicht-anatomischen Resektion wird der Tumor mit einem ausreichenden Tumorrand reseziert. Sollte der Tumorrand jedoch nicht ausreichend gewählt worden sein, können maligne Zellen eventuell zurückbleiben und somit zu einem erneuten Erkrankungsausbruch führen. Der große Vorteil der nicht-anatomischen Resektion ist jedoch der Erhalt von wesentlich mehr Lebergewebe, welches insbesondere für Patienten mit Zirrhose eine wichtige Rolle spielt [29].

Selten kann ein sehr invasiv wachsender Phänotyp auftreten, bei dem sich die Tumorzellen recht früh und schnell entwickeln. In diesen Fällen hat auch die anatomische Resektion keine Vorteile, da es durch die starke Invasivität unabhängig davon zu weiterem Tumorwachstum kommt [8].

### **1.4.3.2. Komplikationen nach Leberteilesektion**

Die meist gemeldete Komplikation nach Leberteilesektion bei Patienten mit Zirrhose ist Leberversagen auf Grund einer Restleberinsuffizienz, welche mit refraktärer Aszites, Pleuraergüssen, und gastrointestinalen Blutungen einhergehen kann. Des Weiteren sind ein Galleleck, lokale Wundheilungsstörungen, sowie eine erhöhte intraabdominelle Infektionsrate häufige Komplikationen [30]. Ein signifikanter Anteil dieser Komplikationen werden, wie oben erwähnt, durch Leberversagen verursacht. Die Inzidenz variiert in Abhängigkeit von der präoperativen Leberfunktionsreserve und wird in der Literatur zwischen 0,7 % bis 35 % angegeben [31]. Die Definition des postoperativen Leberversagens unterliegt keinem standardisierten System. Die *International Study Group of Liver Surgeries* hat eine Definition vorgeschlagen, die sowohl klinische als auch biochemische Werte beinhaltet. Sie definieren postoperatives Leberversagen, als eine Verschlechterung der Leberfunktion, die dazu führt, dass ihre synthetische, exkretorische sowie entgiftende Leistung nicht beibehalten werden kann. Dies kann durch einen Anstieg des INR und einer begleitenden Hyperbilirubinämie an oder nach dem fünften postoperativen Tag charakterisiert sein [27]. Folgende klinische und biologische Parameter können Anzeichen für ein Leberversagen sein: Aszites, Enzephalopathie, Ikterus, verlängerte Prothrombinzeit, Hyperbilirubinämie sowie Hypoalbuminämie. Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion nach Leberresektion kann durch mehrere intraoperative Faktoren beeinflusst werden: massiver Blutverlust während oder nach der Operation (OP) und verlängertes Clamping der Lebergefäße, welches beides zu einer Hypoperfusion der Leber führt; ungenügender Flüssigkeitsersatz während der OP, welches zu einer sekundären Hypovolämie führt; Entfernung von übermäßig großen Leberparenchymanteilen, sowie irreparable Schäden an den leberversorgenden Gefäßen [32].

Aszites ist eine weitere häufige postoperative Komplikation nach Leberresektion [33]. Aszites im Allgemeinen gilt bereits als Dekompensationszeichen einer zirrhotischen Leber ohne sich einer Operation unterzogen zu haben [30]. Aszites als postoperative Komplikation wird definiert, als die Drainage von mehr als zwei Liter aszitischer Flüssigkeit pro Tag für mehr als drei Tage, eine Drainage durch Parazentesis nach Entfernung des abdominellen Drainagesystems oder ein postoperativer Krankenhausaufenthalt von mehr als 30 Tagen auf Grund von Aszites. Postoperativer Aszites kann mehrere Ursachen haben. Die Beeinträchtigung der Leberfunktion durch die Laparotomie kann zu Hypoproteinämie und Hypalbuminämie führen, Lymphstrukturen können beschädigt werden, Schäden durch das Clamping können auftreten und es kommt zu einer Veränderung der portalen Blutverteilung. Alle diese Faktoren können zu einer postoperativen Aszitesentwicklung beitragen [32]. Eine postoperative Aszitesansammlung tritt häufiger bei Patienten mit chronischer Hepatitis oder Zirrhose auf, bei Patienten mit präoperativer gesunder Leber (außer des HCCs) ist Aszites häufig nach erweiterten Resektionen, die mit großem Gewebeverlust einhergehen, zu beobachten. Behandelt werden Aszitespatienten üblicherweise mit Fresh-Frozen-Plasma (FFP) und Albumininfusionen sowie Diuretika. Sollte es zu refraktärem Aszites kommen, der durch eine bleibende Leberdekomensation entsteht, kann eine Lebertransplantation nötig sein [32].

Pleuraergüsse kommen häufig als reaktive Ereignisse durch die Reizung des Diaphragmas, während der Resektion vor. Außerdem werden sie durch die häufig postoperativ bestehende Hypoproteinämie und Hypalbuminämie als Extravasation der freien Flüssigkeit auf Grund der gestörten Leberfunktion gefördert. Lungenödeme treten meist durch transfusions-bedingte akute Lungeninsuffizienz oder übermäßige Flüssigkeitsgabe auf, welche zu einer erhöhten Permeabilität der alveolären Kapillarmembranen führen. In beiden Fällen bilden sich die Flüssigkeitsansammlungen normalerweise innerhalb weniger Tage spontan wieder zurück [34].

Eine häufige postoperative Komplikation tritt in Zusammenhang mit dem Eingriff in das biliäre System auf. Gallecks treten bei bis zu 12% der postoperativen Patienten auf und sind der Hauptgrund für postoperative Morbidität. Sie können zu intraabdominellen Infektionen führen und im schlimmsten Fall einen tödlichen Verlauf haben [35]. Ein biliäres Leck definiert sich über ein Bilirubinlevel in der Drainageflüssigkeit  $> 5,0$  mg/dl, welches über einen Zeitraum von mehr als sieben Tagen präsent ist. Oder über ein Bilirubinlevel  $> 5,0$  mg/dl in einer intraabdominellen Flüssigkeitsansammlung nach Entfernung der perkutanen Drainage [32].

Es werden folgende Gallecktypen unterschieden: Typ I ist ein kommunizierendes Galleck, es besteht trotz Verletzung weiterhin eine Verbindung zum Hauptgallenstamm und ein Abfluß der

Gallenflüßigkeit ist eventuell noch möglich. Typ II ist ein nicht kommunizierendes Galleleck, welches durch langsam austretende Gallenflüssigkeit aus beschädigten oder offenliegenden Leberparenchymzellen entsteht [32, 35]. Diese mikroskopischen Lecks auf kapillärer Basis sind während der Operation oft nicht zu entdecken [32]. Prinzipiell kann eine biliäre Dekompression mittels Galledrainage die Inzidenz an Gallecks verringern. Ein erhöhter intrabiliärer Druck kann die Ligatur des abgesetzten Gallengangs gefährden und das Risiko eines Gallenlecks erhöhen. Zur biliären Dekompression wird intraoperativ eine T-förmige Drainage (T-tube) in den Ductus choledochus eingesetzt, um für einen stetigen Gallenfluss zu sorgen [35]. Geringe Gallecks versiegen meist spontan und Patienten können konservativ behandelt werden, solange eine effektive Drainage vorhanden ist, oder aber es besteht die Möglichkeit einer endoskopischen oder perkutanen Behandlung [32, 35]. In manchen Fällen können Gallecks jedoch präsent bleiben. Dies ist meistens der Fall, wenn es zur Verletzung eines Gallehauptstammes, während der Operation gekommen ist. Nicht-chirurgische Verfahren, wie zum Beispiel nasobiliäre Drainagen sind in diesen Fällen chirurgischen Verfahren vorzuziehen. Sollte der verletzte Gallengang jedoch keinerlei Verbindung mit einem Hauptgallengang haben, ist eine interventionelle Behandlung oder sogar eine Re-Operation notwendig. [32].

Eine intraabdominelle Infektionsgefahr besteht nach jeder abdominalen Operation. Bei Leberresektionen steigt dieses Risiko insbesondere durch die Gefahr einer Aszites oder Galleansammlung. Jegliche Ansammlung von Flüssigkeit im Operationsfeld bietet eine Grundlage für bakterielles Wachstum [32].

Auch Wundheilungsstörungen gehören zu allgemeinen operativen Komplikationen. Es kann zu Wunddehiszenzen kommen, die eventuelle weitere operative Korrekturen benötigen. Insbesondere Wundinfektionen sind eine gefürchtete Komplikation, da sie den Heilungsprozess und auch den Krankenhausaufenthalt erheblich verlängern können [36].

Postoperative gastrointestinale Blutungen sind insbesondere bei Patienten mit Zirrhose, die eine portale Hypertension und ösophageale Varizen entwickelt haben, ein Risiko. Bei Patienten mit einer präoperativ moderaten portalen Hypertension kann diese durch die Resektion verschlimmert werden und es kann zu teilweise fatalen Varizenblutungen kommen. Es gibt jedoch die Möglichkeit bei Gefahr einer Varizenblutung eine prophylaktische Varizenligatur durchzuführen, um das Risiko einer Blutung zu senken [37].

### 1.4.3.3. Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist die beste Therapieoption im Falle eines HCCs bei Patienten mit Zirrhose. Es werden nicht nur der Tumor und eventuell bestehende Satellitenknoten entfernt, sondern auch die zugrunde liegende Ursache, die Zirrhose. Und im Gegensatz zu Resektion obliegt die Prozedur damit auch nicht der Beschränkung durch eine verminderte Leberfunktion [4]. Um das beste Ergebnis zu erzielen ist es jedoch auch bei der Lebertransplantation wichtig Patienten sorgfältig auszuwählen. In den 1980ern wurden bei einem weitaus breiteren Patientenkollektiv Lebertransplantationen durchgeführt, mit dem Ergebnis einer Rezidivrate von 32-54 % und einer 5-Jahresüberlebensrate (JÜR) von unter 40 %. Die schlechten Outcomes spiegelten die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien, sowie Gefäßinvasion oder extrahepatischen Metastasen wider. Analysen der Behandlungsdaten führten zu der Erkenntnis, dass Patienten mit Zufallsbefund eines HCCs nach Transplantation mehr oder weniger dieselben Überlebensraten zeigten wie Patienten, die aus nicht-malignen Gründen transplantiert wurden. Seit dieser Erkenntnis in den 1990ern begann eine wesentlich strengere Patientenselektion, und es wurden die sogenannten Milan-Kriterien eingeführt [38]. Die Kriterien beschreiben Patienten mit entweder einem einzelnen HCC bis 5 cm Größe oder bis zu drei Knoten < 3cm. Entsprechen Patienten diesen Kriterien und es lagen weder eine Gefäßinvasion noch extrahepatische Metastasen vor, wurde eine Lebertransplantation in Betracht gezogen. Durch die Auswahl von „optimalen“ Kandidaten in den frühen Stadien des HCCs verbesserten sich die Langzeitergebnisse drastisch. Heutzutage ist der jedoch immer stärkere zunehmende Organmangel ein nicht zu übersehendes Problem. Aus diesem Grunde wird die Vergabe der Spenderorgane streng evaluiert. Patienten mit Zirrhose, deren Tumore innerhalb der Milan-Kriterien liegen, werden für eine Listung bei Eurotransplant in Betracht gezogen, falls keine Kontraindikationen vorliegen. Bei Patienten mit kleinen HCC-Befunden wird bei guter Lage und geringem Resektionsvolumen vorrangig eine Hepatektomie angestrebt [38].

Ein weiteres Instrument zur besseren Einschätzung der Prognose, ist der *Model for End stage liver disease Score* (MELD-Score) [39]. Er wurde anfangs als Prognosescore bei Patienten mit Zirrhose angewandt, die sich einer transjugularen intrahepatischen Shunt Operation unterzogen haben. Mittlerweile wird der MELD-Score zur Evaluation der Prognose bei sämtlichen leberzirrhotischen Erkrankungen genutzt. Das Model besteht aus einem Algorithmus, der Serum-Kreatinin, Bilirubinlevel sowie INR in Betracht zieht:  $MELD = 9.57 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 3.78 \times \ln(\text{Gesamtbilirubin}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.43$ . Auf einer Scala von 6-40 werden demnach Punkte verteilt, die direkt mit einer 3-Monats Überlebensrate korrelieren. Bei einem MELD-Score von unter

15 scheint das Risiko einer Lebertransplantation deren Vorzüge zu überwiegen. Eine Lebertransplantation sollte demnach erst nach Erreichen eines Wertes  $> 15$  in Betracht gezogen werden [39].

### 1.4.4. Nicht-chirurgische Verfahren

Kommen chirurgische Verfahren nicht in Frage, auf Grund der Größe oder der Lage des Tumors, gibt es ein weitreichendes Sortiment von Behandlungen, die hier zum Einsatz kommen können. Nur 30-40 % aller HCC-Patienten eignen sich für kurative Behandlungsmethoden. So bleiben den meisten Patienten nur locoregionale Behandlungen, wie zum Beispiel transarterielle Chemotherapie (TACE), systemische Therapien, wie zum Beispiel Sorafenib oder die ‚*Best supportive care*‘ [40, 41].

## 2. FRAGESTELLUNG UND ZIELE DER ARBEIT

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Prognose nach Leberresektion zur Behandlung eines HCCs in Zirrhose zu untersuchen.

Folgende Fragen sollen in diesem Kontext beantwortet werden:

- I. Welche Faktoren sind für den postoperativen Verlauf und das Langzeitüberleben nach Leberresektion prognostisch relevant?
- II. Wie hat sich die postoperative und Langzeitmorbidity verändert und ist unsere postoperative Mortalität vergleichbar mit anderen Studien?
- III. Hat das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben?

## **3. MATERIAL UND METHODIK**

### **3.1. Patientenkollektiv**

Insgesamt konnten 141 Patienten, die sich zwischen Januar 2000 und September 2010 einer Leberresektion in kurativer Absicht unterzogen haben, in die Studie eingeschlossen werden. Alle 141 Patienten wurden in der Chirurgischen Klinik am Campus Virchow-Klinikum der Charité in Berlin behandelt und operiert und waren über 18 Jahre alt. 109 (77,3 %) der eingeschlossenen Patienten waren Männer, 32 (22,7 %) Frauen. Das Alter lag zum Zeitpunkt der Leberresektion im Median bei 68 Jahren (min.: 28 Jahre; max.: 86 Jahre).

#### **3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Für unsere Studie haben wir folgende finalen Ein- und Ausschlusskriterien angewandt:

##### **Einschlusskriterien:**

Es wurden alle Patienten älter als 18 Jahren eingeschlossen, die sich zwischen Januar 2000 und September 2010 an der Chirurgischen Klinik am Campus Virchow-Klinikum der Charité einer Leberresektion in kurativer Absicht unterzogen haben. Des Weiteren musste eine histologisch gesicherte Zirrhose vorliegen, auch die Diagnosestellung eines HCC musste postoperativ per histologischer Untersuchung gesichert sein.

##### **Ausschlusskriterien:**

Patienten, die ein fibrolamelläres HCC und/oder ein cholangiozelluläres Karzinom (CCC) vorwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Auch Patienten mit extrahepatischen Metastasen, und Patienten unter dem Alter von 18 Jahren wurden ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten, die mit anderen Therapieformen, wie zum Beispiel radiofrequenzinduzierte Thermoablation (RITA), Radiofrequenzablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Lebertransplantation (LTX) behandelt wurden, nicht in die Studie eingeschlossen.

#### **3.1.2. Diagnosestellung, Operation und Nachbeobachtung**

Die präoperative Diagnosestellung des HCCs wurde in der Regel auf Grundlage von Anamnese, körperlicher Untersuchung und bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie und Magnetresonanztomographie gestellt. Ansteigende Alpha-Fetoproteinwerte wurden als diag-

noseunterstützend gewertet. Nur in einer geringen Zahl von Ausnahmefällen wurde eine präoperative Tumorbiopsie durchgeführt, z. B. wenn sich der Tumor in der Bildgebung atypisch darstellte und ein zusätzlicher AFP-Wert  $< 400$  ng/ml vorlag [20]. Nach Diagnosestellung wurde das weitere Vorgehen in einer multidisziplinären Entscheidung zur Leberresektion letztendlich auf der Basis mehrerer Faktoren gefällt, wie die technische Resektabilität, die Anzahl und Lage der Tumore, sowie die Größe und Funktionsfähigkeit des postoperativ übrigbleibenden Leberanteiles und des Allgemeinzustand des Patienten. Die Art der Resektion, wurde durch die Anzahl, Größe und vor allem Lage der Tumore bestimmt. Alle Patienten unterliefen einer systematischen intraoperativen Untersuchung der Bauchhöhle zur visuellen und taktilen Metastasensuche. Des Weiteren wurde bei allen Patienten intraoperativ eine Leber-sonographie durchgeführt. Der intraoperative Ultraschall ist weiterhin Goldstandard und dient dem Nachweis von präoperativ nicht sichtbaren Tumorkläsionen in kontralateralen Segmenten, sowie gefäßinvasiv wachsende Tumore. Mittels intraoperativen Ultraschalls wurde auch der parenchymale Übergang der Leberoberfläche wesentlich besser dargestellt umso eine optimale tumorfreie Resektionsfläche zu identifizieren [42]. Zur Nachbeobachtung wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung der Status quo aller in der Studie eingeschlossenen Patienten erhoben. Informationen über krankheitsfreies Überleben, Tumorrezidiv und/oder Todesfälle wurde über Hausärzte und Krankenversicherungen ermittelt.

### **3.2. Datenbank**

Alle Daten, die während der spezifischen Anamnese, Labortests, bildgebenden Verfahren und weiterer Tests dokumentiert wurden, sind als Parameter während der Datenerhebung berücksichtigt und in unsere prospektive Datenbank eingegeben worden. Alle Patientendaten wurden pseudoanonymisiert.

#### **3.2.1. Patientenbezogene Daten**

Für jeden Patienten wurden Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Resektion und der Body Mass Index (BMI (kg / m<sup>2</sup>)) erhoben. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob in der Anamnese Hinweise auf einen Alkoholabusus vorlagen.

#### **3.2.2. Intraoperative Daten**

Anhand der Operationsberichte konnte sowohl die Art der Resektion als auch die Operationsdauer erfasst werden. In der vorliegenden Arbeit wurde nach folgenden Resektionsarten differenziert [43]:

Tabelle 2: Resektionsarten und betroffene Segmente

Resektionsart	betroffene Segmente
Hemihepatektomie links	(Segmente II, III, IV)
links laterale Hemihepatektomie	(Segmente II, III)
Hemihepatektomie rechts	(Segmente V, VI, VII, VIII)
Segmentektomie	(einzelnes Segment)
Wedgeresektion	(Teil eines Segmentes)
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	(Segmente IV, V, VI, VII, VIII, ± I)
Erweiterte Hemihepatektomie links	(Segmente II, III, IV, V, VIII, ± I)

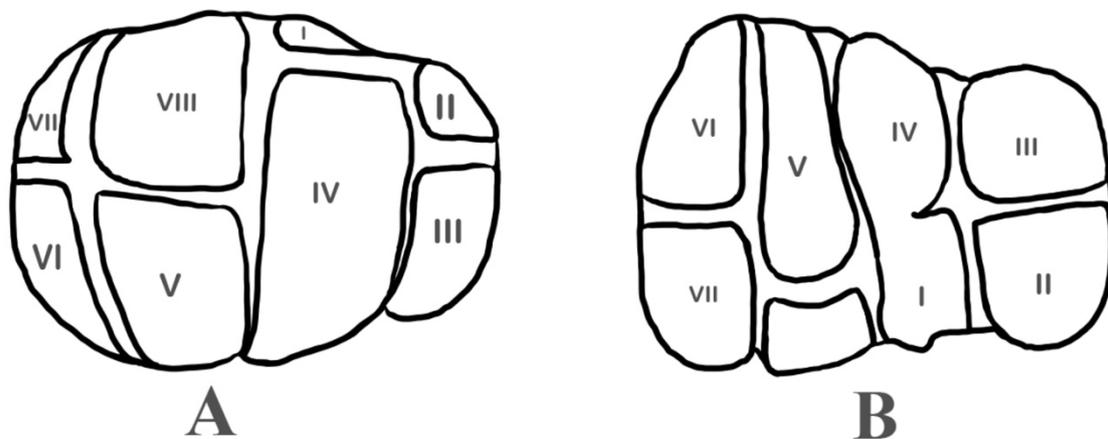


Abbildung 2: Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud:  
**A** viszerale Ansicht **B** diaphragmatische Ansicht. Modifiziert nach [44]

Zusätzlich konnte anhand der Operationsberichte, sowie der Anästhesieprotokolle die Fallanzahl und der genaue Bedarf an intraoperativen Erythrozytenkonzentrat (EK)-, Fresh-Frozen-Plasma (FFP)- und Thrombozytenkonzentrattransfusionen ermittelt werden.

### 3.2.3. Histologische tumorspezifische Daten

Die histologischen Daten wurden den postoperativen Histologiebefunden entnommen. Folgende Daten wurden in unsere Datenbank aufgenommen: Die Tumorgröße (Durchmesser in Millimetern), sowie das Vorliegen von mutliplen Tumorknoten wurden dokumentiert. Bei mehreren Tumoren wurde der Durchmesser des größten Tumors verwendet. Des Weiteren wurde erfasst, ob ein positiver Resektionsrand vorlag und ob Lymphknoten und/oder Lymphgefäße befallen waren. Auch die mikro- und/oder makrovaskuläre Gefäßinvasion wurde festgehalten.

#### 3.2.3.1. Tumorgrading (nach Edmondson und Steiner)

Das Tumorgrading wurde anhand der Definition von Edmondson und Steiner, wie folgt dokumentiert:

Tabelle 3: Histologische Charakteristika des HCC nach Edmondson und Steiner. Modifiziert nach [45-47]

<b>Grad</b>	<b>Architektur</b>	<b>Zytologie</b>	<b>Weitere Merkmale</b>
<b><u>Grad I</u></b> Gut differenziertes HCC	Trabekellagen von zwei bis drei Reihen. Pseudoglanduläre und azinäre Strukturen sind häufig zu sehen. Fetteinlagerungen sind möglich.	Nur geringe Atypie der Tumorzellen und erhöhte Kern-Zytoplasma-Relation.	Hochdifferenzierter Tumor, Karzinomgebiete sind schwer von denen einer hyperplastischen Leber zu unterscheiden.
<b><u>Grad II</u></b> Mittelgradig differenziertes HCC	Trabekellagen zeigen drei oder mehr Reihen, häufige azinäre Anordnung der Tumorzellen.	Tumorzellen ähneln normalen Hepatozyten,; jedoch größere Kerne, und einen höheren Chromatingehalt; reichlich eosinophiles Zytoplasma	Scharfe Ränder und eindeutige Zellgrenzen; Azinibehalten Galle oder Proteinpräzipitat.
<b><u>Grad III</u></b> Geringgradig differenziertes HCC	Solides Wachstum, da sie ohne die typischen sinusoid-ähnlichen Bluträume proliferieren. Deformation der trabekulären Struktur.	Große, hyperchromatische Zellkerne, welche den Großteil der Zelle einnehmen; granuläres, weniger acidophiles Zytoplasma; deutliche Kempleomorphie	Azini sind seltener; Gallebildung ist selten; Tumoriesenzellen häufen sich.
<b><u>Grad IV</u></b> Undifferenziertes/anaplastisches HCC	Trabekel schwer zu identifizieren	Massiv hyperchromatische Kerne, spärliches Zytoplasma; zum Teil bizarre Riesenzellen	Vielfach größere Zellmassen mit fehlender Kohärenz; spindel- und kleinzellige Areale; Gallebildung so gut wie versiegt

### 3.2.3.2. Tumorstaging

Das Tumorstadium wurde anhand der 6. Edition (2002) der TNM- (Tumor, Nodes, Metastasis) Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) für primäre Leberkarzinome ermittelt und dokumentiert.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation des AJCC für primäre Leberkarzinome (6. Edition, 2002)

STADIUM	TUMOR	LYMPHKNOTEN	METASTASEN
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>IIIa</b>	T3	N0	M0
<b>IIIb</b>	T4	N0	M0
<b>IIIc</b>	Jedes T	N1	M0
<b>IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

#### Legende Tabelle 4:

**T1:** einzelner Tumor, ohne Gefäßinvasion

**T2:** einzelner Tumore, mit Gefäßinvasion, oder multiple Tumore, jedoch keiner > 5cm

**T3:** multiple Tumore, einer oder mehrere > 5 cm, oder aber Beeinträchtigung eines Hauptastes der Vena porta oder Vena hepatica

**T4:** direkte Invasion von angrenzenden Organen, ausgenommen der Gallenblase, oder mit Perforation des viszerale Peritoneums

**N1:** regionale Lymphknotenmetastase

**M1:** Fernmetastase [48]

Da unsere Datenbank nur Patienten bis 2010 beinhaltet, wurde mit der 6. Edition gearbeitet. Seit 2013 gilt die siebte Edition der TNM-Klassifikation des AJCC, welche einige Neuerungen beinhaltet. So wurde T3 in zwei Untergruppen aufgeteilt, T3a beinhaltet nunmehr multiple Tumore, einer oder mehrere > 5 cm und T3b, die Beeinträchtigung eines Hauptastes der Vena porta oder Vena hepatica. Des Weiteren wurde Stage IV in zwei Unterstadien getrennt, IVa und IVb, da die Einführung der neuen T3 Untergruppen zu einer zusätzlichen Kombination und damit Verschiebung der Stadien nach oben geführt hat. [48]

### 3.2.4. Daten zum klinischen Verlauf

Zum klinischen Verlauf der Patienten wurden Daten zur Länge des Krankenhausaufenthaltes insgesamt (in Tagen), und eines eventuellen postoperativen Intensivstationsaufenthaltes (in Tagen) aufgenommen. Außerdem wurden eine postoperative Intubationspflicht festgehalten, sowie das Ereignis eines intraoperativen Todes.

#### 3.2.4.1. Postoperative Komplikationen: Clavien-Klassifikation

Postoperative Komplikationen werden nach der Clavien-Klassifikation, wie folgt eingeteilt [49]:

Tabelle 5: Einteilung von postoperativen Komplikationen nach Clavien

CLAVIEN GRAD	DEFINITION
<b>I</b>	Komplikationen, die keiner medikamentösen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen. Zulässig sind Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte sowie Physiotherapie.
<b>II</b>	Komplikationen, die einer pharmakologischen Therapie mit Medikamenten bedürfen, die nicht unter Grad I genannt sind, sowie Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung.
<b>IIIa</b>	Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen, jedoch ohne Allgemeinanästhesie.
<b>IIIb</b>	Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention unter Allgemeinanästhesie bedürfen.
<b>IVa</b>	Lebensbedrohliche Komplikationen mit singulärem Organversagen (Dialyse miteingeschlossen)
<b>IVb</b>	Lebensbedrohliche Komplikationen mit multiplem Organversagen (ZNS-Komplikationen eingeschlossen: Hirnblutung, Schlaganfall, SAB (Subarachnoidalblutung), aber TIA (Transiente ischämische Attacke) ausgeschlossen).
<b>V</b>	Tod während des Krankenhausaufenthaltes.

#### 3.2.4.2. Rezidiventwicklung

Im Rahmen der Nachverfolgung der Patienten wurden auch Daten zur Rezidiventwicklung aufgenommen. Die Rezidive wurden nach intrahepatischer und/oder extrahepatischer Lokalisierung kategorisiert. Auch die Rezidivtherapie wurde festgehalten.

### 3.2.4.3. Laborwerte

Folgende präoperative Laborwerte wurden in unsere Datenbank aufgenommen, einige Parameter wurden auch postoperativ überwacht:

Tabelle 6: Laborparameter

<b>Leberfunktionsparameter</b>	<b>Gerinnungsparameter</b>	<b>Hepatitis-Status</b>
Alpha-Fetoprotein (AFP)	partielle Thromboplastinzeit (PTT)	Hepatitis-A-Virus (HAV)
Albumin	Quick	Hepatitis C Virus (HCV)
Bilirubin	<b>Nierenfunktionsparameter</b>	Hepatitis D Virus (HDV)
Alanin-Aminotransferase (ALT)*	Kreatinin	HBc-Antikörper (Anti-HBc)
Aspartat-Aminotransferase (AST)*	Harnstoff	Hepatitis B Virus Oberflächenantigen (HBsAg)
Alkalische Phosphatase (AP)*	<b>Entzündungsparameter</b>	
Gamma-Glutamyltransferase (GGT)*	C-reaktives Protein (CRP)	
*zusätzlich am 1., 5., 10. POD	Leukozyten	

### 3.2.5. Statistische Analyse

Alle Patientendaten wurden in eine eigens dafür angefertigte Microsoft-Access Datenbank eingespeist. Die initiale Auswertung der Daten erfolgte rein deskriptiv. Die Datenanalyse wurde mit SPSS (6. Version) durchgeführt. Es erfolgten daraufhin weitere univariate und multivariate Analysen zur möglichen Identifikation von prognostischen Faktoren, die das Langzeitüberleben nach Leberresektion ausschlaggebend beeinflussen. Es wurden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier berechnet und Unterschiede mittels log-rank-Tests verglichen. Ergebnisse wurden ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ( $p < 0,05$ ) als signifikant gewertet. Univariate und multivariate Zusammenhänge von Faktoren das Patientenüberleben und den Tumorrückfall betreffend wurden mittels Cox-Regression ermittelt. Hazard Ratios wurden mit einem Konfidenzintervall von 95 % angegeben. Variablen mit  $p < 0,1$  in der univariaten Analyse wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Fortlaufende Werte sind als Median und Wertbereich angegeben.

### **3.2.6. Das Cox-Modell**

Das Cox-Modell (proportionales Hazard-Modell) ist ein häufig genutztes Verfahren zur statistischen Analyse von Überlebensdaten. Es wird insbesondere dann genutzt, wenn der Einfluss multipler Parameter auf eine Zielgröße untersucht werden soll. Bei einer Kohortenstudie mit festem Beobachtungszeitraum für alle Probanden, wird das Zielereignis zu einem festgelegten Zeitpunkt bestimmt. Bei Überlebenszeitstudien ist dies jedoch, auf Grund von unterschiedlich langen Beobachtungszeiten, so gut wie nicht möglich. Zur Interpretation der Ergebnisse des Cox-Modells benötigt man deshalb die Hazard-Funktion. Die Hazard-Funktion beschreibt die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit, dass eine Person innerhalb eines kleinen Zeitintervalls das Zielereignis (z. B. Tod) erfährt, vorausgesetzt dass sie bis zum Beginn dieses Zeitintervalls überlebt hat [50].

## **4. ERGEBNISSE**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Analyse der Studienpopulation, des operativen Prozedere, des postoperativen Verlaufs, der Tumorpathologie, der Laborparameter, des Langzeitüberlebens sowie der signifikanten Risikofaktoren dargestellt.

### **4.1. Studienpopulation und operatives Prozedere**

Die Nachverfolgung erfolgte im Median 25 Monate nach Leberresektion (Gesamtzeitraum 0-142 Monate). 109 (77,3 %) der insgesamt 141 Patienten waren männlich und 32 (22,7 %) weiblich. Zum Zeitpunkt der Leberresektion betrug das Alter im Mittel 68 Jahre (min. 28 Jahre; max. 86 Jahre). 78 (55,3 %) Patienten waren jünger als 70 Jahre, 63 (44,7 %) älter. Der BMI betrug zum Zeitpunkt der Operation im Mittel 25,6 kg/m<sup>2</sup> (min. 16,1 kg/m<sup>2</sup>; max. 39,6 kg/m<sup>2</sup>). Insgesamt 24 (17 %) der Patienten wiesen eine positive Alkoholanamnese auf. Die Hepatitisserologie betreffend zeigten sich folgende Ergebnisse: jeweils 6 (4,3 %) Patienten testeten positiv für Immunglobulin G (IgG) gegen Hepatitis A-Viren und Hepatitis B-Virus Oberflächenantigene (HBsAg), 11 (7,8 %) Patienten waren HBc-Antikörper (Anti-HBc) positiv. 42 (29,8 %) Patienten waren aktiv positiv für Hepatitis C-Viren und ein (0,7 %) Patient für Hepatitis B und D-Viren.

#### **4.1.1. Art der Leberresektion**

Bei 62 (43,9 %) Patienten wurde eine Segmentektomie durchgeführt, bei welcher ein komplettes Lebersegment entfernt wurde, bei weiteren 19 (13,4 %) wurde nur Teil eines Segmentes resiziert (Wedgeresektion). Insgesamt 28 (19,8 %) Patienten wurden einer rechten Hemihepatektomie unterzogen, sowie 13 (9,2 %) Patienten einer linken Hemihepatektomie. 7 (5 %) Patienten erhielten eine links laterale Hemihepatektomie, ein (0,7 %) Patient eine erweiterte linksseitige Hemihepatektomie und bei 11 (7,8 %) Patienten wurde eine Hemihepatektomie rechts durchgeführt.

Zusätzlich zur Gesamtkohorte wurden altersabhängige Ergebnisse ermittelt. Für Patienten unter 70 Jahren (n = 78) erhielten 40 (51,3 %) Patienten eine Resektion eines Segmentes oder eines Teilsegmentes. 19 (24,4 %) Patienten unterzogen sich einer rechten Hemihepatektomie und 7 (9,0 %) einer linken Hemihepatektomie. Eine linkslaterale Hemihepatektomie wurde bei 3 (3,8 %) Patienten durchgeführt. Bei 9 (11,5 %) Patienten wurde mehr als nur eine Hemihepatektomie durchgeführt. Bei Patienten über 70 Jahren (n = 63) unterzogen sich 41 (65,1 %) Patienten einer Segment- oder Wedgeresektion. 9 (14,3 %) Patienten erhielten eine rechte Hemihepatektomie und 6 (9,5 %) Patienten eine linke Hemihepatektomie. Bei 4 (6,3 %) Patienten wurde eine linkslaterale

Hemihepatektomie durchgeführt. 3 (4,8 %) Patienten erhielten mehr als nur eine Hemihepatektomie.

Die Art der Leberresektion hatte weder einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie noch auf das Gesamtüberleben (siehe Kapitel 4.5).

### 4.1.2. Operationsdauer und Transfusionspflicht

Die Operationsdauer für die Resektion betrug im Median 175 Minuten (min. 65 min; max. 414 min). Insgesamt 20 (14,2 %) Patienten benötigten intraoperativ Erythrozytenkonzentrattransfusionen (EK), der Bedarf an EKs pro Patienten betrug im Median 0 (min. 0; max. 10). 41 (29,1 %) Patienten erhielten eine intraoperative Gefrierplasmatransfusion (FFP), ebenfalls mit einem Bedarf an FFPs pro Patienten von 0 im Median (min. 0; max. 22). Ein Patient (0,7 %) benötigte eine Thrombozytentransfusion, der Bedarf pro Patienten lag auch hier im Median bei 0 (min. 0; max. 2).

Bei einer altersabhängigen (Patienten über und unter 70 Jahren) Aufspaltung der Ergebnisse, ergaben sich folgenden Werte: Patienten unter 70 Jahren hatten im Median eine Operationsdauer von 186 min (min. 75min; max. 345 min). In Bezug auf den Transfusionsbedarf zeigten sich folgende Ergebnisse: 12 (15,4 %) Patienten benötigten eine Erythrozytenkonzentrattransfusion, die Anzahl der benötigten EK-Transfusionen pro Patienten betrug im Median 0 (min. 0; max. 10). 23 (29,5 %) der Patienten benötigten eine Gefrierplasmatransfusion, die Anzahl von FFP pro Patienten betrug 0 (min. 0; max. 22). 1 (1,3 %) Patient benötigte eine Thrombozytenkonzentrattransfusion, mit einer medianen Anzahl von 0 (min. 0; max. 2) Thrombozytenkonzentraten pro Patienten.

Die Operationsdauer von Patienten über 70 Jahren betrug im Median 158 min (min. 65min; max. 414 min). Der Transfusionsbedarf von Patienten über 70 Jahren wies 8 (12,7 %) Patienten auf, die eine EK-Transfusion benötigten, die Anzahl an EKs pro Patienten betrug im Median 0 (min. 0; max. 4). 17 (27,0 %) der über 70-jährigen Patienten erhielten eine FFP-Transfusion, die Anzahl betrug im Median 0 (min. 0; max. 19) FFPs pro Patienten. Kein Patient > 70 Jahren benötigte eine Thrombozytenkonzentrattransfusion.

Insgesamt zeigte sich, dass die Anzahl an benötigten FFPs das rezidivfreie Überleben negativ beeinflusst ( $p = 0,00$ ), für das Gesamtüberleben war die Signifikanz der FFP-Anzahl grenzwertig ( $p = 0,05$ ).

## 4.2. Postoperative Zeit

Die Länge des Krankenhausaufenthaltes betrug im Median 16 Tage (min. 5 Tage; max. 68 Tage). Davon wurde im Median ein Tag auf der Intensivstation (ITS) verbracht (min. 0 Tage; max. 58 Tage). Insgesamt 9 (6,4 %) Patienten mussten postoperativ intubiert und beatmet werden.

Die Länge des Krankenhausaufenthaltes an sich hatte weder auf das Gesamt- ( $p = 0,77$ ) noch auf das rezidivfreie Überleben ( $p = 0,76$ ) eine signifikante Auswirkung. Es konnte jedoch in der univariaten Analyse gezeigt werden, dass sowohl ein Aufenthalt auf der Intensivstation als auch die postoperative künstliche Beatmung das Gesamtüberleben (beide:  $p = 0,00$ ) und das rezidivfreie Überleben (beide:  $p = 0,00$ ) signifikant beeinflussen.

Patienten unter 70 Jahren verbrachten postoperativ im Median 1 (min. 0; max. 58) Tag auf einer Intensivstation und verbrachten 18 (min. 5; max. 68) Tage im Krankenhaus.

Patienten über 70 Jahre benötigten im Median auch 1 (min. 0; max. 53) Tage auf der Intensivstation. Ihr Krankenhausaufenthalt war im Median 15 (min. 6; max. 66) Tage lang.

### 4.2.1. Komplikationen nach Clavien

63 der 141 Patienten entwickelten postoperative Komplikationen. Die postoperative Morbidität lag damit bei 44,7 % (ausgeschlossen wurden die 11 Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts verstarben, Clavien-Grad V). Die Komplikationen ließen sich nach Clavien wie folgt einteilen [49]:

Tabelle 7: Komplikationen nach Clavien-Grad (Gesamtkohorte n = 141)

CLAVIEN GRAD	ANZAHL (PROZENT)
<b>I</b>	22 (15,6 %)
<b>II</b>	16 (11,3 %)
<b>IIIa</b>	11 (7,8 %)
<b>IIIb</b>	10 (7,1 %)
<b>IVa</b>	3 (2,1 %)
<b>IVb</b>	1 (0,7 %)
<b>V</b>	11 (7,8 %)
<b>Intraoperativer Tod</b>	0 (0,0 %)

Es kam zu keinen intraoperativen Todesfällen. 11 Patienten verstarben während ihres Krankenhausaufenthaltes. Die postoperative Mortalität lag damit bei 7,8 %, sofern man die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, während dessen die OP stattfand, als postoperativen Zeitraum festsetzt.

Wir konnten postoperative Komplikationen in der univariaten Analyse als einen signifikanten Einflussfaktor auf das Gesamt- ( $p = 0,00$ ) und rezidivfreie Überleben ( $p = 0,00$ ) identifizieren. Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen post-operativen Komplikationen und dem Gesamtüberleben ( $p = 0,00$ ). Des Weiteren konnten wir zeigen, dass der Clavien-Grad mit präoperativ erhöhten GGT-Werten ( $> 50 \text{ U/L}$ ,  $p = 0,04$ ) und dem Bedarf an intraoperativer Erythrozyten- bzw. Fresh Frozen Plasma Transfusionen ( $p = 0,00$  und  $p = 0,03$ ) korrelierte.

Für die nach Alter getrennten Kohorten (Alter  $> 70$  Jahren vs.  $< 70$  Jahren) konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

Tabelle 8: Komplikationen nach Clavien-Grad für Patienten  $< 70$  Jahren ( $n = 78$ )

CLAVIEN-GRAD	ANZAHL (PROZENT)
<b>I</b>	11 (14,1 %)
<b>II</b>	8 (10,3 %)
<b>IIIa</b>	9 (11,5 %)
<b>IIIb</b>	6 (7,7 %)
<b>IV</b>	3 (3,9 %)
<b>V</b>	3 (3,9 %)
<b>Intraoperativer Tod</b>	0 (0,0%)

Postoperative Komplikationen nach Clavien entwickelten sich bei Patienten unter 70 Jahren in 40 von 78 Fällen also in 51.3 %.

Tabelle 9: Komplikationen nach Clavien-Grad für Patienten > 70 Jahren (n = 63)

CLAVIEN-GRAD	ANZAHL (PROZENT)
I	11 (17,5 %)
II	8 (12,7 %)
IIIa	2 (3,2 %)
IIIb	4 (6,4 %)
IV	1 (1,6 %)
V	8 (12,7 %)
Intraoperativer Tod	0 (0,0 %)

Bei Patienten über 70 Jahren entwickelten sich postoperative Komplikationen nach Clavien bei 34 von 63 Patienten, also in 53.9 %.

Tabelle 10: Daten der univariaten Analyse: Patientenbezogene und peri-/postoperative Werte (übernommen aus [51])

Wert	Rezidivfreies Überleben				Gesamtüberleben			
	<i>p-Wert</i>	Exp(B)	Lower	Upper	<i>p-Wert</i>	Exp(B)	Lower	Upper
Künstl. Beatmung	0,00	3,567	1,703	7,475	0,00	3,596	1,632	7,927
ITS Aufenthalt (Tage)	0,00	1,043	1,023	1,064	0,00	1,046	1,025	1,067
FFP-Bedarf (ja/nein)	0,00	1,993	1,276	3,115	0,04	1,685	1,037	2,737
FFP-Anzahl	0,00	1,080	1,025	1,138	0,05	1,062	0,999	1,129
Clavien-Grad	0,00	1,262	1,141	1,395	0,00	1,316	1,316	1,465
EK-Bedarf (ja/nein)	0,01	2,197	1,246	3,873	0,02	2,045	1,116	3,748
EK-Anzahl	0,01	1,170	1,043	1,312	0,01	1,176	1,041	1,328
Alterskategorie (< 50; 50-59; 60-69; ≥ 70J.)	0,02	1,384	1,068	1,795	0,01	1,522	1,131	2,048
Operationszeit (min)	0,14	1,002	0,999	1,005	0,43	1,001	0,998	1,005
Patientenalter (Jahre)	0,20	1,010	0,995	1,025	0,29	1,009	0,992	1,026
Geschlecht (w/m)	0,75	1,081	0,669	1,747	0,52	1,190	0,697	2,032

### 4.3. Tumorpathologie

Der mediane Tumordurchmesser betrug 50 Millimeter (min. 2 mm; max. 170 mm). Insgesamt 59 (41,8 %) Patienten wiesen multiple Knoten auf. In 53 (37,6 %) Fällen kam es zur Gefäßinvasion, bei 17 (12,1 %) Patienten zur Lymphgefäßinvasion. Befallene Lymphknoten wurden in 7 (5,0 %) Fällen gefunden. Bei 13 (9,2 %) Patienten wurde ein positiver Resektionsrand festgestellt. Für die Lymphgefäßinvasion ( $n = 17$ ;  $p = 0,00$ , gesamt und rezidivfrei) und die Anzahl der Tumorknoten ( $n = 59$  mit multiplen Knoten;  $p = 0,01$  gesamt;  $p = 0,04$  rezidivfrei) konnte in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben gezeigt werden. Lymphgefäßbefall konnte in der multivariaten Analyse als unabhängigen Risikofaktor für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. In Bezug auf rezidivfreies Überleben spielten in der univariaten Analyse auch die Gefäßinvasion ( $n = 53$ ;  $p = 0,03$ ) sowie der Tumordurchmesser ( $p = 0,00$ ) eine signifikante Rolle, auf das Gesamtüberleben hatten sie keinen Einfluss. Ein positiver Resektionsrand zeigte sowohl bei Gesamt- als auch bei rezidivfreiem Überleben keine signifikanten Auswirkungen.

In der nach Alter getrennten Kohorten, für Patienten jünger als 70 Jahre betrug der mediane Tumordurchmesser 50 mm (min. 5 mm; max. 170 mm). 6 (7,7 %) Patienten wiesen einen positiven Resektionsrand auf. Bei 32 (41,0 %) Patienten konnte eine Gefäßinvasion festgestellt werden. Multiple Knoten konnten bei 36 (46,2 %) Patienten nachgewiesen werden. Bei 7 (9,0 %) Patienten zeigte sich ein Lymphgefäßbefall, bei 3 (3,85 %) Patienten ein Lymphknotenbefall.

In der Patientengruppe älter als 70 Jahren lag der mediane Tumordurchmesser ebenfalls bei 50 mm (min. 15mm; max. 160mm). Ein positiver Resektionsrand konnte bei 7 (11,1 %) Patienten nachgewiesen werden. 21 (33,3 %) Patienten wiesen eine Gefäßinvasion auf. Bei 23 (36,5 %) Patienten wurden multiple Tumorknoten festgestellt. 10 (15,9 %) Patienten hatten einen Lymphgefäßbefall und 4 (6,4 %) einen Lymphknotenbefall.

### 4.3.1. TNM-Klassifikation und Staging

Anhand der TNM-Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) für primäre Leberkarzinome (6. Edition, 2002) konnten die Patienten den folgenden T-Untergruppen und dem daraufhin folgenden Staging zugeordnet werden. Insgesamt 47 (33,3 %) Patienten konnten dem Stadium T1 zugeordnet werden, 37 (26,2 %) dem Stadium T2. T3 konnten 51 (36,2 %) Patienten zugeordnet werden, und T4 insgesamt 6 (4,3 %). Die T-Klassifikation zeigte sowohl in der univariaten Analyse für das Gesamtüberleben ( $p = 0,01$ ) als auch für das rezidivfreie Überleben ( $p = 0,05$ ) einen signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 11: Tumorstadien der Gesamtkohorte (n = 141)

TUMOR STADIUM	ANZAHL (PROZENT)
I	47 (33,3 %)
II	37 (26,2 %)
IIIa	44 (31,2 %)
IIIb	6 (4,3 %)
IIIc	7 (5,0 %)

Nach Aufspaltung der Patientenkohorte nach Alter (< 70 Jahre vs. > 70 Jahren) zeigten sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 12: Tumorstadien in Patienten < 70 Jahren (n = 78)

TUMOR STADIUM	ANZAHL (PROZENT)
I	23 (29,5 %)
II	23 (29,5 %)
IIIa	26 (33,3 %)
IIIb	3 (3,9 %)
IIIc	3 (3,9 %)

Tabelle 13: Tumorstadien in Patienten > 70 Jahren (n = 63)

TUMOR STADIUM	ANZAHL (PROZENT)
I	24 (38,1 %)
II	14 (22,2 %)
IIIa	18 (28,6 %)
IIIb	3 (4,8 %)
IIIc	4 (6,4 %)

Patienten mit Tumorstadium IV kamen im Rahmen der Studie nicht vor, da extrahepatische Metastasen, welche ein Kriterium für Stadium IV sind, ein Ausschlusskriterium für diese Studie darstellten.

Wir konnten zeigen, dass Tumorstadien das Gesamtüberleben ( $p = 0,00$ ) und das rezidivfreie Überleben ( $p = 0,02$ ) in der univariaten Analyse signifikant beeinflussen. In der multivariaten Analyse hatten sie allerdings nur signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,008$ ).

#### 4.3.2. Grading

Histologisch zeigte sich bei 12 (8,5 %) Patienten ein gut differenziertes HCC (G1), 77 (54,6 %) Patienten wiesen ein mittelgradig differenziertes HCC (G2) auf und 43 (30,5 %) Patienten hatten gering differenzierte HCCs (G3). In 9 Fällen blieb der Differenzierungsgrad unbekannt. Bei der univariaten Analyse der Daten zeigte sich keine statistische Signifikanz des Einflusses des Tumorgradings weder im Hinblick auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,81$ ) noch auf das rezidivfreie Überleben ( $p = 0,61$ ).

Für die nach Alter getrennten Patientenkohorten in Patienten jünger als 70 Jahre und älter als 70 Jahre ergaben sich vergleichbare Ergebnisse. Bei Patienten jünger als 70 Jahre hatten 7 (9,0 %) Patienten ein gut differenziertes HCC des Grades G1, 43 (55,1 %) wiesen ein mittelgradig differenziertes HCC (G2) vor und bei 28 (25,9 %) Patienten konnte ein geringgradig differenziertes HCC (G3) nachgewiesen werden. In der Patientengruppe über 70 Jahren zeigte sich bei 6 (9,5 %) Patienten ein G1-HCC, bei 38 (60,3 %) wurde histologisch ein G2-HCC nachgewiesen und insgesamt 19 (30,2 %) Patienten wiesen ein G3-HCC auf.

Tabelle 14: Daten der univariaten Analyse: Tumorassoziierte Werte (übernommen aus [51])

Wert	Rezidivfreies Überleben				Gesamtüberleben			
	p-Wert	Exp(B)	95,0% CI für Exp(B)		p-Wert	Exp(B)	95,0% CI für Exp(B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Tumorgröße (mm)	0,00	1,009	1,003	1,015	0,13	1,005	0,999	1,011
Lymphgefäße befallen	0,00	3,317	1,833	6,003	0,00	3,385	1,856	6,174
Tumorstadium	0,02	1,250	1,031	1,514	0,00	1,385	1,122	1,710
Gefäßinvasion	0,03	1,519	1,041	2,217	0,06	1,476	0,987	2,207
Multiple Knoten	0,04	1,502	1,012	2,228	0,01	1,726	1,136	2,624
Resektionsrand (pos./neg.)	0,25	1,334	0,817	2,180	0,20	1,401	0,835	2,349
Befallene Lymphknoten	0,55	1,286	0,588	2,965	0,15	1,843	0,795	4,269
Tumor Grad	0,61	1,070	0,824	1,389	0,81	1,034	0,787	1,360
Resektionsgrad	0,80	1,017	0,898	1,151	0,56	1,041	0,909	1,191

#### 4.4. Laborparameter

Ergebnisse der prä- und postoperativ abgenommenen Laborparameter sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 15: Prä- und postoperative Laborparameter (Median und Wertebereich)

Parameter	Präoperativ	1. POD	5. POD	10. POD
ALT (U/L)	43,5 (2-214,8)	173,5 (14-2457)	88 (2-650)	46 (4-459,0)
AP (U/L)	108 (47-904)	77,1 (27,6-483)	83 (16,3-211)	95 (20-397)
AST (U/L)	52 (8-478)	216 (31-2332)	63 (8-914,5)	47 (8-233)
GGT (U/L)	133 (16-1280)	78 (11-688)	100 (14-699)	111,1 (8-669)

Für keine der Laborparameter, außer der Alkalischen Phosphatase, sei es prä- oder postoperativ, zeigten sich in der uni- oder multivariaten Analyse eine Signifikanz, weder für das rezidivfreie noch für das Gesamtüberleben. Für präoperativ erhöhte Alkalische Phosphatase-Werte konnte jedoch in der univariaten Analyse eine negative Signifikanz für rezidivfreies Überleben nachgewiesen werden (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Daten der univariaten Analyse: Laborparameter (übernommen aus [51])

Wert	Rezidivfreies Überleben				Gesamtüberleben			
	<i>p-Wert</i>	Exp(B)	Lower	Upper	<i>p-Wert</i>	Exp(B)	Lower	Upper
AP (U/L)	0,00	1,003	1,001	1,004	0,51	1,001	0,999	1,002
AST (U/L)	0,10	1,003	0,999	1,006	0,26	1,002	0,998	1,006
GGT (U/L)	0,20	1,001	1,000	1,002	0,51	1,000	0,999	1,002
Anti-HCV positiv	0,46	0,717	0,296	1,733	0,29	0,566	0,198	1,621
Bilirubin (mg/dl)	0,46	1,222	0,720	2,073	0,60	1,172	0,652	2,106
PTT (sek)	0,47	1,016	0,972	1,063	0,73	1,009	0,959	1,061
AFP (ng/ml)	0,47	1,000	1,000	1,000	0,24	1,000	1,000	1,000
CRP (mg/dl)	0,55	0,975	0,899	1,058	0,95	1,002	0,926	1,084
Kreatinin (mg/dl)	0,58	1,005	0,988	1,022	0,41	0,947	0,833	1,077
ALT (U/L)	0,70	0,999	0,994	1,004	0,84	0,999	0,994	1,005
Harnstoff (mg/dl)	0,72	1,003	0,989	1,016	0,77	1,002	0,987	1,019
Leukozyten (1000/ $\mu$ l)	0,95	1,003	0,899	1,120	0,56	1,037	0,919	1,171
Quick (%)	0,97	1,000	0,986	1,015	1,00	1,000	0,985	1,016

#### 4.5. Langzeitüberleben

Zum Zeitpunkt der Nachverfolgung waren 44 (31,2 %) Patienten noch am Leben, 85 (60,2 %) waren mittlerweile verstorben und bei 12 (8,5 %) ist der Status unbekannt. 27 (19,1%) der 44 Patienten überlebten rezidivfrei, 17 (12,1 %) Patienten lebten mit einem Rezidiv.

Insgesamt entwickelten 60 (42,5 %) der 141 Patienten ein Rezidiv. In 51 (36,2 %) Fällen handelte es sich um Rezidivbildung in der Restleber bzw. am Resektionsrand ohne weitere extrahepatische Metastasen. 3 (2,1 %) Patienten hatten sowohl intra- als auch extrahepatische Metastasenbildung. Bei weiteren 6 (4,3 %) Patienten wurden nur extrahepatische Metastasen gefunden.

Die Rezidivtherapie gestaltete sich fallspezifisch sehr unterschiedlich. In 2 (1,4 %) Fällen wurde erneut reseziert, 10 (7,1 %) Patienten wurden mit Chemotherapie behandelt, weitere 9 (6,4 %) mit Radiotherapie. In 4 (2,8 %) Fällen kam TACE zum Einsatz, und andere therapeutische Optionen in weiteren 9 (6,4 %) Fällen. 17 (12,1 %) Patienten konnten nur noch konservativ bzw. palliativ behandelt werden.

Das Gesamtüberleben lag im Median bei 25 Monaten (min. 0 Monate; max. 142 Monate). Die 1-Jahres Überlebensrate lag insgesamt bei 70,3 %. Die 3-, 5- und 7-Jahres Überlebensraten für das kumulative Überleben lagen bei 49,3 %, 28,5 % und 22,3 %. Das rezidivfreie Überleben lag im Median bei 17 Monaten (min. 0 Monate; max. 142 Monate). Die 1-Jahres Überlebensrate ohne Rezidiv betrug 60,3 %. Die 3-, 5- und 7- Jahres Überlebensraten, ohne an einem Rezidiv zu erkranken lagen bei 34,7 %, 17,3 % und 9,5 %.

Bei Patienten unter 70 Jahren lagen die kumulativen 1-, 3-, und 5-Jahres Überlebensraten bei 78,5 %, 56,5 % und 47,1 %. Für Patienten über 70 Jahren zeigten sich Werte von 59,9 %, 40,3 % und 6,7 % für die kumulativen 1-, 3-, und 5- Jahres Überlebensraten. Nach Aufspaltung der Patientenkohorte > 70 Jahren nach Operationsjahr (vor und nach 2007), zeigte sich auf kurze Sicht eine erniedrigte perioperative Mortalität für ältere Patienten, die nach 2007 operiert wurden, auf lange Sicht hin konnte jedoch keine signifikante Verbesserung des Langzeitüberlebens nachgewiesen werden ( $p = 0,29$ ).

### **4.6. Signifikante Risikofaktoren**

#### **4.6.1. Rezidivfreies Überleben**

In der univariaten Analyse für Prognosefaktoren für rezidivfreies Überleben zeigten sich 13 der eingeschlossenen Faktoren als signifikant. Chirurgische Komplikationen, Aufenthalt auf der Intensivstation und Ventilationsstatus, sowie Lymphgefäßinvasion, Alkalische Phosphatase, Tumordurchmesser und FFP-Transfusionsbedarf so wie die Anzahl an transfundierten FFPs waren alle signifikant mit einem  $p$ -Wert = 0,00. Neben der FFP-Transfusion zeigte sich auch der Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (EKs), sowie deren intraoperativ benötigte Anzahl als signifikanter Risikofaktor ( $p = 0,01$ ). Weitere signifikante Risikofaktoren aus der univariaten Analyse sind das Tumorstadium ( $p = 0,02$ ), Gefäßinvasion ( $p = 0,03$ ) und die Anzahl an Tumorknoten ( $p = 0,04$ ). Die nicht signifikanten Werte sind in Tabellen 10, 14 und 16 dargestellt. In der multivariaten Analyse zeigten sich keine signifikanten Prognosefaktoren.

#### 4.6.2. Gesamtüberleben

Auch in der univariaten Analyse das Gesamtüberleben betreffend zeigten sich 13 signifikante Parameter. Chirurgische Komplikationen, intensivstationärer Aufenthalt und Beatmungsstatus, sowie Lymphgefäßinvasion und Tumorstadium zeigen sich hier mit einem p-Wert von  $p = 0,00$  als signifikant. Auch Anzahl und Bedarf an EKs ( $p = 0,01$  und  $p = 0,02$ ), sowie Bedarf und Anzahl an FFP-Transfusionen ( $p = 0,04$  und  $p = 0,05$ ) stellten sich als signifikante Risikofaktoren dar. Außerdem signifikant waren der Tumorgrad und die Anzahl von Tumorknoten (beide  $p = 0,01$ ), sowie der BMI ( $p = 0,04$ ) und Albumin ( $p = 0,05$ ). Die nicht signifikanten Werte sind auch hier in Tabellen 10, 14 und 16 einzusehen.

In der multivariaten Analyse für Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben stellten sich chirurgische Komplikationen ( $p = 0,000$ ) und mechanische Ventilation ( $p = 0,04$ ), sowie das Tumorstadium ( $p = 0,008$ ) und Lymphgefäßbefall ( $p = 0,00$ ) als signifikante unabhängige Faktoren dar. Zwei weitere Faktoren, die als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden konnten, waren Patientenalter ( $p = 0,01$ ) und BMI ( $p = 0,02$ ).

Die Kaplan-Maier-Kurven der Berechnungen für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben, sowie alters- und jahresabhängige Berechnungen sind auf den nächsten beiden Seiten dargestellt.

**Kaplan-Meier-Kurven für Gesamt- und rezidivfreies Überleben:**

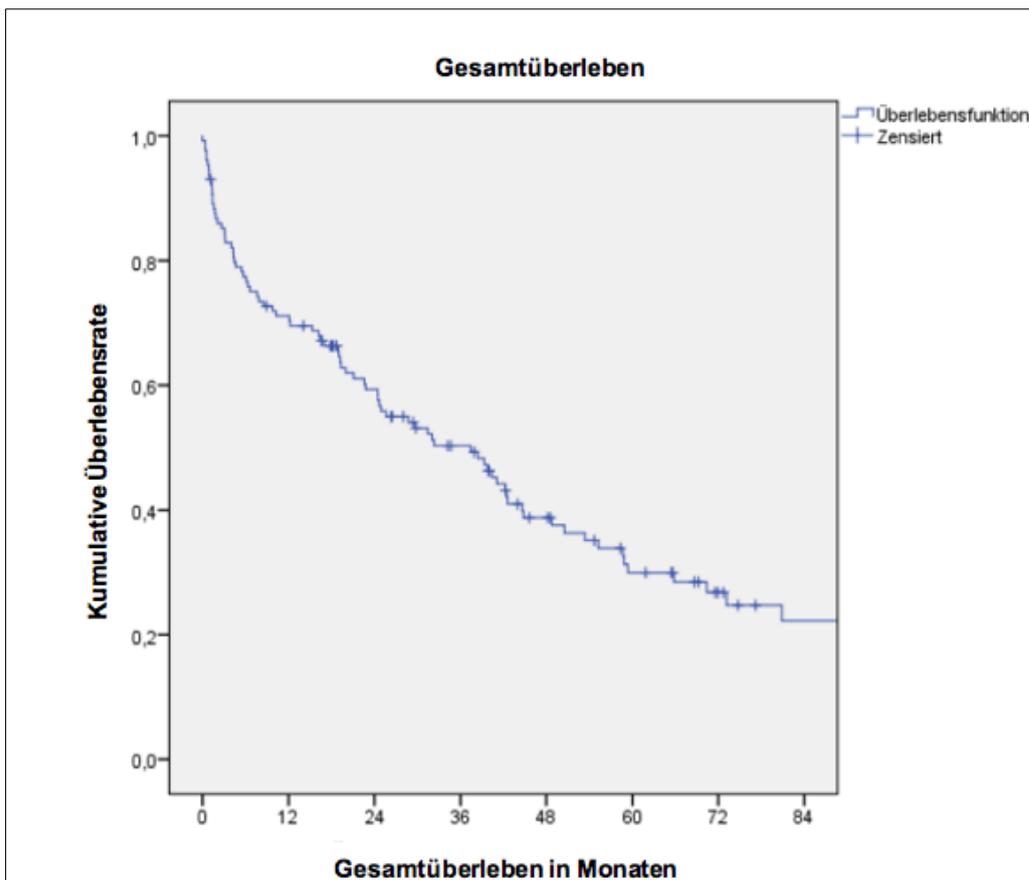


Abbildung 3: Gesamtüberleben

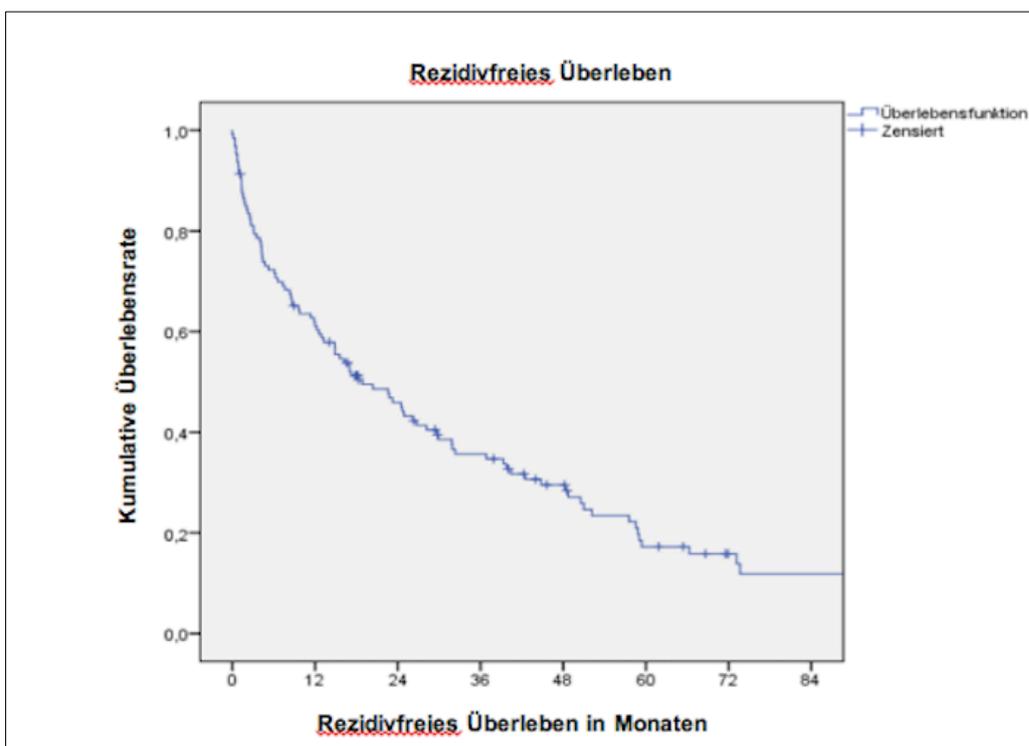


Abbildung 4: Rezidivfreies Überleben

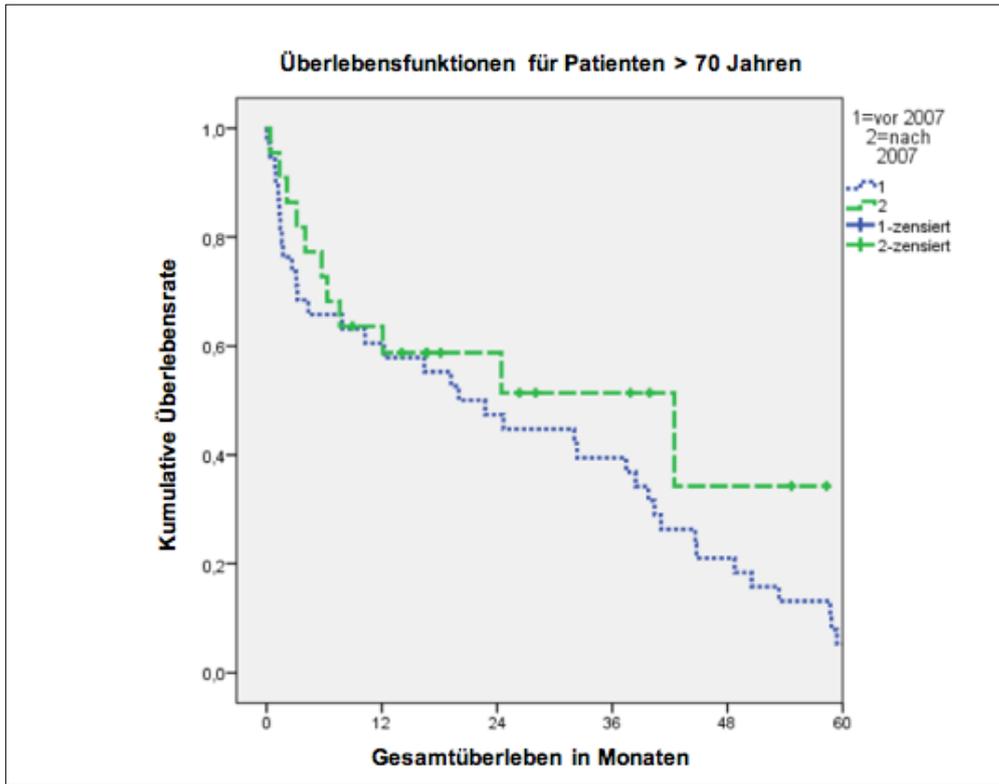


Abbildung 5: Gesamtüberleben, jahresabhängig (vor 2007 / nach 2007)  
(übernommen und übersetzt aus [51])

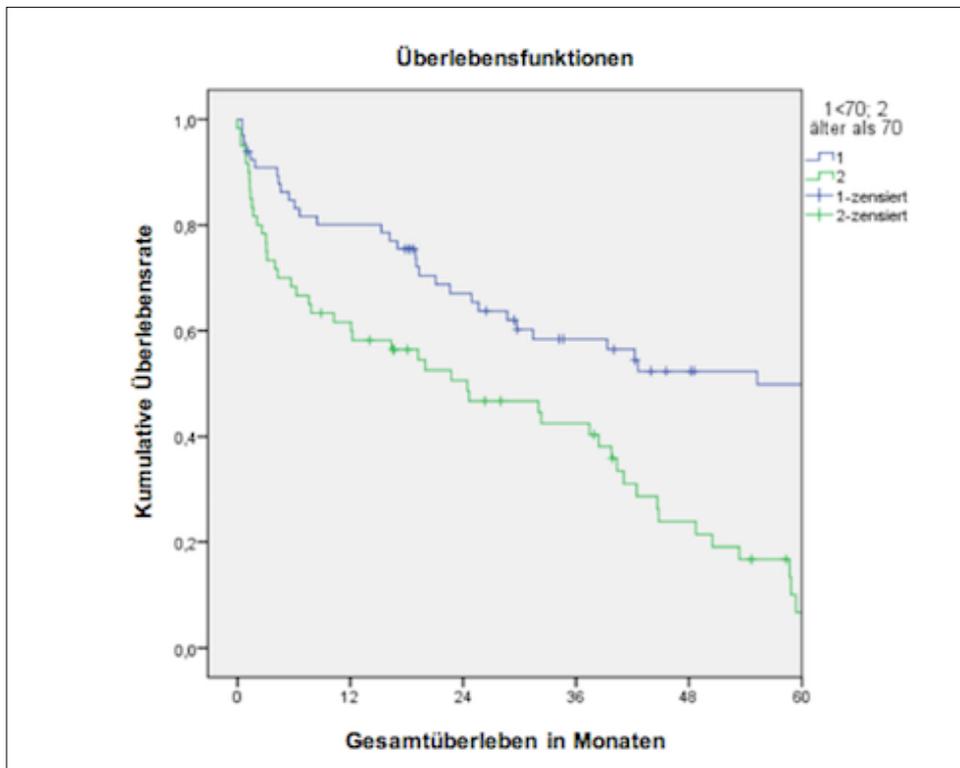


Abbildung 6: Gesamtüberleben, altersabhängig (<70Jahren / >70Jahren)  
(übernommen und übersetzt aus [51])

## 5. DISKUSSION

Das HCC kann nur durch Lebertransplantation oder Leberresektion, falls technisch möglich, kurativ behandelt werden, was im besten Fall die bevorzugte Herangehensweise ist [52]. Die Prävalenz des HCC steigt weltweit stetig weiter an. Durch die immer weiter verbreitete Verfügbarkeit und Nutzung von abdominellem Ultraschall werden eine wesentlich höhere Anzahl an asymptomatischen Patienten diagnostiziert. Dieser Umstand macht mehr Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere kurative Optionen, wenn verfügbar, umso nötiger [53]. Trotz der steigenden Anzahl an früh diagnostizierten Patienten, eignen sich im Endeffekt nur 10-15 % aller HCC-Patienten für eine kurative Behandlung, da die Mehrzahl der Diagnosen immer noch erst in fortgeschrittenen Stadien erfolgt.

Durch den heutzutage herrschenden Organmangel werden Resektionen jedoch immer häufiger zur zeitnah durchführbaren Behandlung der Wahl. Laut Eurotransplant standen 2014 in Deutschland 3028 Leber-Totspenden zur Verfügung, dem gegenüber standen 5443 registrierte Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation [54].

Die chirurgischen Methoden und Möglichkeiten haben sich über die letzten Jahrzehnte immens weiterentwickelt und verbessert, trotzdem bleibt die Leberresektion ein komplexer Eingriff, der insbesondere bei Patienten mit Zirrhose immer noch mit relativ hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden ist.

Vor 1980 galt die Leberresektion als ein immens risikoreicher und schwieriger Eingriff, was vor allem daran lag, dass es äußerst schwierig war volle Kontrolle über die zu resezierende Oberfläche zu behalten, oft ein Mangel an adäquaten chirurgischen Instrumenten vorlag und dass das Wissen über die Anatomie der intrahepatischen Gefäßversorgung sehr begrenzt war [32]. Letzteres führte unabdingbar zu hohen intraoperativen Blutverlusten. Des Weiteren war es in diesen Zeiten unmöglich frühe HCC-Diagnosen zu stellen [32].

In den 80er Jahren konnten Fortschritte in mehreren Bereichen verzeichnet werden, die das Verfahren der Leberresektion immens verbesserten. Insbesondere der immer weiter verbreitete Einsatz des abdominalen Ultraschalls, gilt als einer der wichtigsten Fortschritte. Er brachte die Möglichkeit Risikopatienten, insbesondere Hepatitis B- und C-Patienten, engmaschig zu kontrollieren und somit eventuelles Tumorwachstum frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können [32]. Auch in der chirurgischen Technik konnten wichtige Fortschritte verzeichnet werden, die zum Beispiel zu einer merklichen Verminderung von intraoperativem Blutverlust führten. All diese Fortschritte in Diagnosestellung, chirurgischer Technik sowie sorgfältiger Patientenauswahl führten zu einem massiven Anstieg an Leberresektionen [32]. Die Mortalitätsraten Mitte der achtziger

Jahre lagen bei etwa 20 %, die Raten haben sich über die letzten dreißig Jahre im Allgemeinen auf ca. 3-8 % gesenkt [53, 55].

Des Weiteren wurden Computertomographie (CT) - und Magnetresonanztomographie (MRT) - Scans mehr verfügbar, wodurch eine bessere Planung der Resizierbarkeit, genauere Lokalisierung und Art der Tumorerläsion sowie eine bessere Erfassung der Blutversorgung des Tumors und des umliegenden Leberparenchyms möglich wurde. Auch die Verfügbarkeit des 3D-Imaging spielte eine große Rolle in der Planung der chirurgischen Technik und brachte einen großen Nutzen in der Bestimmung des postoperativen Lebervolumens [32]. Der finale Schritt der radiologischen Evaluation war die Einführung des intraoperativen Ultraschalls. Er ist bis heute unersetzbar zum Staging und zur Bestimmung der Art der Resektion. Im Vergleich zu allen anderen bildgebenden Verfahren der Leber ist der intraoperative Ultraschall sowohl in Sensitivität als auch in Spezifität überlegen. Vorteile des intraoperativen Ultraschalls sind unter anderem die Möglichkeit den Zusammenhang zwischen Blutversorgung und Tumor besser zu definieren sowie die Detektion von vorher nicht sichtbaren weiteren Tumorknoten. Außerdem erleichtert er die intraoperative Führung und hilft bei der Festlegung eines adäquaten Resektionsrandes, um so viel gesundes Parenchym wie möglich zu erhalten. Chiappa et al. fanden in ihrer Studie von 2000 das 24 % der Tumore nicht durch Inspektion oder Palpation der zirrhotischen Leber gefunden werden konnten, sondern erst durch intraoperativen Ultraschall sichtbar wurden [55].

Eine Vielzahl von neuen chirurgischen Instrumenten sind seitdem entwickelt worden, vorrangig um den intraoperativen Blutverlust zu minimieren [32, 56]. Trotz all dieser Fortschritte stellt das Vorliegen von Zirrhose in Resektionspatienten immer noch einen limitierenden Faktor dar.

Ein Ziel unserer Studie war die Identifizierung von eventuellen prognostischen Faktoren, die das postoperative Outcome sowie das Langzeitüberleben von Patienten mit nicht-metastasierten HCC beeinflussen, die sich einer Leberresektion auf der Grundlage einer Zirrhose unterzogen haben. Des Weiteren sollte der Einfluss des Patientenalters in Patienten mit Zirrhose zum Zeitpunkt der Resektion auf das allgemeine postoperative Outcome untersucht werden.

In vorangegangenen ähnlichen Studien lassen sich eine breitgefächerte Anzahl bereits bekannter prognostischer Faktoren für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben finden. Die aktuelle Studienlage ist bis heute nicht eindeutig; einige Faktoren haben gute Evidenz und sind mittlerweile weiterverbreitet anerkannt. Bei anderen Faktoren ist die Evidenzlage weniger klar, und weitere Studien zur Verifizierung dieser Faktoren sind dringend nötig. In der folgenden Diskussion soll die aktuelle Studienlage beschrieben und mit den Ergebnissen unserer Studie verglichen werden.

Die wohl am häufigsten auftretenden Faktoren in der Literatur, die sowohl das Gesamtüberleben, als auch das rezidivfreie Überleben negativ beeinflussen, sind das Auftreten von multinodulären Tumoren, die Tumorgöße, fortgeschrittenes TNM-Stadium, sowie Gefäßinvasion [42, 57-60].

Die Ergebnisse unserer hier vorliegenden Studie sind bis auf einige Ausnahmen vergleichbar mit anderen Studien. Die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit von 141 Patienten liegt größentechnisch etwa im Durchschnitt. Der Großteil der gesichteten Studien arbeitete mit einer Anzahl von ca. 50-270 Patienten [42, 53, 55, 58, 59, 61-68].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Rezidivrisiko signifikant mit der Tumorgöße steigt, insbesondere bei Tumorgößen über  $> 5$  cm [42, 61, 69]. Der Einfluss der Tumorgöße auf das rezidivfreie Überleben liegt an der steigenden Invasivität, die mit der Tumorgöße verbunden ist. Dies zeigt sich in einer erhöhten Inzidenz von intrahepatischen Metastasen sowie einer höheren Rate an portaler Veneninvasion bei Tumoren  $> 5$  cm [42, 69]. Yeh et al. berichten in ihrer Studie von 2002 sogar von einer Minderung des rezidivfreien Überlebens ab einer Tumorgöße von  $> 2$  cm [42]. Grund hierfür ist voraussichtlich die zunehmende Malignität und Invasivität des HCCs mit zunehmender Größe. Das fortgeschrittene frühe HCC kann trotz einer Größe von  $< 2$  cm schon gefäßinvasiv und metastasierend wachsen [70, 71]. Chiappa et al. konnten in ihrer Studie im Jahre 2000 im Gegenteil keinerlei Signifikanz für Tumorgöße in Bezug auf das Gesamt- oder rezidivfreie Überleben zeigen [55]. In unserer Studie konnten wir eine Signifikanz für Tumorgöße auf rezidivfreies Überleben in der univariaten Analyse nachweisen. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich keinerlei Signifikanz.

Invasives Gefäßwachstum ist der am meisten zitierte Risikofaktor, der sowohl Gesamt- als auch rezidivfreies Überleben beeinflusst [42, 55, 58, 60, 61, 69, 72]. Mehrere Studien konnten Portalveneninvasion als signifikanten negativen Risikofaktor für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben in der multivariaten Analyse nachweisen [42, 55]. Grund dafür ist wahrscheinlich, dass portale Veneninvasion für eine erhöhte Invasivität des Tumors spricht [42]. Ein Einbruch in das Gefäßsystem erhöht das Auftreten von intrahepatischen Metastasen immens, da dadurch eine erleichterte Verteilung der Tumorzellen über das portale Gefäßsystem möglich ist [59]. Shah et al. konnten nachweisen, dass eine pathologische Gefäßinvasion ein höheres Risiko an Rezidiventwicklung nach Leberresektion mit sich brachte [73]. Auch in der Studie von Belli et al. stellte sich mikrovaskuläre Invasion als stärkster Prädiktor für intrahepatische Metastasen dar. Im Gegensatz zur

Mehrzahl der Studien konnten sie in der multivariaten Analyse jedoch keinen signifikanten Einfluss von Gefäßinvasion auf das Gesamtüberleben nachweisen. Als limitierender Faktor sollte jedoch angeführt werden, dass die Studie nur laparoskopische Resektionen untersuchte, wodurch die Patientenselektion voraussichtlich dahingehend beeinflusst ist, dass Patienten mit weiter vorgeschrittene Tumoren sich nicht für laparoskopische Resektionen qualifizieren [59].

Hsiehs et al.'s Studie von 2015 zeigt einen signifikanten Unterschied in der 3-Jahres Überlebensrate in Patienten mit (62,1 %) und ohne vaskuläre Invasion (92,8 %). Auch sie konnten in der multivariaten Analyse eine postoperativ bestätigte pathologische Gefäßinvasion als einen unabhängigen negativen Risikofaktor für Langzeitüberleben nachweisen. Außerdem konnte auch erneut ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gefäßinvasion und intrahepatischen Metastasen nachgewiesen werden. Dies galt auch für Patienten in frühen Krankheitsstadien [74].

Auch Pawlik et al. berichteten in ihrer Studie über eine signifikant kürzere mediane Überlebensrate für Patienten mit Gefäßinvasion, verglichen mit Patienten ohne nachweisbare Gefäßinvasion [75].

Kumada et al. bestätigten in ihrer Studie die Annahme, dass portale Veneninvasion ein wichtiger Risikofaktor für Rezidiventwicklung darstellt. Sie zeigten jedoch auch, dass eine Rezidiventwicklung in Patienten mit kleinen HCCs ohne portale Gefäßinvasion durchaus möglich und nicht ungewöhnlich ist [76].

Gegenteilig zu der Mehrzahl der gesichteten Studien konnten wir in unserer Studie Gefäßinvasion nur in der univariaten Analyse als signifikanten Faktor für rezidivfreies Überleben nachweisen (siehe Tabelle 14, Kapitel 4.5). In der multivariaten Analyse und in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich jedoch keine Signifikanz.

Studien über Langzeitergebnisse für Patienten nach Leberresektion mit gefäßinvasiv wachsenden Tumoren sind nicht besonders häufig [77]. Eine weitere Studie von Faber et al., die ebenfalls aus unserem chirurgischen Zentrum stammt, beschäftigte sich mit dem Einfluss von makro- und mikrovaskulärer Invasion auf das Outcome nach Leberresektion. Sie zeigte mit unserer Studie vergleichbare Ergebnisse. In der univariaten Analyse stellte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit mikro- vs. makrovaskulärer Invasion. In der multivariaten Analyse konnten sie jedoch nachweisen, dass das Langzeitüberleben von Patienten mit Zirrhose nicht signifikant durch den Typ der Gefäßinvasion (Mikro- vs. Makroinvasion) beeinflusst wurde. Die 5-Jahres Überlebensrate der Patientenkohorte mit Gefäßinvasion lag jedoch nur bei 24 %, was im Vergleich zu anderen Studien relativ niedrig ist [77]. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Studie dieselbe Datenbank wie unsere Studie genutzt hat, und das mediane Patientenalter in unserer Studie im Vergleich zu anderen Studien höher lag. Ein höheres Alter bringt unabdingbar

auch immer ein größeres Risiko an Komorbiditäten und eine niedrigere körperliche Reserve für die postoperative Genesung mit sich. Faber et al. konnten in ihrer Studie von 2014 auch zeigen, dass in der Patientengruppe mit Gefäßinvasion, Tumorgröße, multinoduläres Tumoraufreten, der Status des Resektionsrandes, die Art der Gefäßinvasion sowie die Tumordifferenzierung das Patientenleben nicht beeinflussten [77]. Dies basiert voraussichtlich auf der Tatsache, dass Patienten mit Gefäßinvasion von vornherein ein hohes Rezidivrisiko mit sich bringen. Daraus lässt sich schließen, dass Gefäßinvasion einen wesentlich relevanteren Einflussfaktor auf das Langzeitüberleben darstellen könnte, als Tumorgröße, Resektionsrand oder multinoduläre Tumore [77].

Nichtsdestotrotz sollte Gefäßinvasion nicht automatisch zum Ausschluss einer Leberresektion führen. Behandlungsoptionen für Patienten mit frühem HCC innerhalb der Milan-Kriterien sind weitgehend einheitlich. Es gibt jedoch keinen einheitlichen Konsens zur Behandlung von Patienten mit multinodulären Tumoren oder Gefäßinvasion, selbst wenn der Tumor an sich möglicherweise resezierbar erscheint [77]. Nach BCLC-Richtlinien sollen Patienten mit vorliegender Gefäßinvasion mit Sorafenib behandelt werden [78]. Die mediane Überlebenszeit nach Sorafenib-Therapie ist jedoch sehr beschränkt [77]. Im Hinblick auf die schlechte Prognose für Patienten mit makrovaskulärer Invasion ist eine Leberresektion in vorsichtig vorselektierten Patienten mit niedrigem perioperativen Risiko, insbesondere die Restleberfunktion betreffend, durchaus gerechtfertigt, obwohl dies den BCLC-Richtlinien widerspricht. Die Asia-Pacific-Association for the Study of the Liver (APASL) unterstützt diesen Ansatz und empfiehlt gegenteilig zu den BCLC-Richtlinien durchaus eine Leberresektion für alle Patienten mit einem resezierbaren Tumor, selbst bei unilateraler Portalveneninvasion, solange der Hauptstamm der Portalvene nicht betroffen ist. Eine Leberresektion sollte auf individueller Basis auch insbesondere in Betracht gezogen werden, da ein Fortschreiten eines Tumorthrombus in den Hauptportalstamm häufig zu frühem Tod führt [77]. Des Weiteren gibt es Anhalt für unbefriedigende Langzeitergebnisse bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, die sich einer nicht-kurativen Behandlung unterzogen haben [79]. Auch Zhang et al. kamen in ihrer Studie von 2018 zu dem Ergebnis, dass Gefäßinvasion keine Kontraindikation für eine Leberresektion darstellen sollte [80].

Anzumerken ist, dass die Daten aus der Studie von Faber et al, wie auch aus unserer Studie auf einer retrospektiven Datenbank basieren und die Ergebnisse damit nicht generalisierend angewandt werden sollten. Des Weiteren basieren beide Studien auf Patienten aus demselben Datenpool [77]. Ähnliche oder gar gleiche Ergebnisse sind auf Grund dessen zu erwarten und zu minimieren so deren unabhängige Signifikanz.

Auch für multinoduläres Auftreten des HCCs als negativer Prognosefaktor scheint internationaler Konsens zu herrschen [42, 55, 57, 69, 81, 82]. Multiple Tumorknoten, sowie schon erwähnte fortgeschrittene Tumorgöße und auch die Gefäßinvasion sind alles Anzeichen für einen invasiv und disseminierend wachsenden Tumor und eine damit einhergehende schlechtere Prognose. Auch in unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Anzahl der Tumorknoten in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben haben (siehe Tabelle 14, Kapitel 4.5). In der multivariaten Analyse konnte jedoch keine unabhängige Signifikanz für multinoduläre Tumore bestätigt werden. Die Ergebnisse von Yeh et al. aus ihrer Studie von 2002 unterstützen diese Erkenntnisse. Sie konnten in der univariaten Analyse die Präsenz von Satellitenknoten als negativen Risikofaktor für sowohl das rezidivfreie als auch das Gesamtüberleben nachweisen. In der multivariaten Analyse zeigte sich bei Yeh et al. jedoch auch eine Signifikanz für multinoduläre Tumorknoten als negativer Risikofaktor für das Gesamtüberleben [42]. Zhong et al. führten in 2014 eine retrospektive Studie durch, die Patientengruppen mit mehr als drei Tumoren und weniger als drei Tumoren verglich. Des Weiteren verglichen sie das Outcome von Leberresektion vs. TACE. Auch diese Studie bestätigte, dass Patienten mit multinodulären HCCs insgesamt schlechtere Langzeitergebnisse vorweisen. Patienten mit  $< 3$  Tumoren hatten signifikant bessere Überlebensraten im Vergleich zu Patienten mit  $> 3$  Tumoren, wie die 1-JÜR (88 % vs. 83 %), die 3-JÜR (62 % vs. 35 %) und die 5-JÜR (39 % vs. 17 %) zeigten. Die Studie konnte außerdem nachweisen, dass Patienten mit  $> 3$  Tumoren bessere Langzeitergebnisse nach Leberresektion im Vergleich zu TACE erzielten (1-JÜR 90 % vs. 59 %; 3-JÜR 52 % vs. 11 %; 5-JÜR 33 % vs. 6 %;) [81]. Diese Ergebnisse widersprechen prinzipiell den BCLC-Richtlinien, nach welchen Patienten mit  $> 3$  Tumoren mit Chemoembolisation behandelt werden sollen. Weiteren Studien in diesem Bereich sind nötig, um zu verifizieren, ob ein Update der BCLC-Richtlinien eventuell sinnvoll wäre.

Auf die schlechte Prognose, die mit multinodulären Tumoren einhergeht, wies schon Kumada et al. in 1997 hin. Er verglich die Heilungschancen vieler anderer Tumore, die bei früher Diagnosestellung und Resektion erfolgreich kurativ geheilt werden können, mit denen von zirrhotischen Patienten mit HCC. Er machte darauf aufmerksam, dass in diesen Patienten selbst eine frühe Diagnose und zeitnahe Resektion keine Garantie für permanente Heilung des HCC darstellt auf Grund der häufigen Präsenz von multizentrischen Herden, die bei Diagnosestellung noch nicht detektierbar sind und so im Nachhinein zu einer Rezidiventwicklung führen, was insbesondere durch das Vorhandensein einer Zirrhose, die selber einen präneoplastischen Status darstellt, erleichtert wird [76].

Einer der weniger häufig nachweisbaren Risikofaktoren ist das Alpha-Fetoprotein (AFP) [83]. AFP ist ein Glykoprotein, das von HCC produziert und bei etwa 70 % der Patienten ins Serum sezerniert wird. Es wird bei HCC-Patienten in vielen Bereichen wie z. B. zum Screening, zur Diagnosestellung, zur Verlaufsüberwachung, zum Rezidivmonitoring und als prognostisches Tool genutzt [84]. Werte über 400 ng/ml liegen im abnormalen Bereich. In einigen Studien konnte präoperativ erhöhtes AFP ebenfalls als prognostischer Risikofaktor nachgewiesen werden [53, 67, 76, 85]. Wang et al. konnten für AFP-Werte  $> 400$  ng/ml einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben aufweisen, jedoch nur in der univariaten Analyse [67]. Wu et al. konnten erhöhte AFP-Werte auch in multivariater Analyse als unabhängigen Prognosefaktor für rezidivfreies- und Gesamtüberleben nachweisen [53]. Ein Absinken des AFP-Levels nach Leberresektion und auch anderer HCC-Behandlungen indiziert ein gutes Therapieansprechen, da es möglicherweise für eine verminderte Tumorlast sowie Tumoraktivität spricht. Im Gegensatz dazu kann ein post-therapeutisches Ansteigen des AFP-Levels für eine Reaktivierung des Tumors durch unzureichende Therapie oder für das Auftreten von de novo Tumoren sprechen [84].

He et al. konnten in ihrer Reviewstudie eine signifikante Hazard Ratio für AFP-Level nach Behandlung für das Gesamtüberleben nachweisen. Dies ist ein Indikator dafür, dass HCC-Patienten mit abfallenden AFP-Level nach Behandlung ein besseres Gesamtüberleben haben als solche ohne AFP-Abfall. Auch für das rezidivfreie Überleben konnten He et al. eine signifikante Hazard-Ratio für einen AFP-Abfall nach Behandlung feststellen. Wie schon für das Gesamtüberleben spricht dies auch für ein besseres rezidivfreies Überleben von HCC-Patienten mit AFP-Abfall nach Behandlung [84].

Eine Möglichkeit das Ansprechen und den Erfolg einer Therapie vorhersagen zu können, wäre von großer Hilfe. Der Goldstandard zur Evaluation eines Therapieansprechens (bei systemischen und anderen nicht chirurgischen Verfahren) ist momentan die radiologische Evaluation. Radiologische Evaluation ist jedoch nicht immer einfach, insbesondere vor dem Hintergrund einer Zirrhose. Außerdem ist es schwierig die Tumorgöße von infiltrativ wachsenden Tumoren zu bestimmen. Zuletzt ist die radiologische Evaluation relativ subjektiv und ist stark abhängig von der Erfahrung des Radiologen [84].

Die Metaanalyse von He et al. heben die AFP-Level Beobachtung als nicht invasiven prognostischen Marker für die Verlaufskontrolle von HCC-Patienten als attraktive Alternative zur radiologischen Evaluation vor [84]. Des Weiteren kann die AFP-Verlaufskontrolle auf eine größere Patientenzahl angewandt werden als die radiologische Evaluation, da es lediglich ein schnell und leicht durchzuführender Bluttest ist. Durch posttherapeutische AFP-Verlaufskontrollen könnten auch

eine Vorhersage über das Überleben von Patienten, die sich einer Lebertransplantation, Leberresektion oder Radiofrequenzablation unterzogen haben, getroffen werden [84].

Für die Möglichkeit einer Prognose durch AFP-Verlaufskontrollen nach Behandlung gibt es mehrere Erklärungen: Hohe präoperative AFP-Werte bei Patienten, die sich einer kurativen Therapie unterzogen haben, sprechen höchstwahrscheinlich für eine hohe Tumoraggressivität, außerdem konnte AFP als ein Indikator für mikrovaskuläre Invasion nachgewiesen werden. Wie oben genannt, spricht ein postoperatives Wiederanstiegen von AFP-Werten für ein schlechtes Ansprechen der Therapie oder für das Vorliegen von intra- sowie extrahepatischen okkulten Metastasen. Das Abwägen eines weiten Resektionsrandes vs. eines möglichst großen funktionalen Leberrestes, kann auch zum unerkannten Zurückbleiben von Tumorzellen führen [84].

AFP selbst ist Teil der Pathogenese des HCCs. Li et al. berichten, dass AFP die Proliferation von humanen hepatokarzinogenen Zellen fördert, welche die Expression von Onkogenen regulieren. Des Weiteren konnte berichtet werden, dass AFP hilft die hepatokarzinogenen Zellen vor der Entdeckung durch das patienteneigene Immunsystem zu schützen [86].

Mizejewski et al. berichteten in ähnlichen Ergebnissen, dass zytoplasmatisches AFP eine wesentliche Rolle in der Onkogenese, dem Wachstum und der Metastasen-Entwicklung in Leberkarzinomen hat. Auf Grund dieser vielfältigen Rolle die das AFP im Zusammenhang mit HCCs spielt, geht Mizejewski sogar einen Schritt weiter und schlägt vor, AFP-Fragmente und/oder Peptid-Segmente des AFP als Therapiegrundlage für mögliche HCC-Behandlungswege zu verwenden [87]. Soweit die Literaturrecherche ergeben hat, scheint es jedoch keinerlei positive Entwicklung in diesen Gebieten zu geben. Es kann sich theoretisch um einen interessanten Ansatz handeln, der jedoch durch Forschung und Studien belegt werden muss.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass AFP das Wachstum, die Proliferation sowie Metastasenentwicklung des HCCs fördert, und es Apoptose und Erkennung durch das Immunsystem verhindert. Dies alles spricht dafür, dass Patienten mit einem AFP-Abfall nach Behandlung eine bessere Prognose haben verglichen mit Patienten ohne AFP-Abfall. He et al. weisen jedoch auch auf die Limitationen ihrer Studie hin, da es eine rein retrospektive Studie mit limitierten Patientenzahlen war, und es außerdem mehrere Definitionen von AFP-Veränderung nach Behandlung gab [84]. Ein Bedarf an weiteren Studien zur Standardisierung der Definition von AFP-Veränderung nach Therapie ist eindeutig gegeben.

Kumada et al. zeigten schon 1997 in multivariater Analyse, dass Serum-AFP-Konzentrationen das rezidivfreie Überleben negativ beeinflussen. Sie konnten nachweisen, dass Patienten mit einer

postoperativen AFP-Konzentration von  $> 20$  ng/ml ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko hatten, im Vergleich zu Patienten mit AFP-Konzentrationen  $< 20$  ng/ml [76].

Der Einfluss der Tumordifferenzierung auf das Langzeitüberleben ist einer der Risikofaktoren, die noch nicht eindeutig einzuordnen sind und über die es nur relativ wenige Publikationen gibt. In unserer Studie konnten weder in der univariaten noch in der multivariaten Datenanalyse eine statistische Signifikanz des Einflusses des Tumorgradings nachgewiesen werden, weder im Hinblick auf das Gesamtüberleben noch auf das rezidivfreie Überleben (siehe Kapitel 4.3.2.).

Auch Chiappa et al. weisen in ihrer Studie von 2000 Tumorgrading in der univariaten Analyse als nicht-signifikanten Risikofaktor nach, der keine Rolle auf das Gesamt- oder rezidivfreie Überleben hatte [55]. Im Gegensatz dazu konnte Kumada et al. Tumorzellendifferenzierung als signifikanten Risikofaktor für rezidivfreies Überleben in multivariater Analyse zeigen. Des Weiteren konnten sie Tumordifferenzierung sowohl in univariater als auch in multivariater Analyse als signifikanten Risikofaktor für intrahepatische Metastasierung nachweisen [76]. In Einklang damit konnte auch Gruttadauria et al. in ihrer Studie von 2020 sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse Tumorgrading als unabhängigen Risikofaktor für Rezidiventwicklung darstellen [82]. Zhou et al. berichten von Tumordifferenzierung (nach Edmonson-Steiner) als einzigen unabhängigen prognostischen Faktor, sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das rezidivfreie Überleben [64]. Belli et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass der Tumorgrad das Gesamtüberleben signifikant in multivariater Analyse beeinflusst. Patienten mit Edmondson-Steiner Grad 3 und 4 hatten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko als Patienten mit Edmondson-Steiner Grad 1 und 2. Die Studie schloss allerdings nur laparoskopische Leberresektionen für HCC ein [59]. Die Ergebnisse sind auf Grund dessen möglicherweise nur bedingt vergleichbar, da Patienten, die sich für einen laparoskopischen Eingriff qualifizieren ein eventuell allgemein geringeres präoperatives Risiko haben.

Im Gegensatz zum immer noch kontroversen Stand der Tumordifferenzierung als etablierten Risikofaktor, und auch im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie (siehe Kapitel 4.3.2.), scheint in der Mehrzahl der gesichteten Studien der Tumorgrad jedoch durchaus als prognostischer Faktor dargestellt werden zu können. Zu Bedenken gilt allerdings, dass das Gesamtüberleben auch von der Dekompensation der Zirrhose als Grunderkrankung im Langzeitverlauf beeinflusst werden kann.

Ähnlich kontrovers, wie die Tumordifferenzierung, verhält es sich mit dem prognostischen Wert des Resektionsrandes. Ein weiter Resektionsrand führt theoretisch zu einer höheren Heilungsrate,

da die Gefahr von zurückgebliebenen Tumorzellen am Resektionsrand minimiert wird und eine Rezidivbildung damit verhindert werden könnte [88]. In unserer Studie konnten wir weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse eine Signifikanz für den Resektionsrand als prognostischen Parameter nachweisen (siehe Tabelle 14, Kapitel 4.5.).

In einigen Studien konnte eine Signifikanz des Resektionsrandes als prognostischen Marker nachgewiesen werden [59]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass ein Resektionsrand von 5-10 mm lokale Rezidiventwicklung verhindert und mit einem besseren Langzeitüberleben verbunden ist. Im Gegensatz dazu wiesen andere Studien keinen Zusammenhang von Resektionsrand und Langzeitprognose nach [82, 88].

Gruttadauria et al. zeigten in ihrer Studie von 2020, dass der Status des Resektionsrandes keine signifikante Rolle auf die Schnelligkeit des Auftretens eines Rezidives spielte [82]. Die Studie verglich Patienten mit einem Resektionsrand von  $< 1$  mm (Gruppe A) mit Patienten mit einem Resektionsrand von  $< 5$  mm (Gruppe B). Eine Analyse des Zusammenhangs von Breite des Resektionsrandes und anderer Resektionscharakteristika zeigte, dass weitere Resektionsränder häufiger bei der Entfernung großer Tumore, insbesondere Tumore  $> 5$  cm, angewandt wurden. Weitere Fälle für einen größeren Resektionsrand waren anatomische Resektionen oder Resektionen, die mehr als drei Lebersegmente betrafen. Die Rezidivrate innerhalb von 2 Jahren anhand der geschätzten 1- und 2- Jahresberechnungen nach Kaplan-Meier betrug 27 % und 38 % für Gruppe A und 33% und 46 % für Gruppe B. Obwohl die Zahlen einen Vorteil für Resektionen mit einem Rand von  $> 1$ mm suggerieren, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten einer Rezidiventwicklung zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden [82].

Im Rahmen einer Leberresektion spielt nicht nur die chirurgische Entfernung des Tumors eine Rolle, sondern auch die ausreichende Funktionsfähigkeit der Restleber.

Aus diesem Grund ist ein weiter Resektionsrand nicht immer möglich, da Restleberfunktion, Tumorlokalisierung und Tumorgröße limitierende Faktoren sein können [88]. Ein optimaler Resektionsrand für HCC bleibt somit ein Thema mit Diskussionsbedarf und weitere Forschung in diesem Gebiet ist dringend nötig.

Die Studie von Kobayashi et al. von 2020 untersuchte den Einfluss von marginaler Resektion (MR) ( $< 1$ mm) vs. non-marginaler Resektion (non-MR) ( $> 1$  mm). Die Studie beschäftigte sich allerdings nur mit Patienten mit solitärem HCC [88]. Ergebnisse sind damit nur bedingt vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie. Sie konnten in der univariaten Analyse zeigen, dass das rezidivfreie Überleben signifikant niedriger in der MR-Gruppe war im Vergleich zur non-MR-Gruppe. Das Gesamtüberleben war jedoch nur grenzwertig signifikant in der MR-Gruppe verglichen mit der non-MR-Gruppe. In der multivariaten Analyse konnte für den Resektionsrand jedoch

keine Signifikanz als Prognosefaktor, weder für rezidivfreies- noch für Gesamtüberleben, nachgewiesen werden [88]. Im Propensity-Score-Matching der beiden Kohorten (MR vs. Non-MR) zeigte sich allerdings, dass die Tumorgröße und der intraoperative Blutverlust in der MR-Gruppe signifikant höher waren als in der non-MR-Gruppe. Dieser Unterschied kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass MR-Resektionen häufig an großen, zentral gelegenen und an großen Gefäßen liegenden Tumoren durchgeführt werden, welches die Operation extrem schwierig gestaltet und das Risiko für Komplikationen wie Blutverlust immens erhöht [88].

Eine Studie von Nara et al., die auch nur solitäre Tumore untersuchte, konnte Kobayashi's Ergebnisse unterstützen. Sie wiesen in ihrer Studie ebenfalls nach, dass marginale Resektion eine mögliche Behandlungsoption für Patienten mit solitären Tumoren darstellt, da keine Unterschiede in der Rezidivrate und/oder -lokalisation zwischen der MR- und der non-MR-Kohorte festgestellt werden konnten [89]. Ein weiterer Grund das Risiko einer MR-Resektion einzugehen, sind Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion, welche sich nicht für eine Resektion mit zusätzlicher Gefäßresektion qualifizieren. Bei diesen Patienten wird eine Resektion entlang der Tumorkapsel angestrebt. Das HCC ist normalerweise von einer relativ dicken fibrösen Kapsel umgeben, auf Grund dessen der Resektionsrand häufig unter 1 mm liegt, wenn entlang der Kapsel reseziert wird. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass das Vorliegen einer Tumorkapsel mit niedrigeren Lokalrezidivraten in Verbindung gebracht werden konnte, da die Tumorkapsel eine Invasion von Tumorzellen in angrenzendes Gewebe unterbinden kann [88].

Das Auftreten von Mikrometastasen steht in enger Verbindung zur Nähe des Primärtumors. Theoretisch gesehen sollte deshalb ein möglichst weiter Resektionsrand angestrebt werden, um das Risiko für Lokalrezidive gering zu halten [88]. Im Einklang mit Kobayashi's Studie, sowie weiteren Studien, wie z. B. die von Nara et al., scheint eine marginale Resektion jedoch ausreichend zu sein, um Lokalrezidive zu vermeiden [89]. Zu Bedenken gilt allerdings, dass die Studien nur an Patienten mit solitären HCC-Tumoren durchgeführt wurden, die wie oben erwähnt häufig von einer Tumorkapsel umgeben sind, welche eine niedrigere Lokalrezidivrate mit sich bringen. Die Ergebnisse sind damit nicht generell auf alle HCC anwendbar. In speziellen Fällen von Patienten mit multiplen HCCs und einer inadäquaten Funktion der Leberreserve, könnte eine marginale Resektion jedoch die einzig mögliche Behandlungsoption sein, um genug funktionsfähiges Leberparenchym zu erhalten [88].

Belli et al. konnten in ihrer Studie von 2011 als erste demonstrieren, dass das weibliche Geschlecht positive Auswirkung auf das rezidivfreie Langzeitüberleben zu haben scheint [59]. Tian et al. be-

stätigen diese Ergebnisse in ihrer Studie von 2015. Es besteht ein geschlechts-spezifischer Unterschied im Auftreten von HCC zwischen Männern und Frauen. Männer haben im Vergleich zu Frauen ein 2-8-mal höheres Gefahrenpotential ein HCC zu entwickeln [90].

Genetische Studien haben festgestellt, dass der Androgenrezeptor teilweise für den vorliegenden Geschlechtsgradienten in der HCC-Entwicklung verantwortlich sein könnte. Androgenrezeptoren besitzen zwei unterschiedlich wirkende Mechanismen in Bezug auf das HCC. Zum einen fördern sie die Initiation und Entwicklung des HCCs, zum anderen scheinen sie die HCC-Metastasen zu supprimieren [90]. Vorangegangene Studien konnten zeigen, dass die Androgenrezeptor-Proteine und mRNA-Level in HCC-Gewebe >1,5-mal höher waren, und dass eine Überexpression von Androgenrezeptoren in engem Zusammenhang mit dem Auftreten von HCC steht. Des Weiteren gibt es Anhalt dafür, dass Androgenrezeptoren die Fähigkeit haben, die Expression und Aktivität mehrerer Moleküle innerhalb der HCC-Zellen zu beeinflussen, welche für Zellproliferation, Tumorstadium und Metastasen verantwortlich sind. Letzteres könnte die Erklärung für die beobachtete Inhibierung von Metastasen in fortgeschrittenen HCC sein. Die unterschiedliche Rezeptorausbildung in hoch-malignen vs. niedrig-malignen HCC-Zellen könnte darauf hinweisen, dass eine hohe Androgenrezeptor-Expression HCC-Zellinvasion und -migration unterstützt [90].

Ma et al. konnten interessanterweise in ihrer Studie zeigen, dass eine Androgenüberexpression ausschließlich in Tumoren < 3 cm vorlag. In weiterfortgeschrittenen HCC-Tumoren fanden sie jedoch nur eine niedrige Rezeptorausbildung [91]. Zhu et al.'s Studie scheint diese Ergebnisse zu unterstützen. Sie zeigten jedoch auch, dass die Androgenrezeptorexpression im peritumoralen Gewebe weitaus höher war als im Tumorgewebe selbst [92]. Auf Grund dieser widersprüchlichen Ergebnisse sind weitere Forschungsstudien unerlässlich, um die Rolle zwischen Androgenrezeptor-Expression und Tumordifferenzierung während der fortschreitenden Entwicklung des HCCs festzustellen.

Zu Therapiemöglichkeiten berichteten Tian et al. über die Sichtung mehrerer Studien, die nahelegen, dass der Androgenrezeptor selbst als Zielstruktur ein besserer Therapieansatz zur Behandlung des HCC sein könnte, als Androgen selbst als Angriffsstelle [90].

In Einklang mit diesen Studien konnte auch in unserer Studie eine höhere Männer/Frauen Ratio beobachtet werden. Einen Einfluss des Geschlechtes als signifikanten Risikofaktor konnte jedoch weder für das Gesamt- noch für das rezidivfreie Überleben nachgewiesen werden (siehe Tabelle 10, Kapitel 4.5.).

Eine Studie von Chen et al. in 2019 beschäftigte sich ebenfalls mit der Rolle des Geschlechtes in der Entwicklung von HCC unabhängig von der Ätiologie. Es ist schon länger bekannt, dass der

Unterschied zum einen durch einen „*cross-talk*“ zwischen Sexualhormonen und Hepatitis B/C Viren erklärt werden kann [93]. Dies erklärt jedoch nicht die Häufung von HCC bei Männern deren HCC nicht durch Hepatitis hervorgerufen wurde. Tier- und Humanstudien sprechen, wie oben erörtert, dafür, dass die geschlechtsspezifische Anfälligkeit für ein HCC durch die unterschiedlichen Sexualhormone bedingt ist; Androgen als Tumorpromotor auf der männlichen Seite und Östrogen als Tumorsuppressor auf der weiblichen Seite.

Die Studie von Chen et al. untersuchte metabolische Faktoren in HBV und HCV seronegativen Patienten auf geschlechtsspezifische HCC-Risikofaktoren. Es zeigte sich, dass Männer mit metabolischem Syndrom ein 2-fach erhöhtes Risiko haben im Vergleich zum weiblichen Geschlecht. In Bezug auf Nüchtern-Glucose-Level zeigte sich, dass für jeden 10 mg/dl Anstieg der Nüchtern-Glucose das HCC-Risiko bei Männern um 11 % anstieg. Die „*dose-response-association*“ für Nüchtern-Glucose Level und HCC-Inzidenz war signifikant bei Männern, jedoch nicht bei Frauen [93].

In unserer Studie konnte der BMI geschlechtsunabhängig als unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Der Einfluss des BMIs auf das HCC-Risiko scheint jedoch bei Frauen wesentlich ausgeprägter zu sein als bei Männern. Männer haben normalerweise mehr viszerales Fettgewebe als Frauen. Es wird vermutet, dass viszerale Adipositas einen größeren Einfluss auf die Leberkarzinogenese hat als das Gesamtfettgewebe an sich [94]. Der Unterschied der Fettverteilung ist schlussendlich wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Sexualhormone zurückzuführen. Eine höhere Androgenrezeptordichte führt zu vermehrter Bildung von viszeralem Fettgewebe wohingegen Östrogene eher eine subkutane Fettablagerung fördern, welche einen Inflammationsschutz bietet. Viszerales Fettgewebe gilt als wichtiger Risikofaktor für Insulinresistenz, metabolisches Syndrom und produziert mehr IL-6 (Entzündungsmarker) [93]. Man geht davon aus, dass der Inflammationsschutz des subkutanen Fettgewebes durch IL-6-Inhibierung einen Schutz für HCC-Entwicklung in Frauen bietet. Die IL-6-Inhibierung beeinflusst im Endeffekt die Proliferation von Hepatozyten [11]. Obwohl der genaue Mechanismus unklar ist, häufen sich Hinweise, die die regulierende Rolle von Androgen- und Östrogenrezeptoren in der Entwicklung des HCCs festigen [93].

Zusätzlich zu den metabolischen Faktoren konnten Chen et al. weitere geschlechtsspezifische Prognosefaktoren darstellen. Für Frauen waren die wichtigsten Faktoren ein höheres Alter, ein höherer BMI, erhöhte ALT-Werte sowie niedrige Serumthrombozyten Werte. Für Männer hingegen spielten erhöhte AST-Werte, der Fibrose-/Zirrhosegrad und der Alkoholkonsum die größten Rollen als HCC-Risikofaktoren [93]. Auch Okada et al. stellten eine positive Alkoholanamnese

als negativen Prognosefaktor dar, welcher geschlechtsunspezifisch war [100]. In unserer Studie konnte keine Signifikanz für Alkoholkonsum gezeigt werden (siehe Tabelle 10, Kapitel 4.5).

Außer Chen et al.'s Studie gibt es diesbezüglich keine weiteren bekannten Studien, die sich ausschließlich mit HCC-Risikofaktoren von HBV/HCV negativen Patienten beschäftigt und dabei insbesondere einen Schwerpunkt auf die Geschlechtsunterschiede gelegt haben. Die Ergebnisse dieser Studie, insbesondere ob adäquate Blutglukosewerte und Gewichtskontrolle das HCC-Risiko senken können, müssen deshalb vorsichtig gehandhabt werden und weitere Studien sind nötig um diese Ergebnisse zu verifizieren [93].

Allgemeines Bewusstsein über ein HCC-Risiko in Verbindung mit erhöhten Blutglukosewerten und Übergewicht könnte jedoch von großem Vorteil sein, um die Akzeptanz für frühzeitige Lifestyleänderungen zu erhöhen und/oder medikamentöse Therapien einzusetzen [93].

Poon et al. berichteten in einer Studie in 2000 ebenfalls, dass Frauen mit HCC eine bessere Prognose als Männer haben. Dies scheint mit einer niedrigeren Inzidenz von Gefäßinvasion und einer höheren Inzidenz an Tumorabkapselung zusammenzuhängen. Das Vorhandensein einer Tumorkapsel konnte in einigen Studien mit einer niedrigeren Rezidivrate in Verbindung gebracht werden. Des Weiteren war die Tumorkapselung mit einer geringeren Inzidenz an lokaler Gefäßinvasion, sowie Invasion in angrenzendes Lebergewebe assoziiert. Andere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen und wiesen sogar eine erhöhte Rezidivrate bei Vorhandensein einer Tumorkapsel nach [69].

Ob der Virusstatus eines HCC-Patienten einen prognostischen Einfluss auf das Outcome nach Leberresektion hat, wird in der Literatur diskutiert, ist aber immer noch nicht zufriedenstellend geklärt [60, 71, 95]. Ergebnisse verschiedener Studien sind kontrovers. 75-80 % aller HCC-Fälle sind mit einer chronischen HBV-Infektion (50-55 %) oder HCV-Infektion (25-30 %) assoziiert [95]. Der virale Status konnte in unserem Kollektiv nicht als unabhängiger Risikofaktor für Langzeitüberleben nachgewiesen werden. Kondo et al. erzielten in ihrer Studie Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass abhängig vom viralen Hintergrund eines HCCs unterschiedliche prognostische Faktoren das Langzeitüberleben beeinflussen [65]. Yamanaka et al. berichteten, dass rezidivfreie- und Gesamtüberlebensraten von seronegativen Patienten signifikant besser waren als die von Hepatitis B/C infizierten Patienten [96]. Im Gegensatz dazu konnten Pawlik et al. keinen signifikanten Unterschied auf die Überlebensrate bei Hepatitis positiven Patienten nachweisen [97].

Zhou et al. führten eine Metaanalyse durch, mit dem Ziel zu determinieren, ob der virale Status die Prognose nach Leberresektion beeinflusst. Nach Analyse aller eingeschlossenen Studien konnten sie feststellen, dass Patienten mit Hepatitis-Infektionen ein signifikant schlechteres 5-Jahres

rezidivfreies Überleben aufwiesen, im Vergleich zu Patienten ohne Hepatitis Infektionen. Die Virusart hatte jedoch keinen Einfluss auf das postoperative Outcome [95]. Das Alter betreffend konnten Zhou et al. feststellen, dass das mediane Alter für die Entwicklung eines HCC niedriger ist für HBV-HCC als für HCV-HCC, was in Einklang mit dem Übertragungsweg für HBV und HCV steht. HBV wird am häufigsten schon während der Entbindung vertikal übertragen, während HCV-Infektionen meist erst in über 20-Jährigen beispielsweise durch Transfusionen auftreten. Es konnte auch festgestellt werden, dass Hepatitis-negative HCC-Patienten im Median wesentlich älter sind als Patienten mit HBV-assoziierten HCC. Man geht davon aus, dass seronegative Patienten eine wesentliche längere Zeit zur Entwicklung eines HCC benötigen [95]. Eine Leberzirrhose ist häufiger bei HCV-HCC Patienten aufgetreten als bei HBV- oder seronegativen HCC-Patienten. HCV-HCC Patienten hatten die schlechteste Leberfunktion, verglichen mit HBV- und Hepatitis-negativen Patienten, was wiederum im Einklang mit dem Auftreten einer Zirrhose steht. Hepatitis-negative HCC-Patienten wiesen die größten Tumore auf. Dies ist wahrscheinlich der geringeren Observationsrate im Vergleich zu Hepatitis-positiven Patienten geschuldet, da Patienten mit Risikofaktoren regelmäßig überwacht werden [95].

Für HBV-assoziierte HCC konnten mittlerweile mehrere signifikante Parameter gefunden werden, die den Zusammenhang zwischen HBV-Status und HCC-Pathogenese nachweisen. Hohe Hepatitis B Oberflächen Antigen (HBsAg) -Level ( $> 1000$  IU/ml) scheinen mit aggressiveren Tumoren einherzugehen und sind ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome nach Leberresektion, auch bei Patienten mit einer niedrigen HBV-Viruslast. HBV-DNA Level sind signifikant mit einer geringeren Überlebensrate verbunden. Auch Hepatitis B exkretorisches Antigen (HBeAG) -Seropositivität gilt als unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben nach kurativer Leberresektion bei Patienten mit HBV-assoziiertem HCC [98].

Im Vergleich zu HBV-HCC konnte festgestellt werden, dass HCV-HCC generell einen schlechteren Differenzierungsgrad aufweisen, eine höhere Rate an Gefäßinvasionen haben und häufiger multizentrisch auftreten. HCV-HCC führen auch öfter zu einer zirrhotischen Leber, weisen eine schlechtere Leberfunktion auf und sind häufiger als Child B oder C klassifiziert (siehe Kapitel 1.4.1.). All dies führt zu einer schlechteren Prognose im Allgemeinen [98]. Ein hohes HCV-Antikörper (HCV-Ab) -Level scheint ein signifikant höheres Risiko zur Entwicklung eines HCV-assoziierten HCC darzustellen. Es gibt Hinweise, dass HCV-Ab Level ein Prognosefaktor für Rezidive, insbesondere späte Rezidive, sein könnte. Eine niedrige HCV-Viruslast stellt einen Prognosefaktor für ein besseres Langzeitüberleben dar [98].

Die Tatsache, dass HCC-Patienten mit viralen Hepatitisinfektionen ein schlechteres Outcome haben als seronegative HCC-Patienten, stellt die Frage in den Raum ob antivirale Therapien einer

Rezidiventwicklung entgegenwirken könnten, durch deren Virussuppression und die daraus folgende Eliminierung neuer Tumorgenese [95]. Eine neuere Studie unterstützt diese Theorie und hat gezeigt, dass die postoperative Therapie einen signifikant positiven Einfluss auf das rezidivfreie- und Gesamtüberleben von HBV-/HCV-assoziierten HCC-Patienten nach Leberresektion hat [99]. Auch Arzumanyan et al. berichtet, dass die Behandlung von infizierten Patienten, vor einer Tumorentwicklung extrem wichtig ist. Die meisten Leberveränderungen vor Tumorentwicklung sind durch Medikation reversibel, sobald jedoch ein Tumorknoten vorliegt ist die Behandlung wesentlich schwieriger [17].

Kao et al. bestätigen Zhou's Ergebnisse in einer Vergleichsstudie zwischen HCV- und HBV-HCC Patienten und deren Outcome nach Resektion. Sie stellten ebenfalls fest, dass die virale Ätiologie keinen wesentlichen Einfluss auf das postoperative Outcome hat. Sie konnten jedoch zeigen, dass bei Patienten mit HCC in frühen Stadien, HBV-HCC Patienten ein besseres Outcome haben als HCV-HCC Patienten, was auf eine bessere Leberreserve und geringere Leberinflammation zurückzuführen ist [100].

In unserer Studie stellten sich postoperative Komplikationen, je nach Clavien-Grad, in der multivariaten Analyse, als ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben dar. Insbesondere der Bedarf für eine künstliche Beatmung konnte gesondert als negativer Risikofaktor für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden (siehe Kapitel 4.2.1.). Mehrere vorangegangene Studien unterstützen dieses Ergebnis [33, 101]. Lee et al. wiesen 2016 schwerwiegende postoperative Komplikationen (Clavien-Grad III & IV) als negativen Risikofaktor für das Outcome nach partieller Hepatektomie nach [101]. Auch Benzoni et al. berichteten in ihrer Studie, dass eine höhere Inzidenz an postoperativen Komplikationen das Outcome negativ beeinflusst [33].

Grazi et al. definierten in ihrer Studie eine Komplikation als ein Ereignis, das den Gesundheitszustand des Patienten gefährdet, irreversible Schäden verursacht und/oder spezifische, nicht-planmäßige Therapien benötigt, sowie zur Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes führt [32]. Die häufigsten Komplikationen nach Leberresektion für HCC sind Pleuraergüsse, Aszites, Wunddehiszenz- oder -entzündung, Lungenentzündung, subphrenische Abszesse, biliäre Fisteln und Leberversagen [32]. Clavien et al. haben eine weit anwendbare genaue Definition für postoperative Komplikationen entwickelt [49]. Diese haben wir auch in unserer Studie genutzt. Postoperative Komplikationen können in zwei Arten eingeteilt werden. Zum einen Komplikationen spezifisch für Laparatomien, zum anderen spezifisch für Leberresektionen. Die meisten Komplikationen stehen mit der Leberresektion an sich und Reduktion der Funktionsreserve in Verbindung: Leberversagen, biliäres Leck und Aszites, welcher häufig zusammen mit einem progressiven hepatorenenalen

Syndrom einhergeht [32, 55]. Laut Benzoni et al. konnten mehrere Faktoren mit einer erhöhten Komplikationsrate in Verbindung gebracht werden. Zum einen beeinflussten technische Aspekte der Resektion wie Anwendung des Pringle-Manövers länger als 20 min und Entfernung von mehr als 50 % des Gesamtlebervolumens die postoperativen Komplikationen. Auch die Transfusion von mehr als 600 ml Blut und der präoperativ bestehende Grad des Leberschadens, insbesondere Child A vs. Child B & C (siehe Kapitel 1.4.1), sowie die Tumordifferenzierung stellen negative Prognosefaktoren für postoperative Komplikationen dar [33]. Itoh et al. berichten auch, dass das Vorliegen einer Zirrhose, sowie intraoperativer Blutverlust beides Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach Resektion sind [102].

Chiappa et al. berichten in ihrer Studie von einer Major-Komplikationsrate von 20 %, die schwere gastrointestinale Blutungen, kardiopulmonare Komplikationen, reversibles Leberversagen, sowie abdominale Wunddehiszenz umfasst [55]. Patienten mit Zirrhose haben von vornherein ein höheres Risiko an postoperativen Komplikationen auf Grund ihrer Beeinträchtigung der Leberfunktion [71]. Insbesondere in Major-Resektionen berichten einige Autoren von einer Mortalität von bis zu 20 % in den ersten 30 Tagen. Zusätzlich zu dem erhöhten Risiko durch die Zirrhose, stellen bei Major-Resektionen eine längere Operationsdauer, sowie ein erhöhter intraoperativer Blutverlust zusätzliche Risiken dar. Des Weiteren hat die Leber durch die eingeschränkte Funktion des Leberrests eine limitierte Regenerationskapazität im Vergleich zu einer gesunden Leber. Auch das Risiko eines letalen Leberversagens ist bei zirrhatischen Patienten höher [71]. Erstaunlicherweise berichten Grigorie et al. von einer postoperativen Morbidität bei Patienten mit Zirrhose von 23 % im Vergleich zu einer Morbidität von 25 % in Patienten ohne Zirrhose. Grund hierfür ist sehr wahrscheinlich die wesentlich höhere Rate an Resektionen von Nicht-Zirrhotikern vs. Zirrhotikern (38 % vs. 7 %) [52]. Die Daten sind dadurch nur begrenzt generell verwertbar.

Die weitaus gefährlichste Komplikation nach Leberresektion ist das Leberversagen bzw. eine Dekompensation der Leberfunktion, nach Clavien eine Grad IV-V Komplikation. Patienten mit Zirrhose sind besonders gefährdet [33]. Der führende Grund für Leberversagen jedoch ist die Entwicklung einer Sepsis in der postoperativen Periode [32]. Bei Patienten ohne präoperativ vorhandenen Leberschaden ist ein postoperatives Leberversagen mit großer Wahrscheinlichkeit mit einem akuten Ereignis während der Operation verbunden oder durch die Größe des resezierten Parenchymanteils verursacht. Bei Patienten mit bereits präoperativer Leberfunktionseinschränkung ist die Ätiologie eines postoperativen Leberversagens wesentlich komplizierter und hängt stark von der Schwere des vorliegenden Leberschadens ab [32]. Wie schon erwähnt konnten Benzoni et al. insbesondere die Entwicklung eines temporären postoperativen Leberversagens als postope-

rative Komplikation mit der Größe des entfernten Lebervolumens in Verbindung bringen. Resektionen von mehr als 50 % des Gesamtlebervolumens korrelierte mit einer höheren Rate an Leberversagen. Auch die Transfusion von mehr als 600 ml Blut, sowie die Resektion von mehr als einer Läsion führten zu einer erhöhten Inzidenz postoperativer Komplikationen [33].

Eine standardisierte Definition für Leberversagen und dessen Korrelation mit postoperativer Mortalität und Morbidität ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht verfügbar, wäre aber von großem Vorteil. Insbesondere um den Einfluss verschiedener chirurgischer Techniken während der Operation auf das Auftreten von postoperativem Leberversagen zu evaluieren. Es würde auch helfen Patienten mit transientem Leberversagen zu kategorisieren [32].

Mehrere klinische und mathematische Modelle wurden entwickelt, um die Schwere der postoperativen Komplikationen vorherzusagen. Am wohl weitverbreitetsten ist die Child-Pugh-Klassifikation (siehe Kapitel 1.4.1.). Der Indocyanine-Green (ICG) Clearance-Test ist Goldstandard zur Patientenevaluation vor Leberresektion in Japan. Der MELD-Score (Model for end-stage liver disease) ist eines der neueren Verfahren zu Evaluation der Überlebenswahrscheinlichkeit mit einer Lebererkrankung (siehe Kapitel 1.4.3.3.). Leider ist keiner dieser Tests akkurat genug um Leberversagen erfolgreich vorherzusagen [32].

Ein Prognosefaktor, der auf eine postoperative Leberdekompensation hinweisen könnte ist ein Lebervenendruckgradient über 10 mmHg. Kriterien zur Patientenselektion könnten somit ein normaler Portalvenendruck und normale Bilirubinwerte sein. Diese Faktoren konnten bis jetzt jedoch nicht verlässlich in Studien bestätigt werden und weitere Forschung ist in diesem Bereich nötig [32].

Das Auftreten eines postoperativen Leberversagens variiert je nach Operationsindikation und Vorhandensein einer Zirrhose. Bei vorsichtig vorselektierten Patienten mit einem HCC in Zirrhose konnten mittlerweile eine postoperative Mortalität von ca. 1 % erreicht werden [103]. Resektionen bei Patienten mit schweren Vorerkrankungen, für die keine andere Behandlungsoption besteht, steigt die postoperative Mortalität auf 5-7 % [104].

Die häufigste technische Komplikation nach einer Leberresektion ist das Galleleck [32]. Trotz sinkender allgemeiner chirurgischer Komplikationen bei Leberresektionen ist der Prozentsatz für Gallelecks mit einer Inzidenz von etwa 4,8-8,1 % mehr oder weniger über die Jahre gleichgeblieben, wie mehrere Review-Studien zeigen [105]. Es scheint keinen großen Unterschied in der Inzidenz von postoperativen Gallelecks zu geben bei Patienten mit oder ohne Leberzirrhose [32].

Grazi et al. konnten in ihrer univariaten Analyse Hochrisiko-Operationen, intraoperativen Blutverlust und Operationsdauer als Prognosefaktoren für ein postoperatives Galleleck identifizieren

[32]. Die große Gefahr eines postoperativen Galleaustritts ist die Entwicklung einer Infektion. Galle, Blut oder nekrotisches Gewebe, das nach einer Resektion im Operationsfeld zurückbleibt oder sich ansammelt, bietet eine optimale Grundlage für bakterielles Wachstum. Patienten sind damit einem höheren Risiko für Sepsis, Leberversagen oder sogar Tod ausgesetzt [32]. Die beste Option ein Galleleck von vornherein zu vermeiden ist die höchst sorgfältigste Behandlung der resezierten Leberoberfläche [32].

Auch die Entwicklung von postoperativem Aszites ist eine häufige Komplikation nach Leberresektion [33]. Itoh et al. berichteten 2017, dass der mediane postoperative Aufenthalt von Patienten mit refraktärerem Aszites signifikant länger war, als der für aszitesfreie Patienten [30].

Aszites im Allgemeinen gilt als Nebenwirkung und Konsequenz einer zirrhotischen Leber. In diesem Zusammenhang kann ein refraktärer Aszites nach Leberteileresektion auf ein höheres Mortalitätsrisiko hinweisen [30].

Lee et al. untersuchten in ihrer Studie von 2016 Risikofaktoren für majore postoperative Komplikationen. 63,9 % ihrer Patienten (n = 1957) hatten entweder keine oder eine Grad I Komplikation. 25,1 % entwickelten eine Grad II Komplikation, die durch medikamentöse Therapien, parenterale Ernährung oder Bluttransfusionen behandelt werden konnten. Patienten mit Grad III Komplikationen kamen in 7,5 % der Fälle vor. Diese Patienten benötigten chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen. Lebensbedrohliche Komplikationen (Grad IV) traten bei 3,4 % der Patienten auf. Dieser Wert ist fast identisch mit der in unserer Studie nachgewiesenen Komplikationsrate für majore postoperative Komplikationen (Grad IVa: 2,1 % und Grad IVb: 0,7 %) (siehe Kapitel 4.2.1.). Patienten mit Grad IV Komplikationen müssen üblicherweise auf der Intensivstation für diverse Organversagen behandelt werden [101].

Lee et al. analysierten achtzehn präoperative und vier operative Parameter auf ihre Signifikanz als Prognosefaktor für postoperative Komplikationen. Sie konnten in der multivariaten Analyse zwei Faktoren als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Major-Komplikationen nach Leberresektion nachweisen. Zum einen stellte eine Operationsdauer über 270 min einen unabhängigen Risikofaktor dar, zum anderen ein Blutverlust über 800 ml [101].

Durch Verbesserung und Modernisierung der operativen Methoden, wie intermittierende warme Ischämie, einer Verminderung von Blutverlust und Bluttransfusionen, ein stabiler niedriger Zentralvenendruck während der Resektion und eine Reduzierung der Operationsdauer haben das Verfahren der Leberresektion und dessen Outcome schon wesentlich verbessert und insbesondere auch zu einer Verminderung von postoperativen Komplikationen beigetragen [33].

Die Rate von postoperativen Komplikationen liegt jedoch teilweise immer noch bei 50 %. Die Tatsache, dass postoperative Komplikationen in mehreren Studien als negativer Prognosefaktor nachgewiesen werden konnte, zeigt dass deren Reduzierung ein extrem wichtiger Faktor ist, um eine Verbesserung des Outcomes zu erzielen [33]. Komplikationen, die postoperativ auftreten, verzögern nicht nur die Genesung des Patienten, sondern auch die Wiederherstellung einer adäquaten Leberfunktion. Aus diesem Grund sollte die Evaluation von voraussehbaren Risikofaktoren für postoperative Komplikationen eine ebenso große Rolle spielen wie die Evaluation anderer Faktoren im Selektionsprozess, ob eine Leberresektion durchgeführt werden sollte oder nicht [33].

Ein weiterer in der Literatur diskutierter Schwerpunkt sind die prä- und postoperative Leberfunktionsparameter und deren Einfluss auf das postoperative Outcome sowie das Langzeitüberleben nach Leberresektion. Yeh et al. konnten in ihrer Studie an Patienten mit HCC in Zirrhose mehrere Prognosefaktoren in Bezug auf die präoperative Leberfunktion nachweisen. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass erhöhte präoperative Alkalische Phosphatase (AP)-Werte, sowie erhöhte Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) einen negativen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben hatten. In der multivariaten Analyse stellten sich jedoch nur abnormal erhöhte AP-Werte als unabhängigen Risikofaktor für rezidivfreies Überleben dar. Signifikante Faktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben waren erhöhte Serum-AFP, AST-, AP-Werte, sowie das Gesamtbilirubin in der univariaten Analyse. Nach multivariater Analyse konnten sie erhöhte AP-Level auch als einzigen signifikanten unabhängigen Risikofaktor für das Gesamtüberleben von Patienten nach Leberresektion in Zirrhose nachweisen [42].

Eine schlechte präoperative Leberfunktion wurde in mehreren vorangegangenen Studien als negativer Einflussfaktor auf das Langzeitüberleben erwähnt. Erhöhte AP-Werte sprechen häufig für eine Lebererkrankung oder eine Gallengangsobstruktion. Der Nachweis von erhöhten präoperativen AP-Werten als unabhängigen signifikanten Prognosefaktor für sowohl rezidivfreies als auch Gesamtüberleben von Patienten mit Zirrhose, die sich einer Hepatektomie unterzogen haben, scheint Yeh et al. 2002 als Ersten gelungen zu sein [42].

Damit im Einklang konnten in unserer Studie erhöhte präoperative AP-Werte als einziger Leberfunktionsparameter, in der univariaten Analyse als signifikanter Risikofaktor für rezidivfreies Überleben nachgewiesen werden.

Albumin scheint ein weiterer relevanter Laborwert mit Einfluss auf das Gesamtüberleben zu sein. Lee et al. konnten in ihrer Studie sowohl in univariater als auch in multivariater Analyse Albumin (< 3,5 g/dl vs. > 3,5 g/dl) als signifikanten Risikofaktor identifizieren. Hypalbuminämie stellte

sich als ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes und für frühe (6 Monate) Mortalität nach Resektion dar, sowie für das Outcome im Allgemeinen, unabhängig vom Zeitraum [101].

Ein weiterer Leberfunktionsparameter, der häufig diskutiert wird, ist die Alaninaminotransferase (ALT). Tarao et al. führten eine Studie durch, die den Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhten ALT-Werten und einer Rezidiventwicklung eines HCCs untersuchte [106]. Die Ergebnisse sind nicht generell anwendbar, da die Studie nur Patienten mit HCV-assoziiertem HCC einschloss. Die Tendenz ist jedoch mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit auch bei HCC anderer Ätiologien zu erwarten. Tarao et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass Patienten, die während einer Follow-Up Periode von 3 Jahren ALT-Werte von  $> 80$  U/L zeigten, schneller ein Rezidiv entwickelten als Patienten, die durchgehend ALT-Werte  $< 80$  U/L aufwiesen. 70,6 % ( $n = 17$ ) der Patienten mit erhöhten ALT-Leveln entwickelten ein Rezidiv während des 3-jährigen Beobachtungszeitraumes, im Vergleich zu nur 18,8 % ( $n = 16$ ) der Low-Level ALT-Kohorte. ALT ist ein Marker für entzündliche Nekroseprozesse in der Leber. Obwohl die Studie nur eine kleine Anzahl an Patienten beinhaltet und damit nicht unbedingt allgemein repräsentativ ist, ergibt sie Hinweise das ALT eine beschleunigende Wirkung auf die Rezidiventwicklung eines HCCs nach Resektion haben könnte [106]. Tarao et al. suggerieren, dass eine Suppression des postoperativen ALT-Anstieges durch anti-inflammatorische Medikation das rezidivfreie Intervall nach Hepatektomie für HCV-assoziierte HCC bis zu zwei Jahre verlängern könnte [106]. Um diesen Zusammenhang nachhaltig zu bestätigen bedarf es weiterer größerer Studien und Ausweitung der Forschung auf HCC anderer Ätiologien.

Eine wesentlich größere Studie von Ishiguro et al. untersuchte ob präoperativ erhöhte ALT-Werte mit einer höheren Inzidenz an HCC einhergeht. Es wurden Hepatitis-positive und -negative Patienten eingeschlossen ( $n_{\text{gesamt}} = 19812$ ). Am Ende der Follow-Up Periode wurden insgesamt 109 neue HCC-Fälle registriert. 79,8 % der Neuerkrankungen waren viraler Ätiologie. ALT konnte jedoch konzentrationsabhängig mit einem erhöhten HCC-Risiko in Verbindung gebracht werden, unabhängig vom Virusstatus [107]. Diese Erkenntnis weist daraufhin, dass das ALT-Level ein guter unabhängiger Indikator für einen Handlungsbedarf sein könnte, insbesondere bei HCC-Risikopatienten, wie zum Beispiel Patienten mit Zirrhose. Auf klinischer Ebene könnte diese Erkenntnis die HCC-assoziierte Mortalität insbesondere in Hepatitis-Endemie Regionen senken [107].

Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten (JÜR) unserer Studie in Bezug auf das Gesamtüberleben waren 70,3 %, 49,3 % und 28,5 %. Die 1-, 3- und 5-JÜR für rezidivfreies Überleben lagen bei 60,3 %, 34,7 % und 17,3 % (siehe Kapitel 4.5). Die in der Literatur berichteten 1-, 3- und 5-JÜR sind zum Teil mit unseren Daten vergleichbar [53, 67]. Die größten Unterschiede fallen bei der 5-JÜR auf, sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben betreffend. Grund dafür könnten der allgemein jüngere Altersdurchschnitt in vergleichbaren Studien sein. In unserer Studie lag das Alter im Mittel bei 68 Jahren. Es war mit Abstand das höchste Alter. Das Durchschnittsalter der Studie von Zhou et al. betrug 54,3 Jahren [64], bei Wang et al. 53,1 Jahren [67]. Makino et al.'s Patientenkollektiv wies ein Durchschnittsalter von 60,8 Jahren auf [72]. Das höhere Durchschnittsalter lässt auf Patienten schließen, die im Vergleich zu jüngeren Patienten, mehr allgemeine Grunderkrankungen und weniger körperliche Reserven haben. Diese Faktoren machen sie stärker anfällig für peri- und postoperative Morbidität und Mortalität.

Damit in Einklang zu stehen, scheint die postoperative Mortalitätsrate unserer Studie von 7,8 % (siehe Kapitel 4.2.1.). Unsere ermittelte Mortalitätsrate ist im Vergleich zu anderen publizierten relativ hoch. Die Mortalitätsrate schwankt je nach Studie von ca. 2-8 % [42, 58, 108, 109]. Ein Vergleich der Studien zeigt, je älter die Studie, desto höher ist die Mortalität. Giuliani et al. erreichten in ihrer Studie von 2012 eine der niedrigsten Mortalitätsraten von 1,9 % [108]. Im Gegensatz dazu steht Nagao et al.'s Rate von 10 % aus dem Jahre 1990 [61]. Einige Studien haben Patientenkollektive aus verschiedenen Jahrzehnten gegeneinander verglichen und konnten eine eindeutige Verbesserung der Mortalitätsraten für die jeweils aktuelleren Kollektive zeigen [53, 110].

Am Virchowklinikum führte die Einführung der LiMAX zu einer wesentlich besseren präoperativen Einschätzung der Leberfunktion und somit zu einer Reduktion der postoperativen Mortalität [111]. Beim Vergleich der postoperativen Mortalitätsraten sollte auch beachtet werden, dass nicht alle Studien die gleiche Definition des Betrachtungszeitrahmens nutzen. Es werden viele unterschiedliche genutzt, die wohl häufigsten sind „bis zu 30, 60 oder 90 Tagen nach Eingriff“ oder „während des Krankenhausaufenthaltes, in dem der Eingriff durchgeführt wurde“. Letztere Definition wurde in unserer vorliegenden Studie genutzt. Die postoperative Morbidität erreichte in unserer Studie einen Wert von 44,7 % mit einer Major-Morbiditätsrate von 2,8 % (siehe Kapitel 4.2.1.). Dies ist vergleichbar mit anderen ähnlichen Studien [71].

Nach Trennung unseres Patientenkollektives in > 70-jährige Patienten und < 70-jährige Patienten erhielten wir 1-, 3- und 5-JÜR für das Gesamtüberleben von 59,9 %, 40,3 % und 6,7 % für Pati-

enten über 70 Jahren. Huang et al. berichteten von 1-, 3- und 5-JÜR das Gesamtüberleben betreffend von 83,3 %, 54,6 % und 43,2 % in ihrer Patientenkohorte über 70 Jahre [112]. Die Ergebnisse sind signifikant besser, was daran liegen könnte, dass Huangs Studie zum einen nicht nur ausschließlich Zirrhosepatienten einschloss und der Großteil der Operationen minor-Resektionen waren. Für Patienten unter 70 Jahren waren die 1-, 3- und 5-JÜR in unserer Studie für das Gesamtüberleben 78,5 %, 56,5 % und 47,1 %. Hier liegen unsere Ergebnisse näher an der Studie von Huang et al.. Sie wiesen eine 1-, 3- und 5-JÜR für Patienten unter 70 Jahren das Gesamtüberleben betreffend von 71,6 %, 39,9 % und 31,4 % nach. Huang selbst wies daraufhin, dass es erstaunlich war, dass die Überlebensraten für ältere Patienten in seiner Studie signifikant besser waren als die der jüngeren Patienten [112].

Ein viel diskutierter Prognosefaktor für das Outcome nach Leberresektion sind Blut-/Blutprodukttransfusionen und der intraoperative Blutverlust. In unserer Studie erlangten folgende transfusionsabhängige Parameter in der univariaten Analyse Signifikanz: Transfusionsbedarf für Erythrozytenkonzentrate (EK) und Fresh Frozen Plasma (FFP), sowie die Anzahl an transfundierten EK und FFP. Alle vier Faktoren zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben. In der multivariaten Analyse zeigte jedoch keiner der Parameter eine Signifikanz (siehe Kapitel 4.1.2.). Yeh et al. konnten in ihrer Studie Bluttransfusionen ebenso als signifikanten Risikofaktor bei Patienten nach Leberresektion in Zirrhose nachweisen, allerdings nur in der univariaten Analyse, korrelierend mit unserer Studie [42].

Der negative Einfluss von Bluttransfusionen auf das postoperative Outcome bei HCC-Patienten wurde schon mehrfach berichtet [53, 103, 113]. Durch Bluttransfusionen scheint es zu einer Suppression des Immunsystems zu kommen, wodurch den Tumorzellen Verbreitung und Wachstum erleichtert wird. Es kommt somit zu einer Erhöhung der Rezidivrate und einer Verschlechterung des Outcomes [53]. Des Weiteren können die ungewollten Effekte auf das Immunsystem im postoperativen Zeitverlauf zu einem erhöhten Infektionsrisiko und somit zu einer erhöhten Komplikationsrate und einem negativem Einfluss auf das Outcome führen [101].

Katz et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von intraoperativem Blutverlust während Leberresektionen für HCC auf das rezidivfreie und Langzeitüberleben. Mehrere Studien haben sich bis jetzt mit dem Thema der Bluttransfusion als Risikofaktor beschäftigt, Katz et al. scheinen jedoch die ersten zu sein, die sich ausschließlich auf den Effekt des intraoperativen Blutverlustes konzentrierten [66]. Ihre Studie schloss 202 Patienten ein, die sich einer partiellen Hepatektomie unterzogen haben. 37 % der Patienten hatten einen Blutverlust von > 1L, 16 % von > 2 L, nur 18 % der Patienten benötigten jedoch eine Bluttransfusion. Der mediane Blutverlust lag bei 700

ml, sie verglichen deshalb Patienten mit einem Blutverlust  $> 1L$  vs.  $< 1L$ . Sie konnten folgende klinisch-pathologischen Faktoren als signifikante Risikofaktoren für einen erhöhten Blutverlust in uni- und multivariater Analyse nachweisen: männliches Geschlecht, Gefäßinvasion, die Größe des Resektionsanteils und die Länge der Operationszeit ( $< 210$  min vs.  $> 210$  min) [66]. In Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben konnten sie zeigen, dass ein Blutverlust  $>1L$ , sowie  $>2L$  ein unabhängiger Risikofaktor in multivariater Analyse ist. Das relative Risiko (RR) an einem HCC zu versterben stieg ebenso mit einem zunehmenden Blutverlust (RR 2,3 für  $> 1L$  und RR 2,4 für  $>2L$ ). Auch für das rezidivfreie Überleben konnte ein signifikanter Zusammenhang mit erhöhtem Blutverlust dargestellt werden. Blutverlust war der einzige unabhängige Prognosefaktor für ein HCC-Rezidiv [66].

Im Vergleich mit der Resektion von anderen malignen Tumoren ist die HCC-Resektion eine der risikoreichsten Operationen in Bezug auf Blutverlust und Bedarf an Bluttransfusionen [66]. Mehrere Faktoren können dafür verantwortlich sein. Zum einen haben HCC-Patienten häufig eine vorbestehende Lebererkrankung unterschiedlicher Ätiologie, wie zum Beispiel eine Zirrhose, die zu einem erhöhten Blutverlust während der Parenchymtransektion führen kann. Zum anderen ist eine Gefäßinvasion ein Risiko für erhöhten intraoperativen Blutverlust. Eine verlängerte Operationszeit als Risiko für erhöhten Blutverlust ist höchstwahrscheinlich als Konsequenz ungünstiger Tumorcharakteristika zu sehen [66].

Mehrere Studien legen nahe, dass der Bedarf an Bluttransfusionen bzw. Blutprodukten ein signifikanter Prognosefaktor für das postoperative Outcome ist [53, 103, 113]. Der Zusammenhang zwischen Transfusionen und einem verminderten Überleben könnte teilweise durch die Effekte von intraoperativem Blutverlust erklärt werden. Katz et al. gehen davon aus, dass der Blutverlust selbst ein sensitiverer Indikator für das postoperative Outcome sein könnte als die Transfusionen an sich. Sie weisen jedoch auch darauf hin, dass obwohl sie erhöhten Blutverlust als unabhängigen Risikofaktor für rezidivfreies- und Gesamtüberleben nachweisen konnten, der Blutverlust an sich nicht zwangsläufig selbst direkt zu einem schlechteren Outcome führt [66].

Viele Faktoren könnten Erklärungen liefern, warum ein erhöhter Blutverlust mit einer erhöhten Mortalität und Rezidivrate in Verbindung steht. Zum einen kann massiver Blutverlust zu verlängerten Hypoperfusionszeiten und damit verbundener reduzierter Sauerstoffzufuhr zu vitalen Organen führen. Zum anderen kann es durch starken Blutverlust auch zur Verteilung von Tumorgeewebe und -zellen kommen. Die hämatogene Verbreitung während der Operation könnte eine Rezidivbildung beschleunigen [66].

Mittlerweile existiert eine Vielzahl an Techniken, die den operativen Blutverlust so gering wie möglich halten. Zum Beispiel ist, falls angebracht, eine segmentale Hepatektomie einer Major-

Hepatektomie vorzuziehen. Insbesondere bei bestehender Zirrhose konnten auch moderne Entwicklungen wie zum Beispiel der Argon Beam Coagulator das Risiko eines hohen Blutverlustes minimieren. Eine Anästhesie mit durchgehend niedrigem Zentralvenendruck beugt ebenso einem erhöhten Blutverlust vor. Auch die vorsichtige präoperative Auswahl an Patienten mit besseren Tumor- und Parenchybeschaffenheiten spielt eine Rolle in der Verminderung des Blutverlustes und einer Verbesserung des Outcomes [66].

Eines unserer Ziele dieser Studie war die Rolle des Alters auf das Outcome nach Leberresektion für HCC in Zirrhose zu beurteilen. Die Leberresektion für Patienten mit HCC in Zirrhose ist an sich immer noch eine Operation mit relativ hohen postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten auf Grund ihrer kürzeren Lebenserwartung im Vergleich zu jüngeren Patienten [68]. In unserer Studie zeigte sich zwar auf kurze Sicht eine sinkende perioperative Mortalität bei Patienten über 70 Jahren (die nach 2007 operiert wurden), die Verbesserung des Langzeitüberlebens war jedoch nicht signifikant (siehe Kapitel 4.5). Die erhöhte perioperative Mortalität in älteren Patienten mit HCC in Zirrhose konnte wesentlich durch die Einführung der LiMAX Leberfunktionstests verbessert werden und frühe postoperative Todesfälle konnten fast gänzlich vermieden werden. Ein höheres Alter zählt immer noch als Hochrisikofaktor für eine erhöhte postoperative Morbidität [112]. Das Langzeit-Outcome von älteren Patienten ist jedoch immer noch recht hoch, da viele Patienten durch nicht leberspezifische Gründe versterben. In multivariater Analyse konnte in unserer Studie Patientenalter (< 70 Jahre vs. > 70 Jahre) als unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden (siehe Kapitel 4.6.2).

Obwohl die Anzahl an älteren Patienten, die eine Leberresektion für HCC erhalten stetig steigt, gibt es wenig Informationen in der Literatur, insbesondere über das Langzeitüberleben. Die diesbezüglich vorhandenen Ergebnisse aus Studien scheinen sehr unterschiedliche Prognosefaktoren zu finden und eine Überschneidung ähnlicher Ergebnisse ist selten [112].

Obwohl die Morbiditäts- und Mortalitätsrate durch verbesserte operative Techniken, Equipment, Anästhesie und allgemeine prä- und postoperative Versorgung merklich gesunken ist, bleibt insbesondere für ältere Patienten mit Zirrhose ein hohes Risiko, wenn sie sich einer Leberresektion unterziehen. Im Alter kommt es natürlicherweise zu physiologischen Veränderungen in vielen Bereichen, so auch im Bereich der Leberfunktion. Die altersbedingten Veränderungen können zu einer verminderten Regenerationsfähigkeit der Leber führen, welches das Risiko einer major-Hepatektomie in fortgeschrittenem Alter verstärkt [68]. Präoperative bestehende Komorbiditäten in

älteren Patienten, wie kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen sowie Diabetes mellitus stellen ein erhöhtes operatives und postoperatives Risiko dar [112].

Wang et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss des Alters auf das frühe postoperative Outcome nach Leberresektion für HCC in Zirrhose. Sie verglichen Patienten >70 Jahren (n = 56) mit Patienten < 70 Jahren (n = 152). Das mediane Alter in der > 70-jährigen Kohorte betrug 74 Jahre. Signifikante Unterschiede der beiden Kohorten waren eine höhere Rate an Hypertension in > 70-jährigen. Sie hatten auch eine höhere Anzahl an Tumoren, ein erniedrigtes Hämoglobin, erniedrigte Prothrombinzeiten sowie erhöhte Cholesterolvere. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten < 70 Jahren erhöhte ALT- und AST-Werte im Vergleich zur älteren Patientengruppe. Für intra- und postoperative Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, außer einer signifikanten schon präoperativ bestehenden Erhöhung des Gesamtbilirubins in der Gruppe der > 70-Jährigen. Die Mortalitätsrate war 3,57 % in der Gruppe > 70 Jahre und 1,32 % in der Gruppe < 70 Jahre, der Unterschied zeigte sich jedoch nicht als signifikant. Dasselbe galt für die Gesamtkomplikationsrate. 53,57 % der > 70-jährigen erlitten postoperative Komplikationen, verglichen mit 47,37 % in der Patientengruppe < 70 Jahre. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied [68]. 25 % der > 70-jährigen Patienten hatten einen Clavien-Grad > 3a Komplikation und benötigten invasive Interventionen. Bei den < 70-Jährigen trat eine Grad 3a Komplikation mit der Notwendigkeit einer invasiven Behandlung nur zu 13,16 % auf, was einen signifikanten Unterschied darstellt. Einige Komplikationen traten in der Patientengruppe >70 Jahren häufiger auf im Vergleich zu jüngeren Patienten: postoperative Lungenentzündung, Bakteriämie und respiratorisches Versagen, das einer Re-Intubation bedurfte. In Bezug auf Leberversagen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der multivariaten Analyse konnte nachgewiesen werden, dass intraoperative EK-Transfusionen > 5 Units einen Risikofaktor für erhöhte postoperative Morbidität darstellen. Interessanterweise korreliert die Zeit des Pringle-Manövers, gleichzeitige extrahepatische Eingriffe sowie die Anzahl an resezierten Lebersegmenten nicht mit der postoperativen Komplikationsrate. Somit kann angenommen werden, dass Größe und Schweregrad der Operation nicht für die erhöhte Komplikationsrate in älteren Patienten verantwortlich ist [68].

Huang et al. führten 2009 eine Studie durch bei der sie insgesamt 67 Patienten über 70 Jahren und 268 Patienten unter 70 Jahren auf signifikante Unterschiede in klinisch-pathologischen intraoperativen Parametern sowie Langzeitergebnissen nach Leberresektion für HCC untersuchten. Sie konnten nachweisen, dass ältere Patienten signifikant niedrigere HBsAg Level hatten, jedoch eine höhere Rate an HCV-Infektionen. Über 70-Jährige hatten insgesamt auch niedrigere AFP-Werte,

niedrigere ALT-Werte eine höhere Rate an Tumorkapseln und eine insgesamt bessere Tumordifferenzierung (nach Edmondson-Steiner). In vorangegangenen Studien konnte eine Tumorabkapselung als positiver Prognosefaktor für das Outcome nach Resektion nachgewiesen werden [112]. Yeh et al. berichteten ebenso, dass je höher die Rate an Tumorabkapselung desto niedriger die Rate an Gefäßinvasionen [42]. Mit Huang's Nachweis, dass ältere Patienten häufig eine bessere Tumordifferenzierung haben, könnte der höhere Grad an Tumorabkapselung ein Indikator für niedrig-maligne Tumore in älteren Patienten sein [112]. Offensichtlich war die Inzidenz in präoperativen Komorbiditäten wesentlich höher in älteren Patienten. Sie konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Rate an postoperativen Komplikationen finden [112]. Auch in Bezug auf die intraoperativen Parameter konnten keine signifikanten Prognosefaktoren gefunden werden. Die Rezidivrate war etwas niedriger in der Gruppe der älteren Patienten (55,3 % vs. 63,5 %), der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Auch die Krankenhausmortalitätsrate zeigte keinen signifikanten Unterschied (1,5 % für > 70-Jährige vs. 1,1 % für < 70-Jährige) [112].

Auf Grund einer immer weiter alternden Gesellschaft erhöht sich naturgemäß die Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie von HCC auch bei Älteren. Maligne hepatopankreatobiliäre Tumore treten am häufigsten in der 6.-8.- Lebensdekade auf, zusätzliche leiden HCC-Patienten meistens unter einer Leberzirrhose [68]. Die weitreichenden Verbesserungen der operativen Verfahren und allen zugehörigen Parametern erlauben es Leberresektionen für HCC-Patienten in Zirrhose mit einer akzeptablen Morbiditäts- und Mortalitätsrate in gut vorselektierten Patienten durchzuführen. Einige Studie deuten sogar an, dass Major-Hepatektomien in älteren Patienten genauso sicher durchgeführt werden können wie in jüngeren Patienten.

In der Literatur sind nur wenige Studien über Major-Hepatektomien in älteren Patienten mit HCC in Zirrhose zu finden. Mehrere Faktoren sprechen jedoch auch gegen eine erweiterte Hepatektomie in älteren HCC-Patienten mit bestehender Zirrhose. Zum einen haben ältere Patienten häufig weniger aggressive Tumore als jüngere Patienten. Zum anderen führt das Vorliegen von meist mehreren Komorbiditäten zu einer verminderten Toleranz für schwerwiegende Operationen. Auch altersbedingte strukturelle und funktionelle Leberveränderungen können eine Leberresektion erschweren. Davon abgesehen, dass das Entfernen eines HCCs aus zirrhotischer Leber erfolglos sein kann, auf Grund des hohen Rezidivrisikos in der zurückbleibenden zirrhotischen Leber. Lokale Therapien wie TACE und RFA können insbesondere bei kleinen HCC vergleichbare Langzeitergebnisse zur Resektion aufweisen [68].

Es gibt jedoch auch einige Studien, die die Meinung vertreten, dass ältere Patienten dieselben Vorzüge einer Leberresektion erreichen können, wie jüngere Patienten. Wang et al.'s Ergebnisse in

Hinsicht auf Morbidität und Mortalität scheinen mit anderen publizierten Ergebnissen in Einklang zu stehen. Sie weisen darauf hin, dass das Alter nicht der determinierende Faktor ist, der über das Outcome entscheidet. Patienten sollten jedoch vollständig und auf individueller Basis präoperativ evaluiert werden, fortgeschrittenes Alter sollte aber nicht als Kontraindikation für Major-Leberresektion in Zirrhose angesehen werden [68]. Auch die Ergebnisse von Huang et al. unterstützen diese Resultate, wenn auch die Resektionen in ihrer Studie zum Großteil Minor-Resektionen waren und eine unterliegende Zirrhose kein Einschlusskriterium in ihrer Studie war. Sie halten die Hepatektomie als eine sichere Operation in älteren Patienten ohne oder mit gut eingestellten präoperativen Komorbiditäten. Beide Studiengruppen, sowohl die von Huang et al. als auch die von Wang et al. sind sich einig, dass Alter an sich nicht als Kontraindikation für eine Leberresektion betrachtet werden sollte [68, 112].

Unsere Studie wurde als eine retrospektive Studie aufgebaut d. h wir haben eine spezifische Zielgröße ermittelt und versuchten retrospektiv Ausprägungen und Einflussgrößen zu ermitteln. Die Ergebnisse unserer Studie sind kritisch zu betrachten hinsichtlich folgender Faktoren: Da es sich um eine monozentrische Studie handelt und alle Probanden, wie auch behandelten Ärzte aus einem Zentrum stammen, sind wir einer unvermeidbaren Selektionsbias unterlegen. Insbesondere die Datenqualität leidet darunter, da es im Nachhinein schwierig ist auf die Beobachtungseinheiten sowie zu erfassende Merkmale oder auf die Mess- und Dokumentationstechniken Einfluss zu nehmen. Ein weiteres Problem stellt die Dokumentationsbias dar, da es im Nachhinein nicht möglich ist fehlende Parameter zu eruieren. Bei der Nachverfolgung der Patienten ist man gänzlich von deren Erinnerungsvermögen bzw. in unserem Fall von Dokumentationen der Versicherungen und Hausärzten abhängig [114]. Des Weiteren behandeln die gesichteten Paper und Studien nicht ausschließlich Patienten mit HCC in Zirrhose. Da Zirrhose jedoch in den meisten Fällen bei der Entwicklung eines HCC vorhanden ist, ist die Kompromittierung der Datenvergleiche in dieser Hinsicht wahrscheinlich sehr gering.

Entgegen üblicher Trends, konnten wir in unserer Studie keine der oben diskutierten Prognosefaktoren, die am häufigsten in der Literatur diskutiert werden und als bereits etablierte Risikofaktoren gelten, wie multiple Tumorknoten, invasives Gefäßwachstum oder Tumorgröße [43, 53, 57, 58, 66, 69, 115] als unabhängige Risikofaktoren bestätigen, abgesehen vom Tumorstadium und dem Befall von Lymphgefäßen (siehe Tabelle 12, Kapitel 4.5 und Kapitel 4.3). Der Einfluss von

Lymphgefäßbefall im Zusammenhang mit HCC scheint ein bisher in der Literatur nicht weitreichend diskutiertes Thema zu sein. Es wurde in keiner der vorliegenden Studien erwähnt, hier liegt Bedarf für weitere Forschung.

Der Schwerpunkt unserer dargestellten Risikofaktoren für das Gesamtüberleben scheint mehr im tumorunabhängigen Feld, wie Clavien-Grad, Intubation, BMI und Patientenalter zu liegen. Mehrere vorangegangene Studien unterstützen dieses Ergebnis [33, 101]. Wie in unserer Studie lag auch bei Lee et al der Schwerpunkt der Prognosefaktoren im tumorunabhängigen Bereich. Pathologische Parameter wie zum Beispiel Gefäßinvasion oder multilokuläres Vorkommen spielten keinen Einfluss auf die in der Studie untersuchte frühe Mortalität (bis zu 6 Monate post-OP) [101]. In unserer Studie waren tumorunabhängige Parameter, wie postoperative Komplikationen und das Patientenalter, ausschlaggebendere Prognosefaktoren, die das Langzeitüberleben beeinflussen, im Vergleich zu vielen tumorabhängige Faktoren, insbesondere bei Patienten über 70 Jahren. Die Langzeitprognose von Patienten < 70 Jahren ist jedoch deutlich besser, wir konnten eine 5-Jahres Gesamtüberlebensrate von über 50 % nachweisen.

Abschließend lässt sich sagen, dass den tumorunabhängigen Faktoren auch eine Bedeutung bei der Verbesserung des Outcomes und Langzeitüberlebens zugeordnet werden sollte. Tumorabhängige Faktoren, wie Tumorgröße, Stadium und Invasivität sind ab einem bestimmten Punkt nicht oder nur sehr wenig zu beeinflussen. Beeinflussbare tumorunabhängige Faktoren scheinen der Ansatzpunkt für eine Verbesserung des Outcomes und des Langzeitüberlebens zu sein. Faktoren wie die Verbesserung in chirurgischen sowie anästhesiologischen Techniken sollen postoperative Komplikationen, Blutverlust und Operationszeit vermindern. All diese Faktoren führen zu kürzeren ITS-Aufenthalten, niedrig-gradigeren Komplikationen, die einfacher zu behandeln sind und hoffentlich die Mortalität senken. Durch eine kritische und vorausschauende Patientenselektion können schon präoperativ eventuelle tumorunabhängige Faktoren identifiziert werden, die zu postoperativen Komplikationen führen könnten, durch eine äußerst gewissenhafte und engmaschige postoperative Überwachung können diese verhindert oder zumindest vermindert werden.

Das Gesamtüberleben wird natürlich auch dadurch verlängert, dass es mittlerweile immer mehr nicht-chirurgische Therapieansätze und chirurgische Prozeduren gibt, die zwar keine Heilung des HCCs versprechen, die aber durch Symptomkontrolle ein lebenswertes Leben mit der Krankheit ermöglichen können.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, D.K.e.V., Deutsche Krebshilfe e.V., *Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms*. Leitlinienprogramm Onkologie, 2013. 1: p. 1-153.
2. Robert-Koch-Institut, B., *Krebs in Deutschland*. Zentrum für Krebsregisterdaten, 2019. 12: p. 1-162.
3. Greten, T., Blum, H., Manns, M. and Geissler, M., *Treatment of hepatocellular carcinoma*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2006. 44(1): p. 43-49.
4. Forner, A., Llovet, J.M. and Bruix, J., *Hepatocellular carcinoma*. The Lancet 2012. 379(9822): p. 1245-1255.
5. Asmis, T., Balaa, F., Scully, L., Papadatos, D., Marginean, C., Fasih, N., Shaw-Stiffel, T. and Goel, R., *Diagnosis and management of hepatocellular carcinoma: results of a consensus meeting of The Ottawa Hospital Cancer Centre*. Current Oncology, 2010. 17(2): p. 6-12.
6. Kew, M.C., *The Role of Cirrhosis in the Etiology of Hepatocellular Carcinoma*. Journal of Gastrointestinal Cancer, 2014. 45: p. 12-21.
7. El-Serag, H.B., Tran, T. and Everhart, J.E., *Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2004. 126(2): p. 460-468.
8. de Lope, C.R., Tremosini, S., Forner, A., Reig, M. and Bruix, J., *Management of HCC*. Journal of Hepatology, 2012. 56: p. S75-S87.
9. Marrero, J.A., Fontana, R.J., Fu, S., Conjeevaram, H.S., Su, G.L. and Lok, A.S., *Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma*. Journal of Hepatology, 2005. 42(2): p. 218-224.
10. Prieto, J., *Inflammation, HCC and sex: IL-6 in the centre of the triangle*. Journal of Hepatology, 2008. 48: p. 380-381.
11. Naugler, W.E., Sakurai, T., Kim, S., Maeda, S., Kim, K.H., Elsharkawy, A.M. and Karin, M., *Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production*. Science, 2007. 317(5834): p. 121-124.
12. Bravi, F., Bosetti, C., Tavani, A. and La Vecchia, C., *Coffee drinking and hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2009. 50(4): p. 1317-1318.
13. Wiltberger, G., Wu, Y., U., L., H.M., H., Tapper, E., Atanasov, G., Benzig, C., Bartels, M., Seehofer, D., Jonas, S., Berg, T., Hessel, P., Ascherl, R., Neumann, U.P., Pratschke, J.,

- S.C., R. and Schmelze, M., *Protective effects of coffee consumption following liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2019. 49: p. 779-788.
14. Kern, M., Breuhahn, K. and Schirmacher, P., *Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma*. *Advances in Cancer Research*, 2002. 86: p. 67-112.
15. Schirmacher, P., Rudolph, L. and Lechel, A., *Molekulare Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms*, in *Das hepatozelluläre Karzinom - Diagnostik und aktuelle Therapieansätze*. 2008, UNI\_MED Verlag AG: Bremen. p. 11-16.
16. Wilkens, L., Flemming, P., Gebel, M., Bleck, J., Terkamp, C., Wingen, L., Kreipe, H. and Schlegelberger, B., *Induction of aneuploidy by increasing chromosomal instability during dedifferentiation of hepatocellular carcinoma*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004. 101(5): p. 1309-1314.
17. Arzumanyan, A., Reis, H. and Feitelson, M., *Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma*. *Nature Reviews Cancer*, 2013. 13(2): p. 123-135.
18. Moudgil, V., Redhu, D., Dhanda, S. and Singh, J., *A Review of Molecular Mechanisms in the Development of Hepatocellular Carcinoma by Aflatoxin and Hepatitis B and C Viruses*. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 2013. 32(2): p. 165-175.
19. El-Serag, H.B., Zhu, A.X. and Johnson, M.S., *The Treatment Path in Hepatocellular Carcinoma*. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 2017. 15 (8): p. 1-20.
20. Bruix, J. and Sherman, M., *Management of Hepatocellular Carcinoma*. *Hepatology*, 2005. 42(5): p. 1208-1236.
21. Marrero, J.A., *Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma: Where are we today?* *Seminars in Liver Disease*, 2013. 33: p. 3-10.
22. Singal, A., Volk, M.L., Waljee, A., Salgia, R., Higgins, P., Rogers, M.A.M. and Marrero, J.A., *Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2009. 30: p. 37-47.
23. Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C. and Williams, R., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. *The British Journal of Surgery*, 1973. 60(8): p. 646-649.
24. Greten, T., *Systemische Therapien des hepatozellulären Karzinoms*, in *Das hepatozelluläre Karzinom - Diagnostik und aktuelle Therapieansätze*. 2008, UNI\_MED Verlag AG: Bremen. p. 72-77.

25. Richani, M., Kolly, P., Knoepfli, M., Herrmann, E., Zweifel, M., von Tengg-Kobligk, H., Candinas, D. and Dufour, J.-F., *Treatment allocation in hepatocellular carcinoma: Assessment of the BCLC algorithm*. *Annals of hepatology*, 2016. 15(1): p. 82-90.
26. Sastre, J., Díaz-Beveridge, R., García-Foncillas, J., Guardado, R., López, C., Pazo, R., Rodriguez-Salas, N., Salgado, M., Salud, A. and Feliu, J., *Clinical guideline SEOM: hepatocellular carcinoma*. *Clinical and Translational Oncology* 2015. 17(12): p. 988-995.
27. Alizai, P.H., Haelsig, A., Bruners, P., Ulmer, F., Klink, C.D., Dejong, C.H.C., Neumann, U.P. and Schmedig, M., *Impact of liver volume and liver function on posthepatectomy liver failure after portal vein embolization— A multivariable cohort analysis*. *Annals of Medicine and Surgery*, 2018. 25: p. 6-11.
28. Jara, M., Bednarsch, J., Valle, E., Lock, J.F., Malinowski, M., Schulz, A., Seehofer, D., Jung, T. and Stockmann, M., *Reliable assessment of liver function using LiMAx*. *Journal of Surgical Research*, 2015. 193(1): p. 184-189.
29. Dahiya, D., Wu, T.J., Lee, C.F., Chan, K.M., Lee, W.C. and Chen, M.F., *Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: A 20-year experience*. *Surgery*, 2010. 147(5): p. 676-685.
30. Itoh, S., Uchiyama, H., Ikeda, Y., Morita, K., Harada, N., Sugimachi, K., Kawanaka, H., Korenaga, D., Yoshizumi, T., Takenaka, K. and Maehara, Y., *Post-hepatectomy Refractory Ascites in Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Risk Factor Analysis to Overcome this Problematic Complication*. *Anticancer Research*, 2017. 37(3): p. 1381-1386.
31. Schreckenbach, T., Liese, J., Bechstein, W.O. and Moench, C., *Posthepatectomy Liver Failure*. *Digestive Surgery*, 2012. 29: p. 79-85.
32. Grazi, G.L., *Liver resections: complications and survival outcome*. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2007. 7(3): p. 269-279.
33. Benzoni, E., Molaro, R., Cedolini, C., Favero, A., Cojutti, A., Lorenzin, D., Intini, S., Adani, G.L., Baccarani, U., Bresadola, F. and Uzzacu, A., *Liver resection for HCC: Analysis of Causes and Risk Factors linked to Postoperative Complications*. *Hepato-gastroenterology*, 2007. 54: p. 186-189.
34. Choudhuri, A.H., Chandra, S., Aggarwal, G. and Uppal, R., *Predictors of postoperative pulmonary complications after liver resection: Results from a tertiary care intensive care unit*. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 2014. 18(6): p. 358-362.

35. Eurich, D., Henze, S., Boas-Knoop, S., Pratschke, J. and Seehofer, D., *T-drain reduces the incidence of biliary leakage after liver resection*. Updates Journal, 2016. 68(4): p. 369-376.
36. Sandy-Hodgetts, K., Carville, K., Santamaria, N., Parsons, R. and Leslie, G.D., *The Perth Surgical Wound Dehiscence Risk Assessment Tool (PSWDRAT): development and prospective validation in the clinical setting*. Journal of Wound Care, 2019. 28(6): p. 332-344.
37. Liu, H.-T., Cheng, S.-B., Wu, C.-C., Yeh, H.-Z., Chang, C.-S. and Wang, J., *Impact of Severe Oesophagogastric Varices on Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients*. World Journal of Surgery, 2014. 39(2): p. 461-468.
38. Llovet, J.M., Schwartz, M. and Mazzaferro, V., *Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma*. Seminars in Liver Disease, 2005. 25(2): p. 181-200.
39. Martin, P., DiMartini, A., Feng, S., Brown, R.J. and Fallon, M., *Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation*. Hepatology, 2014. 59(3): p. 1144-1165.
40. Marelli, L., Stigliano, R., Triantos, C., Senzolo, M., Cholongitas, E., Davies, N., Tibballs, J., Meyer, T., Patch, D.W. and Burroughs, A.K., *Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Which Technique Is More Effective? A Systematic Review of Cohort and Randomized Studies*. CardioVascular and Interventional Radiology, 2007. 30: p. 6-25.
41. Sacco, R., Tapete, G., Simonetti, N., Sellitri, R., Natali, V., Melissari, S., Cabibbo, G., Biscaglia, L., Bresci, G. and Giacomelli, L., *Transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a review*. Journal of Hepatocellular Carcinoma, 2017. 4: p. 105-110.
42. Yeh, C.N., Chen, M.F., Lee, W.C. and Jeng, L.B., *Prognostic Factors of Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma with Cirrhosis: Univariate and Multivariate Analysis*. Journal of Surgical Oncology, 2002. 81(4): p. 195-202.
43. Strasberg, S.M., *Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system*. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, 2005. 12: p. 351-355.
44. Rutkauskas, S., Gedrimas, V., Pundzius, J., Barauskas, G. and Basevicius, A., *Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver*. Medicina, 2006. 42(2): p. 98-106.

45. Kern, M.A. and Schirmacher, P., *Pathologisch-anatomische Diagnose des HCC*, in *Das hepatozelluläre Karzinom - Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte*. 2008, UNI-MED Verlag AG: Bremen. p. 30-36.
46. Martins-Filho, S.N., Paiva, C., Azevedo, R.S. and Alves, V.A.F., *Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma - A Systematic Review of Literature*. *Frontiers in Medicine*, 2017. 4(193).
47. Edmondson, H.A. and Steiner, P.E., *Primary Carcinoma of the Liver: A Study of 100 Cases among 48,900 Necropsies*. *Cancer*, 1954. 7(3): p. 462-503.
48. Chan, A.C., Fan, S.T., Poon, R.T., Cheung, T.T., Chok, K.S., Chan, S.C. and Lo, C.M., *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*, 2013. 15(6): p. 439-448.
49. Dindo, D., Demartines, N. and Clavien, P.-A.A., *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Annals of Surgery*, 2004. 240(2): p. 205-213.
50. Ziegler, A., Lange, S. and Bender, R., *Survival analysis: Cox regression*. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2007. 132: p. 42-44.
51. Faber, W., Stockmann, M., Schirmer, C., Mollerarnd, A., Denecke, T., Bahra, M., Klein, F., Schott, E., Neuhaus, P. and Seehofer, D., *Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC in cirrhosis*. *European Journal of Surgical Oncology*, 2014. 40(2): p. 208-213.
52. Grigorie, R., Alexandrescu, S., Smira, G., Ionescu, M., Hrehoret, D., Brasoveanu, V., Dima, S., Ciurea, S., Boeti, P., Dudus, I., Picu, N., Zamfir, R., David, L., Botea, F., Gheorghe, L., Tomescu, D., Lupescu, I., Boros, M., Grasu, M., Dumitru, R., Toma, M., Croitoru, A., Herlea, V., Pechianu, C., Nastase, A. and Popescu, I., *Curative Intent Treatment of Hepatocellular Carcinoma - 844 Cases Treated in a General Surgery and Liver Transplantation Center*. *Chirurgia*, 2017. 112(3): p. 289-300.
53. Wu, C.-C., Cheng, S.-B., Ho, W.-M., Chen, J.-T., Liu, T.-J. and P'eng, F.-K., *Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. *British Journal of Surgery*, 2005. 92: p. 348-355.
54. Lauerer, M., Kaiser, K. and Nagel, E., *Organ Transplantation in the Face of Donor Shortage - Ethical Implications with a Focus on Liver Allocation*. *Visceral Medicine*, 2016. 32(4): p. 278-285.

55. Chiappa, A., Zbar, A.P., Audisio, R.A., Leone, B.E., Biella, F. and Staudacher, C., *Factors affecting survival and long-term outcome in the cirrhotic patient undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma*. European Journal of Surgical Oncology, 2000. 26(4): p. 387-392.
56. Lesurtel, M., Selzner, M., Petrowsky, H., McCormack, L. and Clavien, P.A., *How Should Transection of the Liver Be Performed?: A Prospective Randomized Study in 100 Consecutive Patients: Comparing Four Different Transection Strategies*. Annals of Surgery, 2005. 242(6): p. 814-823.
57. Ramacciato, G., Mercantini, P., Corigliano, N., Cautero, N., Masetti, M., Di Benedetto, F., Quintini, C., Balducci, G., Siniscalchi, A., Begliomini, B., Ziparo, V. and Pinna, A., *Hepatic resections for hepatocellular carcinoma (HCC): short and long-term results on 106 cirrhotic patients*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2003. 22(4): p. 233-241.
58. Capussotti, L., Muratore, A., Amisano, M., Polastri, R., Bouzari, H. and Massucco, P., *Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: analysis of mortality, morbidity and survival--a European single center experience*. European Journal of Surgical Oncology, 2005. 31(9): p. 986-993.
59. Belli, G., Fantini, C., Belli, A. and Limongelli, P., *Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term outcomes*. Digestive Surgery, 2011. 28: p. 134-140.
60. Gao, W.B., Xiao, S., Lei, X. and Yang, L.Y., *Prognostic factors analysis for the long-term survival in solitary large hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy*. Chinese Journal of Surgery, 2016. 54(7): p. 492-497.
61. Nagao, T., Inoue, S., Yoshimi, F., Sodeyama, M., Omori, Y., Mizuta, T., Kawano, N. and Morioka, Y., *Postoperative Recurrence of Hepatocellular Carcinoma*. Annals of Surgery, 1990. 211(1): p. 28-33.
62. Jwo, S.-C., Chiu, J.-H., Chau, G.-Y., Loong, C.-C. and Lui, W.-Y., *Risk Factors Linked to Tumor Recurrence of Human Hepatocellular Carcinoma After Hepatic Resection*. Hepatology, 1992. 16(6): p. 1367-1371.
63. Izumi, R., Shimizu, K., Ii, T., Yagi, M., Matsui, O., Nonomura, A. and Miyazaki, I., *Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection*. Gastroenterology, 1994. 106(3): p. 720-727.
64. Zhou, L., Rui, J.A., Wang, S.B., Chen, S.G., Qu, Q., Chi, T.Y., Wei, X., Han, K., Zhang, N. and Zhao, H.T., *Outcomes and prognostic factors of cirrhotic patients with*

- hepatocellular carcinoma after radical major hepatectomy*. World Journal of Surgery, 2007. 31(9): p. 1782-1787.
65. Kondo, K., Chijiwa, K., Funagayama, M., Kai, M., Otani, K. and Ohuchida, J., *Differences in Long-term Outcome and Prognostic Factors According to Viral Status in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated by Surgery*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008. 12(3): p. 468-476.
66. Katz, S.C., Shia, J., Liau, K.H., Gonen, M., Ruo, L., Jarnagin, W.R., Fong, Y., D'Angelica, M.I., Blumgart, L.H. and Dematteo, R.P., *Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma*. Ann Surg, 2009. 249(4): p. 617-623.
67. Wang, C.-C., Iyer, S.G., Low, J., Lin, C.-Y., Wang, S.-H., Lu, S.-N. and Chen, C.-L., *Perioperative Factors Affecting Long-Term Outcomes of 473 Consecutive Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma*. Annals of Surgical Oncology, 2009. 16(7): p. 1832-1842.
68. Wang, W.-L., Zhu, Y., Cheng, J., Li, M.-X., Xia, J.-M., Hao, J., Yu, L., Lv, Y., Wu, Z. and Wang, B., *Major hepatectomy is safe for hepatocellular carcinoma in elderly patients with cirrhosis*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2014. 26(4): p. 444.
69. Poon, R.T.P., Fan, S.T. and of surgery, W.-J., *Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma*. Annals of surgery, 2000.
70. Paradis, V., *Histopathology of Hepatocellular Carcinoma*. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progrès dans les recherches sur le cancer. 190.
71. Lang, B.H.H., Poon, R.T.P., Fan, S.T. and Wong, J., *Perioperative and Long-term Outcome of Major Hepatic Resection for Small Solitary Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis*. Archives of Surgery, 2003. 138: p. 1207-1213.
72. Makino, Y., Yamanoi, A., Kimoto, T., El-Assal, O., Kohno, H. and Nagasue, N., *The influence of perioperative blood transfusion on intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma*. The American Journal of Gastroenterology, 2000. 95(5): p. 1294-1300.
73. Shah, S.A., Cleary, S.P., Wei, A.C., Yang, I., Taylor, B.R., Hemming, A.W., Langer, B., Grant, D.R., Greig, P.D. and Gallinger, S., *Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes*. Surgery, 2007. 141(3): p. 330-339.

74. Hsieh, C.H., Wei, C.K., Yin, W.Y., Chang, C.M., Tsai, S.J., Wang, L.Y., Chiou, W.Y., Lee, M.S., Lin, H.Y. and Hung, S.K., *Vascular invasion affects survival in early hepatocellular carcinoma*. Mol Clin Oncol, 2015. 3(1): p. 252-256.
75. Pawlik, T.M., Poon, R.T., Abdalla, E.K., Zorzi, D., Ikai, I., Curley, S.A., Nagorney, D.M., Belghiti, J., Ng, I.O., Yamaoka, Y., Lauwers, G.Y., Vauthey, J.N. and International Cooperative Study Group on Hepatocellular, C., *Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma*. Arch Surg, 2005. 140(5): p. 450-457; discussion 457-458.
76. Kumada, T., Nakano, S., Takeda, I., Sugiyama, K., Osada, T., Kiriya, S., Sone, Y., Toyoda, H., Shidmada, S., Takahashi, M. and Sassa, T., *Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 1997. 25(1): p. 87-92.
77. Faber, W., Stockmann, M., Kruschke, J.E., Denecke, T., Bahra, M. and Seehofer, D., *Implication of microscopic and macroscopic vascular invasion for liver resection in patients with hepatocellular carcinoma*. Dig Surg, 2014. 31(3): p. 204-209.
78. Bruix, J., Reig, M. and Sherman, M., *Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterology, 2016. 150(4): p. 835-853.
79. Lee YH, H.C., Huang YH et al, *Vascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma*. J Clin Gastroenterol, 2014. 48(8): p. 734-741.
80. Jiabin Zhang, G.C., Peng Zhang, et al, *The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. PLOS ONE, 2018. 15(2): p. 1-21.
81. Zhong, J.H., Ke, Y., Gong, W.F., Xiang, B.D., Ma, L., Ye, X.P., Peng, T., Xie, G.S. and Li, L.Q., *Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma*. Ann Surg, 2014. 260(2): p. 329-340.
82. Gruttadauria, S., Pagano, D., Corsini, L.R., Cintorino, D., Li Petri, S., Calamia, S., Seidita, A. and di Francesco, F., *Impact of margin status on long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma: single-center time-to-recurrence analysis*. Updates Surg, 2020. 72(1): p. 109-117.
83. Gouillat, C. and Manganas, D., *Resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: longterm results of a prospective study*. Journal of the American College of Surgeons, 1999. 189(3).

84. He C., Peng W., Liu X., Li C., Li X. and Wen T-F., *Post-treatment alpha-fetoprotein response predicts prognosis of patients with hepatocellular carcinoma*. *Medicine*, 2019. 98(31): p. 1-8.
85. Belghiti J., Panis Y., Farges O., Benhamou J. P. and F., F., *Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis*. *Annals of Surgery*, 1991. 214(2): p. 114-117.
86. Meng-Sen Li, P.-F.L., Qian Chen, Guo-Guang Du, Gang Li, *Alpha-fetoprotein stimulated the expression of some oncogenes in human hepatocellular carcinoma Bel 7402 cells*. *World Journal of Gastroenterology*, 2004. 10(6): p. 819-824.
87. Mizejewski, G.J., *Does alpha-fetoprotein contribute to the mortality and morbidity of human hepatocellular carcinoma? A commentary*. *J Hepatocell Carcinoma*, 2016. 3: p. 37-40.
88. Kobayashi, N., Aramaki, O., Midorikawa, Y., Higaki, T., Nakayama, H., Moriguchi, M. and Takayama, T., *Impact of marginal resection for hepatocellular carcinoma*. *Surg Today*, 2020.
89. Nara, S., Shimada, K., Sakamoto, Y., Esaki, M., Kishi, Y., Kosuge, T. and Ojima, H., *Prognostic impact of marginal resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma: Evidence from 570 hepatectomies*. *Surgery*, 2012. 151(4): p. 526-536.
90. Tian, Y.E., Xie, X.U., Lin, Y., Tan, G. and Zhong, W.U., *Androgen receptor in hepatocarcinogenesis: Recent developments and perspectives*. *Oncology letters*, 2015. 9(5): p. 1983-1988.
91. Ma, W.L., Hsu, C.L., Yeh, C.C., Wu, M.H., Huang, C.K., Jeng, L.B., Hung, Y.C., Lin, T.Y., Yeh, S. and Chang, C., *Hepatic androgen receptor suppresses hepatocellular carcinoma metastasis through modulation of cell migration and anoikis*. *Hepatology*, 2012. 56(1): p. 176-185.
92. Zhu R, Zhang J.-S., Zhu Y.-Z., Fan, J., Mao, Y., Chen, Q., Zhu, H.-G. and *HBx-induced androgen receptor expression in HBV-associated hepatocarcinoma is independent of the methylation status of its promoter*. *Histology and histopathology*, 2011. 26(1): p. 23-35.
93. Chi-Ling Chen, M.-J.K., Amy Ming-Fang Yen, Wei-Shiung Yang, Jia-Horng Kao, Pei-Jer Chen, Hsiu-Hsi Chen, *Gender Difference in Association between Metabolic Factors and Hepatocellular Carcinoma*. *JNCI Caner Spectrum*, 2020.
94. Zhao, J. and Lawless, M.W., *Stop feeding cancer: pro-inflammatory role of visceral adiposity in liver cancer*. *Cytokine*, 2013. 64(3): p. 626-637.
95. Zhou, Y., Si, X., Wu, L., Su, X., Li, B. and Zhang, Z., *Influence of viral hepatitis status on prognosis in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a*

- meta-analysis of observational studies*. World journal of surgical oncology, 2011. 9(1): p. 108.
96. Yamanaka, N., Tanaka, T., Tanaka, W., Yamanaka, J., Yasui, C., Kuroda, N., Takada, M. and Okamoto, E., *Correlation of hepatitis virus serologic status with clinicopathologic features in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. Cancer, 1997. 79: p. 265-269.
97. Pawlik, T.M., Poon, R.T., Abdalla, E.K., Sarmiento, J.M., Lauwers, G.Y. and Vauthey, J.N., *Hepatitis serology predicts tumor and liver-disease characteristics but not prognosis after resection of hepatocellular carcinoma*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2004. 8: p. 794-804.
98. Fu, X.T., Shi, Y.H., Zhou, J., Peng, Y.F., Liu, W.R., Shi, G.M., Gao, Q., Wang, X.Y., Song, K., Fan, J. and Ding, Z.B., *Association of hepatitis status with surgical outcomes in patients with dual hepatitis B and C related hepatocellular carcinoma*. Infect Agent Cancer, 2017. 12: p. 28.
99. Miao, R.Y., Zhao, H.T., Yang, H.Y., Mao, Y.L., Lu, X., Zhao, Y., Liu, C.N., Zhong, S.X., Sang, X.T. and J.F., H., *Postoperative adjuvant antiviral therapy for hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. World Journal of Gastroenterology, 2010. 16: p. 2931-2941.
100. Kao, W.-Y., Su, C.-W., Chau, G.-Y., Lui, W.-Y., Wu, C.-W. and Wu, J.-C., *A Comparison of Prognosis between Patients with Hepatitis B and C Virus-related Hepatocellular Carcinoma Undergoing Resection Surgery*. World Journal of Surgery, 2011. 35(4): p. 858-867.
101. Lee, C.-W., Tsai, H.-I., Sung, C.-M., Chen, C.-W., Huang, S.-W., Jeng, W.-J., Wu, T.-H., Chan, K.-M., Yu, M.-C., Lee, W.-C. and Chen, M.-F., *Risk factors for early mortality after hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. Medicine, 2016. 95(39).
102. Itoh, S., Shirabe, K., Taketom, A., Morita, K., Harimoto, N., Tsujita, E., K., S., Yamshita, Y.-I., Gion, T. and Maehara, Y., *Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis*. Surgery today, 2012. 42(5): p. 435-440.
103. Grazi G. L., Ercolani G., Pierangeli F., Gaudio M. D., Cescon M., Cavallari A. and A., M., *Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value*. Annals of Surgery, 2001. 234(1): p. 71-80.
104. Cucchetti, A., Ercolani, G., Cescon, M., Ravaioli, M., Zanello, M., Del Gaudio, M., Lauro, A., Vivarelli, M., Grazi, G.L. and Pinna, A., *Recovery from liver failure after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meaning of the model for end-*

- stage liver disease*. Journal of the American College of Surgeons, 2006. 203(5): p. 670-676.
105. Hayashibe, A., Sakamoto, K., Shinbo, M., Makimoto, S. and Nakamoto, T., *New method for prevention of bile leakage after hepatic resection*. Journal of Surgical Oncology, 2006. 94(1): p. 57-60.
106. Tarao, K., Rino, Y., Takemiya, S., Tamai, S. and Ohkawa, S., *Close Association between High Serum ALT and More Rapid Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatectomized Patients with HCV-Associated Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma*. Intervirology, 2000. 43: p. 20-26.
107. Ishiguro, S., Inoue, M., Tanaka, Y., Mizokami, M., Iwasaki, M., Tsugane, S. and Group, J.S., *Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan*. European Journal of Cancer Prevention, 2009. 18(1): p. 26-32.
108. Giuliante, F., Ardito, F., Pinna, A.D., Sarno, G., Giulini, S.M., Ercolani, G., Portolani, N., Torzilli, G., Donadon, M., Aldrighetti, L., Pulitano, C., Guglielmi, A., Ruzzenente, A., Capussotti, L., Ferrero, A., Calise, F., Scuderi, V., Federico, B. and Nuzzo, G., *Liver resection for hepatocellular carcinoma  $\leq 3$  cm: results of an Italian multicenter study on 588 patients*. J Am Coll Surg, 2012. 215(2): p. 244-254.
109. Bell, R., Pandanaboyana, S., Lodge, J.P.A., Prasad, K.R., Jones, R. and Hidalgo, E., *Primary liver resection for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: the role of surgery in BCLC early (A) and intermediate stages (B)*. Langenbecks Arch Surg, 2017. 402(4): p. 575-583.
110. Fan, S.T., Mau Lo, C., Poon, R.T., Yeung, C., Leung Liu, C., Yuen, W.K., Ming Lam, C., Ng, K.K. and Ching Chan, S., *Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience*. Annals of surgery, 2011. 253(4): p. 745-758.
111. Stockmann, M., Lock, J.F., Malinowski, M. and Hpb, N., *The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery*. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery, 2010.
112. Huang, J., Li, B.-K., Chen, G.-H., Li, J.-Q., Zhang, Y.-Q., Li, G.-H. and Yuan, Y.-F., *Long-term Outcomes and Prognostic Factors of Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Hepatectomy*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2009. 13(9): p. 1627-1635.

113. Poon, R.T., Fan, S.T., Lo, C.M., Ng, I.O., Liu, C.L., M., L.C. and Wong, J., *Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years*. *Annals of Surgery*, 2001. 234(1): p. 63-70.
114. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer, 2013.
115. Camma, C., Schepis, F., Orlando, A., Albenese, M., Shahied, L., Trevisani, F., Andreone, P., Craxi, A. and Cottone, M., *Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *Radiology*, 2002. 224(1): p. 47-54.

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Cosima Rafferty, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:“ Postoperativer Verlauf und Langzeitergebnisse nach Leberresektion bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose“ / „*Post-operative and long-term Outcome of patients after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis*“ 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 der Publikation zu dieser Dissertation entspricht denen, die in der Anteilserklärung beschriebenen gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (*International Committee of Medical Journal Editors*; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

---

Datum

---

Unterschrift der Doktorandin, Cosima Rafferty

# ANTEILSERKLÄRUNG

Cosima Rafferty hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Faber W., Stockmann M., Schirmer C., Möllerarnd A., Denecke T., Bahra M., Klein F., Schott E., Neuhaus P., Seehofer D.; *Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC in cirrhosis*; European Journal of Surgical Oncology; 2014

Beitrag im Einzelnen: Lokalisierung und Eingabe der benötigten Daten in unsere Datenbank. Nachverfolgung der Patienten durch Kontaktierung von Hausärzten und Versicherungen. Diese Arbeit erfolgte in gleichen Teilen, gemeinschaftlich mit Herrn Johannes Kruschke und Herrn Andreas Möllerarnd.

---

Unterschrift der Doktorandin, Cosima Rafferty

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



## **PUBLIKATIONSLISTE**

Faber W., Stockmann, M., Schirmer C., Möllerarnd A., Denecke T., Bahra M., Klein F., Schott E., Neuhaus P. and Seehofer D. *Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC in cirrhosis*. European Journal of Surgical Oncology, 2014. 40(2): p. 208-213.

## **DANKSAGUNG**

Ich möchte mich hiermit herzlich bei Herrn Prof. Dr. Peter Neuhaus bedanken, der mir großzügiger Weise die Bearbeitung dieses Themas überlassen hat.

Besonderen Dank möchte ich an Herrn Prof. Dr. Daniel Seehofer aussprechen, der meine Arbeit zuerst als Doktorvater betreut hat und sogar nach seinem Weggang von der Charité keine Mühen gescheut hat, mir bei der Findung eines neuen Doktorvaters und diversen anderen Problemen zu helfen.

Zu guterletzt möchte ich mich aufs herzlichste bei Herrn PD Dr. Dennis Eurich für die unkomplizierte Übernahme meiner Arbeit und für seine hervorragende, unermüdliche und stete Unterstützung bedanken, ohne seine Hilfe wäre eine Vollendung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

## **WIDMUNG**

Für Papa

(1944-2015)