

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

DISSERTATION

Laparoskopische versus offene Hemihepatektomie bei
Hepatozellulärem Karzinom und colorektalen Lebermetastasen

–
Eine Propensity Score Matching Analyse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mareike Schulz

aus Berlin

Datum der Promotion: 4. März 2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Knitter S, Andreou A, Kradofer D, Beierle AS, Pesthy S, Eichelberg AC, Kästner A, Feldbrügge L, Krenzien F, Schulz M, Banz V, Lachenmayer A, Biebl M, Schöning W, Candinas D, Pratschke J, Beldi G, Schmelzle M. Minimal-Invasive Versus Open Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: Bicentric Analysis of Postoperative Outcomes and Long-Term Survival Using Propensity Score Matching Analysis. Journal of clinical medicine. 2020;9(12).

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht:

Feldbrügge L, Langenscheidt A, Krenzien F, Schulz M, Krezdorn N, Kamali K, Hinz A, Bartels M, Fikatas P, Schmelzle M, Pratschke J, Benzing C. Health-related Quality of Life and Mental Health after Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma in the Era of Minimal-Invasive Surgery: Resection versus Transplantation. MDPI Healthcare. 2021.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	X
1 Einleitung	12
1.1 Die Leber	13
1.1.1 Chirurgische Anatomie der Leber	13
1.1.2 Leberresektionsformen	15
1.2 Tumoröse Erkrankungen als Indikation für Leberteilresektionen.....	18
1.2.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	18
1.2.2 Colorektale Lebermetastasen (CRLM).....	21
1.3 Leberchirurgie	23
1.3.1 Entwicklung der minimalinvasiven Leberchirurgie.....	23
1.3.2 Techniken der laparoskopischen Leberchirurgie.....	24
1.3.3 Vor- und Nachteile der laparoskopischen Leberchirurgie	26
1.3.4 Aktueller Stand der Forschung.....	27
1.3.5 Perioperatives Prozedere	29
1.4 Hypothesen / Ziele der Arbeit.....	32
2 Methoden	33
2.1 Ethik	33
2.2 Studiendesign und Einschlusskriterien.....	33
2.3 Datenerhebung, Dokumentation und Darstellung	33
2.4 Literaturrecherche	35
2.5 Patientengruppen.....	35
2.6 Patientendaten und Definitionen	37
2.7 Statistik und Propensity Score Matching.....	40
3 Ergebnisse	43
3.1 Ergebnisse vor dem Propensity Score Matching.....	44
3.1.1 Patientenkollektiv und Geschlechterverteilung	44
3.1.2 Altersverteilung	45
3.1.3 ASA-Score	47

3.1.4	Body-Mass-Index	48
3.1.5	Abdominelle Voroperationen.....	49
3.1.6	Art der Hemihepatektomie	50
3.1.7	Steatose – und Fibrose-Grad.....	50
3.2	Vergleich der Patientencharakteristika vor und nach dem PSM.....	53
3.3	Ergebnisse nach dem Propensity Score Matching.....	54
3.3.1	Resektionsergebnis	54
3.3.2	Operationsdauer	55
3.3.3	Intensivstationsaufenthalt	55
3.3.4	Krankenhausverweildauer	56
3.3.5	Komplikationsrate	57
3.3.6	Mortalität	58
4	Diskussion	59
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	59
4.2	Diskussion der eigenen Ergebnisse und Einordnung in die Literatur	59
4.3	Stärken und Limitationen	63
4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	65
5	Literaturverzeichnis	66
6	Eidesstattliche Versicherung	82
7	Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	84
8	Lebenslauf	85
9	Publikationsliste.....	87
10	Danksagung.....	88

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AFP	Alphafetoprotein
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CCA	Cholangiokarzinom
cm	Zentimeter
CRLM	Colorektale Lebermetastasen
CT	Computertomografie
EASL	European Association for the Study of the Liver
g	Gramm
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HALS	Hand Assisted Laparoscopic Surgery
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
iCC	intrahepatische Cholangiokarzinom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; Version 2016
ICD-10 C22	Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
ICD-10 C78.7	Sekundär bösartige Neubildung der Leber
ITS	Intensivstation
Lig.	Ligamentum
LiMAx	Liver Maximum Function Capacity Test
LR	Leberresektion = Hemihepatektomie
LLR	Laparoskopische Leberresektion = laparoskopische Hemihepatektomie
LLR-CRLM	Laparoskopische Leberresektion - Colorektale Lebermetastasen
LLR-HCC	Laparoskopische Leberresektion - Hepatozelluläres Karzinom
MeSH Terms	Schlagwörter die Artikel in PubMed beschreiben
MILL	Multiport Incision Laparoscopic Liver Resection
min	Minuten

ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomografie
ng	Nanogramm
OLR	offene Leberresektion = offene Hemihepatektomie
OLR-CRLM	offene Leberresektion - Colorektale Lebermetastasen
OLR-HCC	offene Leberresektion - Hepatozelluläres Karzinom
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PS	Propensity Score
PSM	Propensity Score Matching
R	Resektionsfläche
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung
SILS	Single Incision Laparoscopic Surgery
TNM	Klassifizierung maligner Tumore; T umor, N odus, M etastase
vs.	Versus

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Lebersegmente.....	15
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Leberresektionen	17
Abbildung 3: Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle primärer Lebertumore.....	19
Abbildung 4: Schematische Darstellung der laparoskopischen Zugangswege.....	26
Abbildung 5: Flow Chart – Darstellung Studiengruppen	36
Abbildung 6: Grafische Zusammenfassung der Dissertation	43
Abbildung 7: Säulendiagramm – Verteilung der Entitäten vor PSM.....	45
Abbildung 8: Boxplot – Altersverteilung zum Zeitpunkt der OP vor PSM.....	46
Abbildung 9: Balkendiagramm – ASA-Score vor PSM	47
Abbildung 10: Boxplot – Verteilung BMI zum Zeitpunkt der OP vor PSM.....	48
Abbildung 11: Liniendiagramm – Verteilung BMI-Kategorien nach WHO vor PSM	49
Abbildung 12: Boxplot – Verteilung des Steatose-Grad vor PSM.....	51
Abbildung 13: Boxplot – Verteilung des Fibrose-Grad nach Desmet vor PSM	51
Abbildung 14: Säulendiagramm – Verteilung Fibrose-Grad 4 in Subgruppen vor PSM.....	52
Abbildung 15: Boxplot – Operationsdauer in Minuten nach PSM	55
Abbildung 16: Boxplot – Intensivstationsaufenthalt in Tagen nach PSM	56
Abbildung 17: Boxplot – Krankenhausverweildauer in Tagen nach PSM	57
Tabelle 1: Milan-Kriterien.....	20
Tabelle 2: Child-Pugh-Klassifikation	21
Tabelle 3: BMI-Klassifikation	37
Tabelle 4: ASA Score	38
Tabelle 5: Fibrose-Grad.....	39
Tabelle 6: Steatose-Grad.....	39
Tabelle 7: postoperative Komplikationen.....	40
Tabelle 8: Geschlechterverteilung vor PSM.....	44
Tabelle 9: Alter in Jahren in Kategorien vor PSM	46
Tabelle 10: Resektionslokalisation vor PSM.....	50
Tabelle 11: Patientencharakteristika vor und nach dem PSM	53
Tabelle 12: Resektionsstatus nach PSM	54
Tabelle 13: Komplikationsrate – Clavien-Dindo ≥ 3 nach PSM.....	58

Zusammenfassung

Einleitung und Fragestellung: Die minimalinvasive Leberchirurgie hat in den letzten Jahren besonders bei malignen Lebertumoren an Bedeutung gewonnen. In der vorliegenden Arbeit soll die minimalinvasive Hemihepatektomie als hochkomplexes Verfahren mit der konventionell offenchirurgischen Hemihepatektomie bei malignen Tumoren der Leber hinsichtlich ihres Outcomes verglichen werden.

Methodik: In der retrospektiven Studie wurden im Zeitraum von Januar 2005 bis Januar 2018 insgesamt 506 Patienten mit einem Hepatozellulärem Karzinom (HCC) oder colorektalen Lebermetastasen (CRLM) eingeschlossen, die entweder eine laparoskopische Hemihepatektomie (LLR) oder eine konventionell offenchirurgische Hemihepatektomie (OLR) erhalten haben. Als Outcome-Parameter wurden Qualitätskriterien definiert, wie die onkologische Radikalität (R0 vs R1), die Operationszeit, die Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer, die Major-Komplikationsrate und die 90-Tage-Mortalität. Ziel war es, die laparoskopische Technik auf eine Überlegenheit gegenüber der offenchirurgischen Technik zu überprüfen. Es wurde ein 1:1 Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt, um einen möglichen Selektionsbias zu minimieren. In der Matched-LLR und Matched-OLR befanden sich nach dem PSM jeweils 56 Patienten.

Ergebnisse: Die präoperativen Baseline-Charakteristika zeigten vor dem PSM einen signifikant höheren Steatosegrad in der OLR-Gruppe ($n=449$) im Vergleich zur LLR-Gruppe ($n=57$) ($p=.001$). Nach dem PSM konnten keine Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika nachgewiesen werden. In der anschließenden Analyse der Outcome-Parameter konnten in der Matched-LLR ($n=56$) und Matched-OLR ($n=56$) folgende Ergebnisse herausgearbeitet werden: Die Operationszeit war in der Matched-LLR Gruppe signifikant länger (Matched-LLR: Median: 357 min, Range: 195-655 min; Matched-OLR: Median: 267 min, Range: 104-486 min; $p=.001$). Der Resektionsstatus R0 war in der Matched-LLR nach dem PSM signifikant häufiger (Matched-LLR: R0: 91,1%; Matched-OLR: R0: 71,4%, $p=.027$). Der Intensivstationsaufenthalt und der Krankenhausaufenthalt unterschieden sich nicht relevant (Intensivstationsaufenthalt: Matched-LLR: Median: 1 Tag, Range: 1-41 Tage; Matched-OLR: Median: 1 Tag, Range: 1-50 Tage; $p=.800$ | Krankenhausaufenthalt Matched-LLR: Median: 11,5 Tage, Range: 6-59 Tage; Matched-OLR: Median: 13 Tage, Range: 3-97 Tage; $p=.163$). Die Major-Komplikationsrate nach Clavien-Dindo ≥ 3 und die 90-Tage-Mortalität zeigten

keine signifikanten Unterschiede (Major-Komplikationen: Matched-LLR: $n=18$, 32,1%; Matched-OLR: $n=22$, 39,3%; $p=.556$ | 90-Tage-Mortalität: Matched-LLR: $n=1$, 1,8%; Matched-OLR: $n=2$, 3,6%; $p=1$).

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Studie kann nicht für alle untersuchten Outcome-Parameter ein statistisch signifikanter Vorteil der laparoskopischen Leberchirurgie gegenüber dem offenen Verfahren für Hemihepatektomien bei CRLM und HCC gezeigt werden. In dieser Arbeit zeigt sich jedoch ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf den Resektionsstatus zu Gunsten der laparoskopischen Chirurgie bei einer allerdings signifikant längeren Operationszeit. Entsprechend der Daten stellt das laparoskopische Verfahren für Hemihepatektomien aber selbst in der Lernkurve, die ein neues Verfahren mit sich bringt, eine sichere und effektive Alternative dar.

Abstract

Background and Aim: Minimally invasive liver surgery has gained in importance in recent years, especially for malignant liver tumors. In the present study, the minimally invasive hemihepatectomy as a highly complex procedure is compared with the conventional open surgical hemihepatectomy for malignant liver tumors regarding its outcome.

Methods: In the retrospective study a total of 506 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) or colorectal liver metastases (CRLM) who underwent either laparoscopic hemihepatectomy (LLR) or conventional open surgery hemihepatectomy (OLR) were included from January 2005 to January 2018. Quality criteria were defined as outcome parameters, such as oncological radicality (R0 vs R1), surgery time, length of intensive care and hospital stay, major complication rate and 90-day mortality. The aim was to evaluate a possible advantage of the laparoscopic procedure over the conventional open approach. A 1:1 Propensity Score Matching (PSM) was performed to minimize a possible selection bias. After PSM there were 56 patients each in matched-LLR and matched-OLR.

Results: The preoperative baseline characteristics showed a significantly higher degree of steatosis in the OLR group (n=449) compared to the LLR group (n=57) (p=.001). After PSM, no differences in patient characteristics could be detected. In the subsequent analysis of the established outcome parameters, the following results were obtained in the matched-LLR (n=56) and matched-OLR (n=56) groups: The operation time was significantly longer in the matched-LLR group (matched-LLR: 357min, 195-655min; matched-OLR: 267min, 104-486min; p=.001). Resection status R0 is significantly more frequent in matched-LLR after PSM (matched-LLR: R0: 91.1%; matched-OLR: R0: 71.4%, p=.027). Intensive care and hospital stay do not differ (Intensive care: matched-LLR: 1d (day), 1-41d; matched-OLR: 1d, 1-50d; p=.800 | hospital stay matched-LLR: 11.5d, 6-59d; matched-OLR: 13d, 3-97d; p=.163). The major complication rate according to Clavien Dindo ≥ 3 and the 90-day mortality showed no significant differences (major-Complications: matched-LLR: n=18, 32.1%; matched-OLR: n=22, 39.3%; p=.556 | 90-day mortality: matched-LLR: n=1, 1.8%; matched-OLR: n=2, 3.6%; p \approx 1).

Conclusion: In the present study, a statistically significant advantage of laparoscopic liver surgery over the open procedure for hemihepatectomies in CRLM and HCC cannot

be shown for all outcome parameters investigated. However, this work shows a significantly higher rate of the tumor-free resection margin (R0) in the laparoscopic group, albeit with a significantly longer operative time. However, according to the data, the laparoscopic procedure for hemihepatectomies is a safe and effective alternative to open surgery, even in the learning curve that such a new procedure entails.

1 Einleitung

Bei gastrointestinalen Malignomen stehen heute eine zunehmende Anzahl von internistischen und interventionellen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Vorrangig zu nennen sind hier die konventionelle Chemotherapie, die Strahlentherapie, die moderne individualisierte Immuntherapie in Form von monoklonalen Antikörpern und eine Reihe interventioneller Optionen. All diesen Therapien ist gemein einen Wachstumsstopp oder eine Regression des Tumors zu bewirken.

Als einzig kurativ intendierte Kausaltherapie steht jedoch weiterhin, mit wenigen Ausnahmen, die chirurgische Resektion an erster Stelle (1). Diese wird häufig entsprechend, wenn immer sinnvoll möglich, favorisiert und klassischerweise offenchirurgisch durchgeführt.

Die Entwicklung und Etablierung neuer minimalinvasiver Operationstechniken zeigt eine zunehmende Relevanz in der Abdominalchirurgie. Für einige andere Bereiche ist die minimalinvasive Chirurgie bereits als Therapie oder Diagnostik fest etabliert und deren Überlegenheit in Studien gezeigt (2). Auch bei Lebertumoren nimmt das Ausmaß der laparoskopisch durchgeführten Eingriffe in großen Zentren stetig zu (3, 4).

Unklar ist allerdings, wer wirklich von dieser technisch anspruchsvollen Alternative zur offenen Leberchirurgie profitiert.

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) und colorektale Lebermetastasen (CRLM) stellen die häufigsten Indikationen zur Hemihepatektomie dar (5, 6). Auf Grund zunehmend multimorbider Patienten mit diesen Diagnosen ist eine hohe Sicherheit des Operationsverfahrens, die Reduzierung des Operationstraumas und die Reduzierung von Komplikationen von besonderer Bedeutung (7). Der Einzug von Major-Resektionen in die onkologisch-laparoskopische Leberchirurgie eröffnet hier neue Möglichkeiten. Demnach ist die Evaluierung dieses Verfahrens gegenüber des Goldstandards, einer konventionell offenen Hemihepatektomie, essenziell. Ziel ist es herauszufinden, ob eine Überlegenheit des laparoskopischen Verfahrens vorliegt.

Die vorliegende Arbeit analysiert und diskutiert retrospektiv die Zentrumsresultate der onkologisch-laparoskopischen Leberchirurgie bei Major-Resektionen der Leber bei HCC und CRLM.

Die Promotionsleistung beinhaltet die Sammlung und Dokumentation der Primärdaten von durchgeführten Hemihepatektomien an der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Weitere Leistungen sind die Erstellung der deskriptiven Statistik und die statistische Auswertung, sowie die Interpretation der Ergebnisse. Die Ergebnisdarstellung, einschließlich aller Abbildungen und Tabellen, sowie die Diskussion der Ergebnisse im Kontext der aktuellen Forschungslage wurden selbständig durchgeführt. Die Veröffentlichung der Gesamtergebnisse erfolgt mit dieser Dissertation.

1.1 Die Leber

Die Leber hat eine Vielzahl an Funktionen und wird deshalb als das zentrale Stoffwechselorgan des Menschen bezeichnet. Sie bildet exokrin die Galle, die für die Emulgierung von Nahrungsfetten benötigt wird. Eine weitere Funktion ist die Produktion von zahlreichen Plasmaproteinen. Zusätzlich spielt die Leber eine wichtige Rolle bei der Entgiftung und Ausscheidung körpereigener und körperfremder Substanzen. Die Leber ist außerdem ein Speicherorgan, das immunologisch aktiv ist und Hormone und Mediatoren synthetisiert (9).

Eine besonders beeindruckende Eigenschaft der Leber ist ihre Fähigkeit zur Regeneration (10). Nur deshalb ist es möglich bis zu 70-80% der Leber als Resektionsvolumen zu entnehmen, ohne die Funktion der Leber auf Dauer zu beeinträchtigen. Innerhalb von Monaten regeneriert sich das Lebervolumen nach einer Hemihepatektomie bei einem lebergesunden Menschen (10-12). Ist die Kapazität der Leber zur Aufrechterhaltung ihrer komplexen Funktionen allerdings zu niedrig, gibt es derzeit im Gegensatz zur Dialyse bei der terminalen Niereninsuffizienz kein Ersatzverfahren, welches die Funktionen der Leber dauerhaft ausreichend kompensieren kann (13, 14).

1.1.1 Chirurgische Anatomie der Leber

Die Leber ist mit durchschnittlich 1500 g die größte Drüse des Menschen. Sie befindet sich im rechten Oberbauch, zum Teil vom Rippenbogen verdeckt (Regio hypochondriaca) und ragt über das Epigastrium hinweg in den linken Oberbauch. Die Leber ist im Bereich der Area nuda mit dem Zwerchfell verwachsen und daher atemverschieblich. Die nicht verwachsenen Anteile der Leber liegen

intraperitoneal. Man unterscheidet an der Leber zwei Flächen: Die Facies diaphragmatica, die dem Zwerchfell anliegt und eine konvexe Wölbung hat und die Facies visceralis, die den Abdominalorganen zugewandt ist und deshalb ein komplexes Oberflächenrelief hat.

Makroskopisch unterteilt man die Leber in vier Lappen. Es gibt einen rechten Leberlappen (Lobus hepatis dexter) und einen linken Leberlappen (Lobus hepatis sinister). Die beiden kleineren Lappen, Lobus caudatus und Lobus quadratus, sind nur von der Facies visceralis her einsehbar. Die Teilung der Lappen ist unabhängig von der Funktion und wird durch Ligamente bestimmt. Das Ligamentum falciforme hepatis trennt den Lobus hepatis dexter vom Lobus hepatis sinister. Auf der Facies visceralis trennt das Ligamentum teres hepatis den Lobus hepatis sinister vom Lobus quadratus und das Ligamentum venosum den Lobus hepatis sinister vom Lobus caudatus (15).

Die Leberpforte (Porta hepatis) enthält drei dominante Strukturen, die bis in den Feinbau der Leber gemeinsam verlaufen - die sogenannte Glisson-Trias. Zum einen gibt es die Pfortader (Vena portae hepatis) und ihre Äste, die das nährstoffreiche Blut aus den unpaaren Bauchorganen (Dünndarm, Dickdarm, Pankreas, Magen und Milz) zur Leber führt. Zum anderen gibt es die Arteria hepatica propria und ihre Äste, die als Vas privatum die arterielle Blutversorgung der Leber gewährleistet und die Gallengänge, die sich zum Ductus hepaticus communis vereinen und die von der Leber produzierte Gallenflüssigkeit ableitet. Die abführenden Lebervenen (Venae hepaticae) verlaufen unabhängig von der oben beschriebenen portalen Trias und münden in die Vena cava inferior.

Im Hinblick auf die chirurgische Resektion wird die Leber in acht funktionell unabhängige Segmente nach Couinaud eingeteilt (16). Dieses Prinzip orientiert sich abweichend von der anatomischen Einteilung anhand des Verlaufs der zu- und abführenden Gefäße und der Gallengänge und ermöglicht bei Befolgung der Grenzen eine Resektion mit suffizienter Durchblutung der verbleibenden Anteile.

Der schematische Verlauf der portalen Trias und die funktionelle Einteilung der acht Lebersegmente nach Couinaud, welche die heute allgemein gültige Einteilung darstellt, sind in der Abbildung 1 nachzuvollziehen (15, 17, 18).

Der rechte Leberlappen enthält entsprechend der Einteilung nach Couinaud die Segmente V, VI, VII und VIII, der linke Leberlappen die Segmente II, III und IV. Das Lebersegment IV unterteilt sich in das Segment IVa, welches cranial liegt und das Segment IVb, welches caudal liegt. Das Segment I entspricht dem oben genannten Lobus caudatus und nimmt eine Sonderstellung nach Couinaud ein. Die Blutversorgung erfolgt

portal, als auch arteriell aus beiden Leberlappen und der venöse Abfluss direkt in die Vena cava inferior.

Nicht zu vernachlässigen ist die individuelle anatomische Varianz der Gefäße, die bei bis zu 40% der Menschen vorliegt (19). Zur Gefäßdarstellung, sowie zur Darstellung akzessorischer und aberranter Gefäße ist die prä- und intraoperative Bildgebung entscheidend (19, 20).

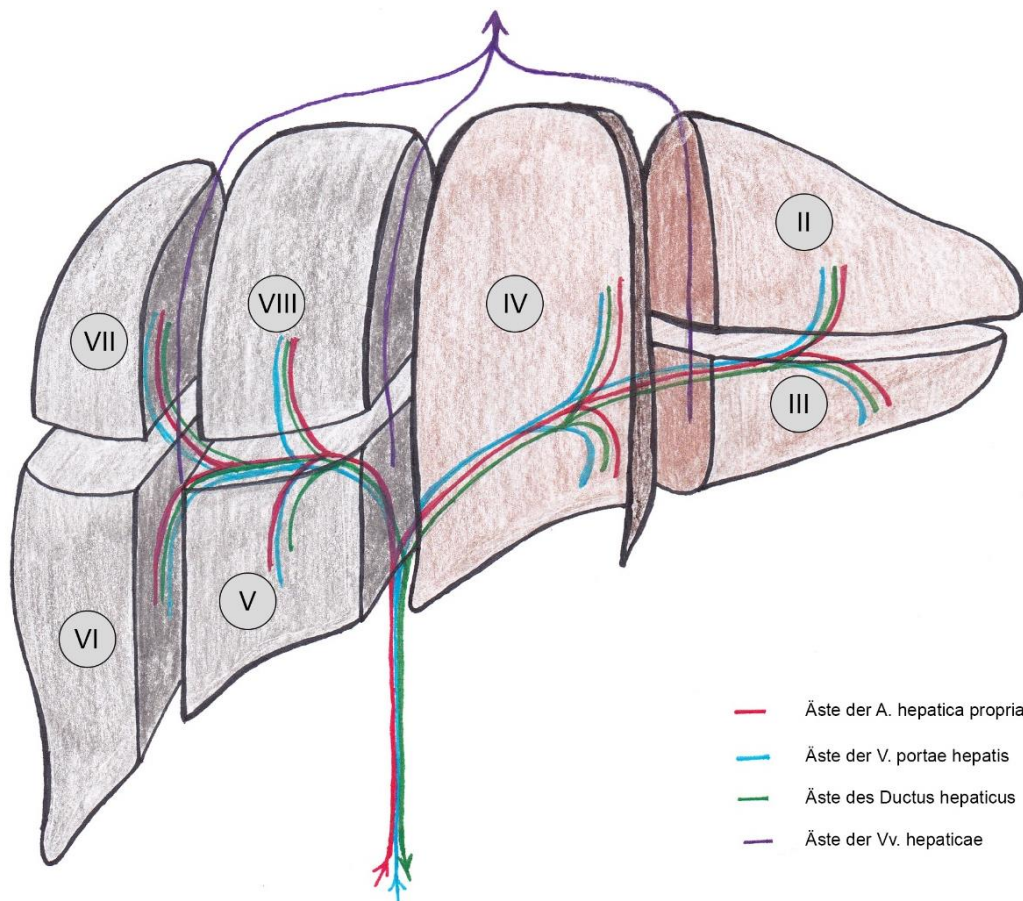


Abbildung 1: Lebersegmente *eigene Zeichnung modifiziert in Anlehnung an Duale Reihe Anatomie, Quelle: (15)*

1.1.2 Leberresektionsformen

Als Leberresektion wird der chirurgische Eingriff für die Entfernung von Teilbereichen der Leber bezeichnet. Je nach Lokalisation des pathologischen Befundes und Vorerkrankung der Leber kann die Leberresektion sehr unterschiedlich erfolgen. Man unterscheidet zum Beispiel eine anatomische von einer atypischen Leberresektion.

Zu Beginn des neuen Jahrtausends einigte man sich in der Leberchirurgie auf eine einheitliche und vergleichbarere Brisbane 2000 Klassifizierung der anatomischen Leberresektionen (16). Bei der anatomischen Resektion orientiert man sich an den

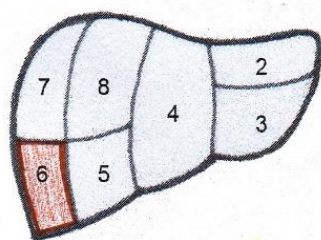
anatomisch-funktionellen Parenchygrenzen auf Grundlage der Couinaud-Klassifikation. Die Segmente sind funktionell unabhängig und werden vollständig entfernt. Außerdem sind bei der Parenchydissektion intersegmentaler Bereiche keine wesentlichen Gefäß- oder Gallengangsstrukturen zu erwarten.

Die anatomische Leberresektion kann weiter in sektororientierte und segmentorientierte Resektionen eingeteilt werden. Zur besseren Übersicht werden typische Sektor- und Segmentkombinationen in der Abbildung 2 (Seite 17) dargestellt.

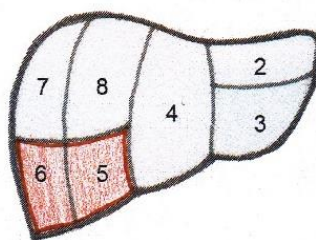
Die rechtsseitige Hemihepatektomie beinhaltet demnach die Segmente V-VIII und die linksseitige Hemihepatektomie die Segmente II-IV. Bei der erweiterten Hemihepatektomie rechts wird zusätzlich (ein Teil des) Segment IV und bei der erweiterten Hemihepatektomie links zusätzlich (Teile der) Segmente V und VIII entfernt. Resektionen von drei und mehr Segmenten werden als Major-Resektionen bezeichnet; Resektionen von bis zu zwei Segmenten entsprechend als Minor-Resektion.

Zur Orientierung und Abgrenzung der einzelnen Segmente wird präoperativ durch Bildgebung die individuelle Gefäßarchitektur dargestellt und intraoperativ durch Sonografie verifiziert.

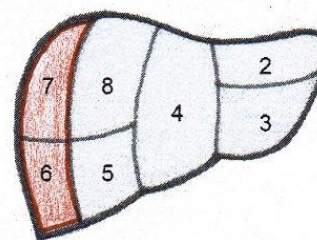
Die atypische Resektion orientiert sich im Gegensatz dazu direkt am pathologischen Befund und nicht an den anatomisch-funktionellen Grenzen. Es können kleine und oberflächliche Herde durch eine muldenförmige Ausschälung, die sogenannte E nukleation/Wedge Resektion, entfernt werden. Der Vorteil ist eine parenchymsparende Resektion, die besonders bei Patienten mit Leberzirrhose genutzt werden kann. Nachteilig ist durch die Nichtbeachtung der größeren Gefäße bei der Resektion, dass es zu minderversorgten Arealen mit Parenchymnekrosen kommen kann. Ebenfalls kann es dadurch zu einer verstärkten intraoperativen Blutung kommen.



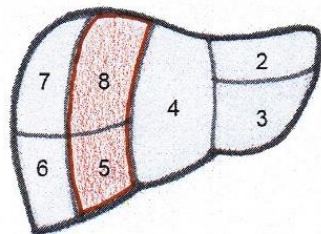
Segmentektomie



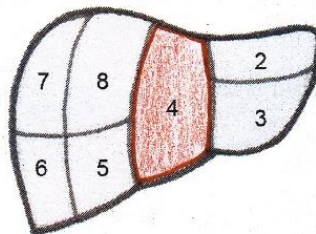
Bisegmentektomie



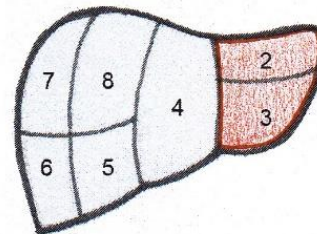
rechts posteriore
Sektorektomie



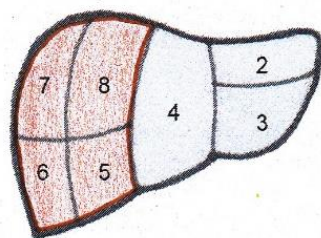
rechts anteriore
Sektorektomie



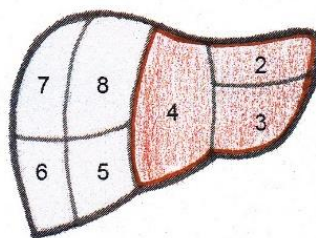
links mediale
Sektorektomie



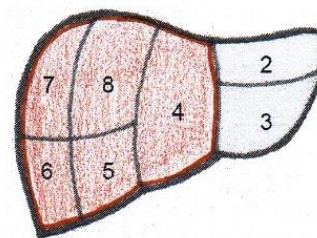
links laterale
Sektorektomie



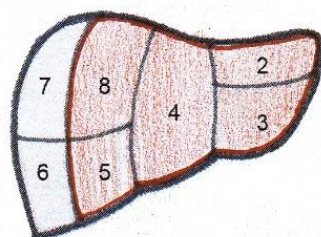
Hemihepatektomie rechts



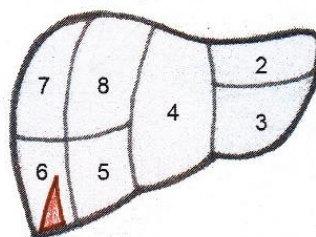
Hemihepatektomie links



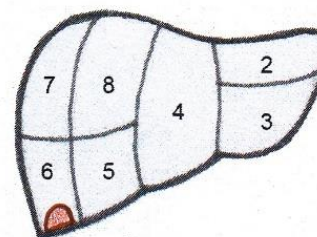
erweiterte Hemihepatek-
tomie rechts



erweiterte Hemihepatek-
tomie links



Keilresektion



Wedge Resektion /
Metastasektomie

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Leberresektionen *eigene Zeichnung in Anlehnung an Klassifikation und Technik der Leberresektion, Quelle:(16, 21, 22)*

1.2 Tumoröse Erkrankungen als Indikation für Leberteilresektionen

Das Spektrum an Lebererkrankungen ist groß und vielseitig und reicht von Hepatitiden über autoimmune und angeborene Lebererkrankungen bis zu tumorösen Erkrankungen. Eine gezielte Anamnese und Diagnostik sind demnach entscheidend und wegführend. Die Einteilung der tumorösen Lebererkrankungen erfolgt in benigne und maligne Lebertumore. Zusätzlich lassen sich die Raumforderungen in der Leber in primäre und sekundäre Tumore unterteilen.

Zu den benignen Tumoren gehören zum Beispiel Leberhämangiome, die fokale noduläre Hyperplasie, das Leberzelladenom und Leberzysten. Abzugrenzen sind sie von malignen Raumforderungen, wie dem HCC, dem intrahepatischen Cholangiokarzinom (iCC), sowie Lymphomen und Lebermetastasen.

All diese tumorartigen Läsionen stellen potenzielle Indikationen für eine Resektion an der Leber dar.

1.2.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Das HCC ist der häufigste primäre maligne Tumor der Leber, der fünfthäufigste Tumor der Welt und die dritthäufigste Tumortodesursache (1, 23). Er geht nach dem heutigen Verständnis wohl direkt aus den Hepatozyten hervor. Der genaue Pathomechanismus des HCC ist noch nicht abschließend geklärt (24). Häufig entsteht dieser Tumor auf dem Boden chronisch geschädigter Leberzellen (1). Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören Hepatitis B und C, die alkoholische Leberzirrhose und die nichtalkoholische Fettleberhepatitis (1, 25). Zusätzlich werden auch Übergewicht, Nikotinabusus und Diabetes Typ 2 benannt (26-28).

Laut dem Robert Koch-Institut ist Leberkrebs in Deutschland vergleichsweise selten, gehört jedoch auf Grund der eher schlechten Prognose zu den häufigsten Todesursachen. Das HCC ist bei Männern in Deutschland auf Platz 12 der häufigsten Tumorarten, bei Frauen deutlich seltener. Als Todesursache befindet sich das HCC in Deutschland allerdings bei Männern auf Platz 6 und bei Frauen auf Platz 11 (29). Die Inzidenz für Neuerkrankungen im Jahr 2014 für Männer liegt bei 6370 und für Frauen bei 2710 (Abbildung 3). Trotz zunehmender Primärprävention und Kenntnis über potenzielle Noxen zeigt sich in den letzten Jahren eine steigende Inzidenz (30). Diese Entwicklung ist untypisch, da in der Regel durch Präventionsmaßnahmen ein Absenken der Inzidenz erreicht werden kann (31). Diese epidemiologischen Daten beziehen sich auf

Deutschland auf Patienten mit dem ICD-10 C22 Code und beinhaltet sowohl das HCC als auch das Cholangiokarzinom (29).

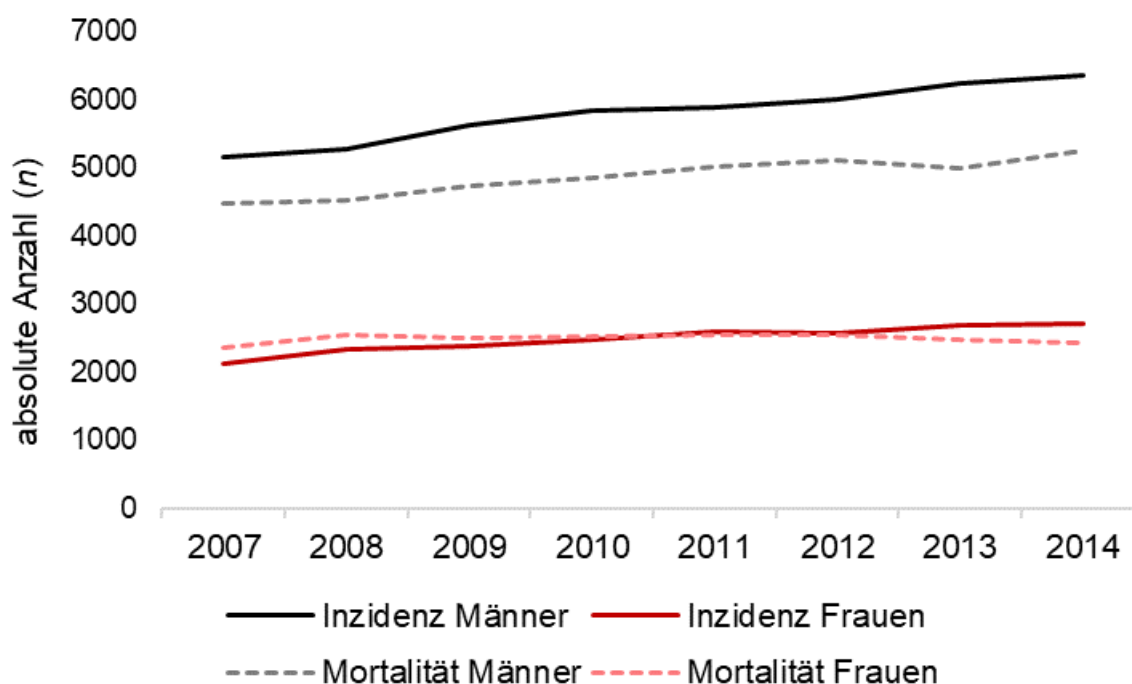


Abbildung 3: Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle primärer Lebertumore *nach* Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2007-2014, Quelle: Zahlen aus deutschem Krebsregister der letzten Jahre (29)

Im internationalen Vergleich lassen sich deutliche Unterschiede feststellen. Über 80 % der Fälle treten in Entwicklungsländern auf. Besonders hohe Inzidenzen wurden in Ostasien, Südostasien und in Nord- und Westafrika registriert (32, 33). Ein Erklärungsansatz ist die hohe Prävalenz an Hepatitis-B-Infektionen (25). In diesen Regionen treten HCC-Fälle schon ab dem 20. Lebensjahr auf (32). Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland für Männer liegt im Jahr 2014 bei 71 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren (29).

Besonders die Impfung gegen Hepatitis B wird als die wichtigste Präventionsmaßnahme angesehen (34). Es wird vermutet, dass der Einsatz von antiviraler Therapie bei Hepatitis C längerfristig das Risiko für ein HCC senken könnte (35).

Die kurativen Therapien des HCC umfassen die Leberteilresektion, die Ablation oder in frühen Stadien innerhalb der Milan-Kriterien (Tabelle 1) auch eine Lebertransplantation (36-38). Bei der Lebertransplantation in Deutschland sind die Ausführungen in der entsprechenden Bundesärztekammerrichtlinie zu beachten.

Tabelle 1: Milan-Kriterien *in Anlehnung an (39, 40)*

 Milan-Kriterien:

→ dienen zur Abschätzung der Erfolgsaussichten einer Lebertransplantation bei HCC-Patienten

1. Ein HCC-Herd < 5 cm Durchmesser ODER
 2. Bis zu drei HCC-Herde, alle jeweils < 3 cm Durchmesser
 3. Keine extrahepatischen Metastasen
 4. Keine Infiltration von Blutgefäßen (Pfortader, Lebervenenhauptäste)
-

Die Leberteilresektion steht an erster Stelle, besonders für lebergesunde Patienten (34, 37, 41). Auf Grund der dramatischen Organknappheit in Deutschland, mitunter auch dem Organspende-Skandal 2012 geschuldet, ist eine Lebertransplantation als Option stark limitiert (42). Zusätzlich könnte die lange Wartezeit den Tumorprogress begünstigen (43). Als weitere Therapieoptionen je nach Befund und Tumorprogress stehen die Ablation und die Chemoembolisation zur Verfügung. Bei welchem Befund welche Therapie empfohlen wird, kann anhand von Flowcharts in Leitlinien und Handlungsempfehlungen abgelesen werden (5, 44). Eine Empfehlung für neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapien gibt es bei resektablen Lebertumoren nicht (5, 44).

Von besonderer Bedeutung ist der Grad der vorgeschädigten Leber. Dieser sollte präoperativ ermittelt werden, um besonders bei Patienten, die an einer Leberzirrhose erkrankt sind, die postoperative Leberfunktion abzuschätzen. Hierfür stehen zum einen der LiMAX als Leberfunktionstest, sowie die präoperative Volumetrie zur Verfügung (45). Die Parenchymreserve hat Einfluss auf das postoperative Outcome (46).

Die Stadien der Leberzirrhose werden nach dem Child-Pugh Score eingeteilt (Tabelle 2). Dieser setzt sich aus fünf Kriterien zusammen. Zu den fünf Kriterien gehören das Serum-Bilirubin, das Serum-Albumin und der Quick-Wert. Außerdem wird die Menge an Aszites im Ultraschall, sowie der Grad der hepatischen Enzephalopathie bestimmt und bewertet. Jedes Kriterium erhält Punkte, die zu einer Gesamtpunktzahl zusammengerechnet werden. Daraus ergibt sich einer von drei Stadien der Leberzirrhose: A-leicht, B-mittel, C-schwer (47).

Die Stadien erlauben eine Prognose in Bezug auf das intraoperative Risiko und die 5-Jahres-Überlebensrate. Zum Beispiel hat ein Patient mit einem Child-Pugh Score von A eine 5-Jahres-Überlebensrate von 62% und ein Patient mit einem Score von C nur

eine von 17% (48). Laut Okajima et al. lassen sich innerhalb der Child A Gruppe bei nur einem Punkt Differenz signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben feststellen (49).

Tabelle 2: Child-Pugh-Klassifikation *in Anlehnung an* (47)

Punkte	1	2	3
Albuminkonzentration im Serum in g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubinkonzentration im Serum in mg/dL	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Quick-Wert in %	>70	40-70	<40
Aszites (sonographisch)	kein	mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I-II	>Grad II

Child A: 5-6 Punkte; Child B: 7-9 Punkte; Child C: 10-15 Punkte

Das HCC Langzeitüberleben nach einer Major-Leberresektion hat sich im Laufe der Zeit verbessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg von 30% im Zeitraum von 1981-1989 auf 51% im Zeitraum von 2000-2008 (50). Faktoren mit signifikant geringerer Überlebensrate waren unter anderem ein AFP-Spiegel von über 1000 ng/ml, eine Tumorgöße von über 5 cm, das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen und die massive vaskuläre Invasion (50).

Der Anteil der laparoskopischen Leberresektionen, die aufgrund eines HCC durchgeführt werden, wird mit 52% angegeben und ist damit die häufigste Indikation (2).

1.2.2 Colorektale Lebermetastasen (CRLM)

Lebermetastasen sind sekundär maligne Tumore der Leber, deren Primärtumore extrahepatisch liegen. Zu den häufigsten Primärtumoren gehören Colon-, Rektum- und Magenkarzinome, sowie Pankreas-, Mamma-, und Bronchialkarzinome.

Die Metastasierung kann hämatogen, lymphogen und per continuitatem erfolgen.

Durch die Pfortader metastasieren vor allem die gastrointestinalen Tumore auf Grund der anatomischen Topografie und der Filterfunktion der unpaaren Bauchorgane in die Leber. Der Hauptanteil der Lebermetastasen sind hier Adenokarzinome (51). Die Metastasierung durch die A. hepatica tritt besonders bei Mamma- und Bronchialkarzinomen auf.

Metastasen bei colorektalen Karzinomen kommen häufig vor. Die Inzidenz von Lebermetastasen bei einem Kolonkarzinom liegt bei 27,9% und bei einem Rektumkarzinom bei 28,7% (52). Das Auftreten von synchronen Lebermetastasen, das heißt gleichzeitiges Auftreten von Primärtumor und Lebermetastasen, wird mit 14,5% bei 13463 Patienten angegeben (53). Die kumulative Inzidenz von metachronen Lebermetastasen nach 5 Jahren der kurativen Primarius-Versorgung wurde in der Arbeit von Landreau et al. mit 15,1% und in der Arbeit von Manfredi et al. mit 16,5% angegeben (53, 54).

Laut einem Expertenkonsens soll jede resektable Metastase bei kolorektalen Lebermetastasen primär reseziert werden (56). Bei mehreren Metastasen in der Leber werden oft atypische Wedge Resektionen vorgenommen. Dieses Vorgehen ist wie schon erwähnt parenchymsparend und ermöglicht die Entfernung oberflächlicher, kleiner Metastasen.

Heutzutage ist auch die Molekularbiologische Untersuchung der Lebermetastasen oder des Primärtumors therapieentscheidend. Entscheidend ist die Durchführung diverser Molekulargenetischer Untersuchungen vor der Erstlinientherapie, um die Eigenschaften des Tumor zu bestimmen (55). Es gilt zu prüfen, ob eine Pharmakologische Therapie für den Patienten in Frage kommt.

Therapieentscheidend ist bei der Behandlung des lebermetastasierten colorektalen Karzinoms neben Mutationsstatus etc. auch der Allgemeinzustand des Patienten, also die Therapiefähigkeit in Bezug auf die Radikalität (55).

Kriterien für eine Resektabilität von Lebermetastasen sind zum Beispiel die Lokalisation der Metastase, die Größe der Restleber nach Resektion oder auch das prozentual tumorös betroffene Ausmaß der Leber. Ebenfalls haben die Invasion von größeren Lebergefäßen, das krankheitsfreie Intervall und die Komorbidität des Patienten einen Einfluss. Die Zuhilfenahme von Scores wie den Fong-Score kann für die Entscheidungsfindung hilfreich sein (55, 57).

Wenn Patienten initial als nicht resektabel gelten, kann eine neoadjuvante Chemotherapie die anschließende vollständige Resektion bei 15-30% der Patienten ermöglichen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt dann bei 30-35% (56). Eine andere Arbeit gibt an, dass bei initial resezierten Patienten die 5-Jahres-Überlebensrate bei 48% liegt im Vergleich zu 33% der Patienten, die vor der Resektion eine Chemotherapie erhalten haben (58). Die regelmäßige Evaluation, ob durch die Tumorreduktion ein operables Stadium erreicht wird, ist essenziell.

1.3 Leberchirurgie

Neben der konventionell offenen Leberchirurgie konnte die laparoskopische Chirurgie, die in vielen chirurgischen Bereichen bereits fest etabliert ist, in der Leberchirurgie nur langsam an Bedeutung gewinnen. Im Jahre 2014 hat die Charité ein minimalinvasives Hepatobiliäres Programm ins Leben gerufen. Seitdem steigen die Fallzahl und die Komplexität der laparoskopisch durchgeführten Leberoperationen stetig an (60). Aktuell werden über 30% der geplanten Leberoperationen der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin laparoskopisch durchgeführt (61). Die häufigste Anzahl an laparoskopischen Leberresektionen wird bei Patienten mit einem HCC durchgeführt. An zweiter Stelle stehen die insgesamt weitaus häufiger vorkommenden CRLM (62).

1.3.1 Entwicklung der minimalinvasiven Leberchirurgie

Die wahrscheinlich erste erfolgreiche Resektion eines soliden Lebertumors erfolgte durch Langenbruch im Jahre 1888 (63). Grundlagen für eine Operation an der Leber waren, neben dem zunehmenden Wissen über die Anatomie und Physiologie der Leber, die Einführung der Vollnarkose und der Antisepsis.

Bahnbrechende Entdeckungen prägten die Zeit um 1880. Pringle experimentierte an der vorübergehenden Okklusion der Blutzufuhr zur Leber, Pensky und Kousnetzoff entwickelten eine Nahttechnik zur Blutstillung nach Leberriß und Ponfick experimentierte zum Thema der Leberregeneration (63).

Die erste erfolgreiche elektive Hemihepatektomie links wurde 1911 von Wendel durchgeführt. Um 1952 propagierte Couinaud die Segmentierung der Leber in acht Teile. Durch den technischen Fortschritt wurden Narkose, Operationstechnik, Instrumente, sowie Bildgebung und Geräte verbessert.

Im Jahre 1982 wurde die erste laparoskopische Appendektomie durch einen Gynäkologen durchgeführt (64). Kurz darauf folgten mehrere Berichte zu erfolgreichen laparoskopischen Cholezystektomien (65). Inzwischen gehören laparoskopische Appendektomien, Cholezystektomien und Adrenalektomien zum Goldstandard in der Chirurgie (6).

Die laparoskopische Leberchirurgie begann 1991 mit Entfernung von symptomatischen Leberzysten (66). Später wurden weitere kleinere Eingriffe, wie atypische

Wedge-Resektionen peripherer Tumore durchgeführt. Die erste laparoskopische linkslaterale Resektion eines hepatischen Adenoms erfolgte 1996 (67).

Der Einzug von Majorresektionen in das laparoskopische Operationssetting erfolgte im Jahre 2003 mit einer linken Hemihepatektomie (68). Die erste publizierte anatomische laparoskopische Hemihepatektomie rechts wurde 2011 bei multiplen Zysten der Leber durchgeführt (69).

Die Entwicklung erfolgte, wie schon erwähnt, im Vergleich zu anderen Bereichen der laparoskopischen Chirurgie langsamer und in Europa besonders zentriert in Universitätskliniken (70). Gründe hierfür sind das technisierte Operationsverfahren mit fehlender Haptik und eingeschränkter Mobilität innerhalb des Operationssitus, die das Explorieren und Resezieren bestimmter Leberregionen erschwert. Aber auch organspezifische Gründe wie die Komplexität der Anatomie mit Gefäß- und Gallengangsstrukturen, die eine schwere Blutungskontrolle zur Folge haben, können angeführt werden. Dennoch nimmt die Komplexität der durchgeführten Operationen stetig zu und wurde von anfänglich nur benignen Indikationen auf onkologische Indikationen ausgeweitet (2, 71, 72).

Dies ist unter anderem durch die Weiterentwicklung der laparoskopischen Instrumente und den laparoskopischen Ultraschall möglich. Die Konsequenz ist die Steigerung der intraoperativen Sicherheit und die Radikalität der Operationen (73).

1.3.2 Techniken der laparoskopischen Leberchirurgie

Eine laparoskopische Leberresektion kann vollständig laparoskopisch, handassistiert oder in Hybrid-Technik durchgeführt werden. Zu den vollständig laparoskopischen Verfahren gehören die Multiport-Laparoskopie (MILL) und die Singleport-Laparoskopie (SILS).

Bei der MILL wird über einen (peri-)umbilikalen Zugang und mindestens zwei weitere Trokare gearbeitet. Zusätzlich wird meist über eine suprapubische Pfannenstilinzision das Leberresektat geborgen.

Bei der SILS werden ein Sicht-Trokar und zwei weitere Arbeits-Trokare über einen umbilikalen Port eingebracht. Diese Technik ist aufgrund des Arbeitswinkels besonders anspruchsvoll, ermöglicht aber den Verzicht auf weitere Inzisionen und resultierende Narben (74). In Folge nur eines Zugangsweges ist das kosmetische Ergebnis vielversprechend (74).

Bei der handassistierten Operation (HALS) erfolgt zu dem Laparoskop und den Trokaren eine weitere kleine Inzision, ein sogenannter Handport, der für die Mobilisation der Leber genutzt werden kann. Bei Blutungen, kann durch diesen Handport durch manuelle Kompression die Blutstillung erfolgen (75). Bei der Hybrid-Technik wird die Mobilisation der Leber laparoskopisch durchgeführt, die Parenchydissektion jedoch über eine Minilaparotomie.

Bei der laparoskopischen Leberresektion wird der Patient meist in Anti-Trendelenburglagerung mit gespreizten Beinen gelagert. Der Operateur steht häufig zwischen den Beinen des Patienten. Bei Tumoren des rechten Leberlappens kann die Lagerung des Patienten auch auf die linke Seite erfolgen.

Auch wenn es eine Vielzahl an technischen Varianten gibt, so erfolgt der laparoskopische Zugang meist über sogenannte Miniinzisionen. Es werden ein Sicht-Trokar und je nach Befund und Resektionsausmaß weitere Trokare eingeführt. Man geht durch die kleineren Inzisionen von einem geringeren operativen Trauma aus.

Nach Einbringen der Trokare entsprechend des gewählten Zugangswegs, wird ein Pneumoperitoneum mit 10-14 mmHg erzeugt. Dieses reduziert auf der einen Seite die Wahrscheinlichkeit für Blutungen, birgt jedoch die Gefahr für CO₂-Embolien. Diese erzeugen in der Regel jedoch keine Major-Komplikationen (Clavien-Dindo >2) (76). In einem Tierexperiment wurde festgestellt, dass CO₂-Embolien eher seltener bei handassistierten Laparoskopien auftreten und typischerweise nicht hämodynamisch wirksam sind (77).

Als Fundament der laparoskopischen Leberchirurgie gilt der laparoskopische Ultraschall (78). Dieser ermöglicht das Darstellen der intrahepatischen Strukturen, wie zum Beispiel die Lagebeziehung eines Tumors zu den Gefäßen. Dies ist von besonderer Bedeutung, um sich in der richtigen Resektionsebene zu halten, die auf Grundlage der Segmenteinteilung von Couinaud erfolgt. Gegebenenfalls muss während der Resektion die Schnittebene korrigiert werden, da es sonst zu massiven Blutungen durch Verletzung größerer Gefäße kommen kann. Zur Parenchydissektion und Präparation stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Es werden zum Beispiel Spezialscheren, die mit Ultraschall oder einer Kombination aus Ultraschall und bipolarer Energie arbeiten, genutzt.

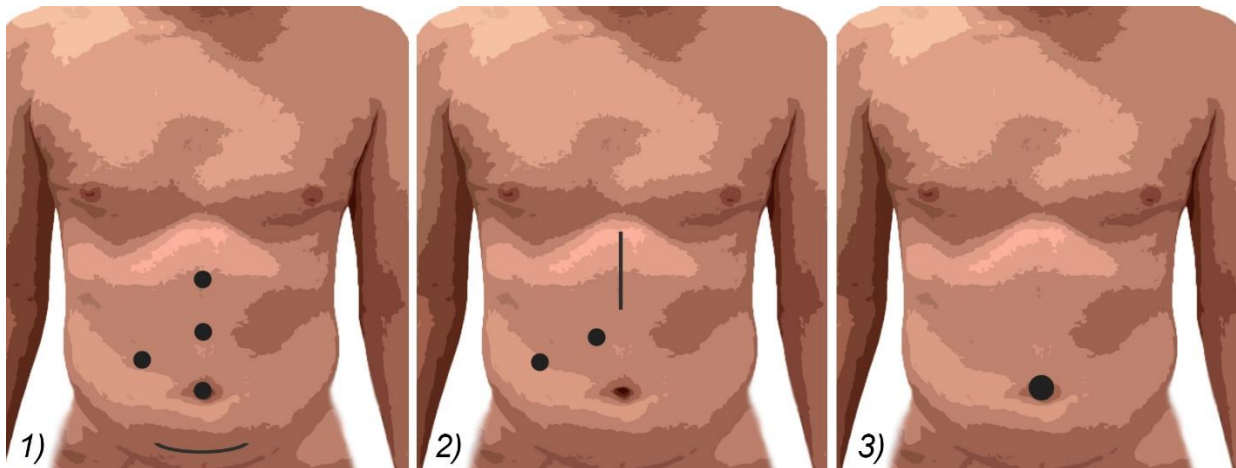


Abbildung 4: Schematische Darstellung der laparoskopischen Zugangswege
 1) MILS, 2) HALS, 3) SILS; Quelle: eigenes Foto

1.3.3 Vor- und Nachteile der laparoskopischen Leberchirurgie

Vorteile der laparoskopischen Leberchirurgie sind unter anderem die Bildqualität mit einer hohen visuellen Auflösung und Zoomfunktion, sowie das kosmetisch günstige Ergebnis und die geringeren Schmerzen postoperativ.

Zusätzlich lassen sich zugangsspezifische Vorteile herausarbeiten. Vergleicht man zum Beispiel die MILL mit der SILS, so lässt sich feststellen, dass die Operationszeit bei gleichem Resektionsausmaß bei der SILS signifikant kürzer ist. Als Grund für die Zeiteinsparung wird die Bergung des Resektats über den umbilikalen Port postuliert, die additive Pfannenstilinzision entfällt dabei (74).

Als eher nachteilig wird die eingeschränkte Fähigkeit der Lebermobilisation benannt, sowie die *per se* schon schwierigere Blutstillung bei massiven Blutungen. Insbesondere Umstechungsnähte lassen sich bekanntlich laparoskopisch langsamer durchführen (75). Ausgeprägte Verwachsungen durch zahlreiche Voroperationen erschweren die Präparation und werden zum Teil als Kontraindikationen und nachteilig für eine laparoskopische Leberresektion angesehen (75).

Durch den Arbeitswinkel und die räumliche Enge ergeben sich laparoskopisch leicht explorierbare Segmente, wie die Segmente II, III, IVb, V und VI und schwieriger zu erreichende Segmente, wie die posterioren und superioren Segmente VII, VIII, und IVa. Diese gelten auch heute noch zum Teil als experimentell (75, 79, 80).

1.3.4 Aktueller Stand der Forschung

Bei Durchsicht der Literatur lassen sich folgende klinisch relevante, relativ homogene Hauptaussagen zu den zahlenmäßig häufigsten Indikationen für eine laparoskopische Leberresektion (HCC und CRLM) im Vergleich zur offenen Resektion finden.

Die Krankenhausverweildauer ist größtenteils signifikant kürzer. Die Transfusionsrate ist, bei signifikant geringerem Blutverlust, geringer (81-90). Das onkologische Outcome, das Gesamtüberleben und das erkrankungsfreie Überleben der Patienten ist im Vergleich zur offenen Resektion gleichwertig (91-97).

Zur Operationszeit lassen sich hingegen konträre Aussagen finden. Meist ist die Operationszeit bei der laparoskopischen Vorgehensweise länger (98, 99). Es lässt sich jedoch feststellen, dass die Operationszeit durch zunehmende Erfahrung verkürzt werden kann (100, 101).

Die Komplikationsrate nach laparoskopischen Leberresektionen ist signifikant geringer (83, 90, 93, 98, 99, 102-105). Besonders eine postoperative aszitische Dekompensation kann reduziert werden (102, 106, 107).

Betrachtet man als Subgruppe Patienten mit einer Leberzirrhose, bei denen das operative Management oft schwer ist, da sie eine generell höhere Mortalität- und Morbiditätsrate haben, findet man folgende Aussagen: Die laparoskopische Leberchirurgie bei Patienten mit HCC und Zirrhose ist gleichwertig sicher (108-110). Das Langzeitüberleben von laparoskopisch operierten Patienten mit Zirrhose ist mit den Patienten ohne Zirrhose vergleichbar (111). Die Komplikationsrate ist ebenfalls geringer im Vergleich zur offenen Resektion (112). Patienten mit klinisch relevanter Child B oder C Zirrhose werden in der Literatur mit akzeptablem Outcome nach laparoskopischer Leberresektion beschrieben (113). In einer Studie aus unserem Zentrum wurde publiziert, dass besonders Patienten mit mehr als zwei Komorbiditäten und Leberzirrhose signifikant häufiger laparoskopisch behandelt werden und deren Lebensqualität als gut bewertet wird (114).

Besonders ältere Patienten mit Major-Resektionen profitieren von der laparoskopischen Operationstechnik und haben weniger pulmonale Komplikationen im Vergleich zu den konventionell operierten Patienten, sowie eine signifikant niedrigere Gesamtkomplikationsrate (115).

Kontraindikationen für eine laparoskopische Leberresektion haben sich in den letzten Jahren stetig gewandelt. Bei der ersten Konsensuskonferenz 2008 in Louisville wurden

Patienten mit multiplen oder größer als 5 cm großen Tumoren, hilusnahen Läsionen oder bei Nähe zu den großen Gefäßen von einem laparoskopischen Zugang abgeraten (116). Bei der zweiten Konsensuskonferenz in Morioka 2014 wurden diese Indikation zwar als kompliziert, aber als durch erfahrene Chirurgen durchführbare Prozeduren bezeichnet (79).

Es wird allerdings deutlich, dass es zwar eine Vielzahl an Artikeln zum Thema der laparoskopischen Leberchirurgie gibt, es sich jedoch hauptsächlich um retrospektive Analysen, Fallberichte, Metaanalysen und nicht randomisierte Studien handelt (117). Einige Propensity Score Matching Analysen lassen sich finden, deren Aussagekraft durch Beachtung der Störvariablen größer ist (108, 118, 119).

Bis vor kurzem war keine einzige randomisierte Studie zu diesem Thema publiziert. Im Februar 2018 wurde die Oslo-CoMet, die erste Single-Center randomisierte Studie, veröffentlicht, die laparoskopisch und offenchirurgische Patienten mit CRLM vergleicht (120). Die signifikant geringere Komplikationsrate und der signifikant kürzere Krankenhausaufenthalt bei LLR werden durch diese erste randomisierte Studie untermauert. Jedoch zeigten der Blutverlust, die Transfusionsrate und Operationszeit in beiden Gruppen keinen relevanten Unterschied (120).

Eine weitere Single-Center randomisierte Studie mit kleiner Fallzahl, die das solitäre HCC unter 5 cm analysiert kann folgende Aussagen treffen: Das onkologische Outcome, die Komplikationsrate und die Operationszeit sind zwischen der laparoskopischen und offenen Gruppe vergleichbar. Die Krankenhausaufenthaltsdauer ist in der laparoskopischen Gruppe signifikant kürzer (2,4 Tage versus 4,28 Tage) (121).

Sicher ist, dass weitere randomisierte Studien benötigt werden, um eine bessere Evidenzlage zu erhalten. Daraus werden sich auch allgemeingültige Standards entwickeln, die zum Beispiel die Platzierung der Trokare, die Lagerung des Patienten oder die Parenchydissektion regeln werden (75).

Zurzeit werden Entscheidungen auf Grundlage der Konsensuskonferenzen und deren Empfehlungen gebildet. Es gab drei dieser Konferenzen in den vergangenen Jahren. Bei dem aktuellsten Treffen in Southampton 2017 wurden unter Zusammenschau der aktuellen Literatur und der Meinungen von Experten wichtige Handlungsempfehlungen beschlossen (123).

Neben kritischer Betrachtung der Indikationen, wie zum Beispiel der Behandlung von Patienten mit Zirrhose, oder des Einflusses von Hochrisikopatienten auf die laparoskopische Leberresektion, wurde die Ausweitung der laparoskopischen

Leberresektion auf komplexe Operationen thematisiert. Außerdem wird es als sinnvoll erachtet, ein Trainingsprogramm durch erfahrene Chirurgen in den Kliniken zu etablieren, um die laparoskopische Leberchirurgie zukünftig flächendeckend einsetzen zu können und um die lange Lernkurve der jungen Chirurgen bestmöglich zu unterstützen (124). Denn durch die Assistenz von erfahrenen Chirurgen kann die Lernkurve signifikant reduziert werden und ermöglicht so die Ausweitung dieser Disziplin (123).

1.3.5 Perioperatives Prozedere

Bei Verdacht auf eine Raumforderung ist eine gezielte Diagnostik und ein klarer, möglichst evidenzbasierter Therapieplan notwendig. Für diesen Entscheidungsprozess gibt es nationale und internationale Leitlinien, mit Algorithmen, die zu Rate gezogen werden sollten (37, 55, 125).

Neben der Anamnese, der klinischen Untersuchung und dem Labor ist vor allem die präoperative bildgebende Diagnostik essenziell. Als orientierende und zur Früherkennung genutzten bildgebenden Diagnostik wird vor allem die Sonografie genutzt, die schnell, kostengünstig und allorts verfügbar ist und schon eine erste Differenzierung der Raumforderung ermöglicht (37, 126). Zudem kann ein Eindruck von der Beschaffenheit der Gesamtleber gewonnen werden, wie zum Beispiel ein knotig zirrhotischer Umbau.

Die CT Untersuchung lässt neben dem topografischen Nachweis mit Hilfe von Kontrastmitteln auch Rückschlüsse auf die Tumorgenese zu. Laut Leitlinie *Diagnostik und Therapie des HCC* (wird aktuell überarbeitet) ist eine typische arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels bei Hochrisikopatienten ein ausreichend sicherer Nachweis für ein HCC (37). Das MRT ist in den letzten Jahren durch die Entwicklung und den Einsatz moderner Kontrastmittel zu einer sogar besseren und strahlenfreien Alternative in der Diagnostik von Leberaumforderungen geworden (5, 17, 127). Häufig werden sie zur Maximierung der Sensitivität und Spezifität kombiniert. Für die intrahepatische Ausbreitungsdiagnostik beim HCC sollte vorzugsweise ein Kontrastmittel MRT eingesetzt werden (37). Zur Metastasensuche, dem sogenannten Staging, gehört mindestens ein CT-Thorax zum üblichen Prozedere.

Laborchemisch spiegeln sich die Leberfunktionen zum Beispiel in Form von Gerinnungsparametern wider. Tumormarker sollten in der Primärdiagnostik auf Grund

der geringen Spezifität nicht bestimmt werden, sie geben jedoch im weiteren Verlauf Hinweise auf Rezidive (5). Ebenfalls wichtig ist die laborchemische Virusdiagnostik bei Tumorerkrankungen der Leber, da auf dem Boden von Virushepatitiden das Risiko für Malignome deutlich erhöht ist (5, 29).

Konvergent in allen Leitlinien sollen Patienten mit einem HCC oder CRLM einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden (37, 55). Alle Befunde werden in der interdisziplinären Tumorkonferenz mit Experten aller behandelnden Disziplinen diskutiert. Es wird eine Empfehlung für die perioperative Betreuung ausgesprochen, bei der der Patientenwunsch eine entscheidende Rolle spielt. Inhalt der Tumorkonferenz ist es die technische Resektabilität, das heißt die Möglichkeit der R0 Resektion zu prüfen. Zusätzlich wird die funktionelle Resektabilität eingeschätzt, welche die Funktionsreserve der Leber unter Berücksichtigung der Vorerkrankungen und vorangegangenen Chemotherapien abbildet. Außerdem wird die onkologische Resektabilität diskutiert, welche sowohl einen Überlebensvorteil, als auch die Zunahme der Lebensqualität bringen soll (75).

Nach erfolgter Therapie wird abschließend erneut über die weiterführende Behandlung konferiert und eine Empfehlung für die Nachsorge des Patienten ausgesprochen. Fest definierte Nachbeobachtungsintervalle gibt es nicht (44).

Folgende Behandlungsempfehlungen zur Leberresektion liegen zurzeit für das HCC und die CRLM vor:

Laut dem Leitlinienprogramm Onkologie für die Diagnostik und Therapie des HCC liegt für die Empfehlung zur Resektion eines potentiell resektablen Tumors bei Patienten ohne Leberzirrhose ein Evidenzgrad A vor (37). Bei einer Child A oder Child B Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und nur geringer oder mäßiggradiger portaler Hypertension sollte bei bis zu 3 HCC-Läsionen unter 3 cm eine Radiofrequenzablation oder eine Resektion durchgeführt werden. Tumore über 5 cm und geeigneter Lokalisation sollen ebenfalls einer Resektion unterzogen werden (37). Häufig stellen diese Empfehlungen den Good Clinical Practice dar und sind nicht mit ausreichender Evidenz belegt (37). Bezüglich des operativen Zugangsweges wird hier keine Aussage gemacht.

In der EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guideline: *Management of hepatocellular carcinoma* hingegen wird empfohlen, dass in entsprechend geschulten Zentren bei anterolateral und oberflächlich gelegenen Tumoren die Leberresektion laparoskopisch bzw. minimalinvasiv durchgeführt werden soll (44).

Zusammengefasst sollte die Indikation zur Resektion eines HCC auf der Grundlage einer multiparametrischen Bewertung erfolgen. Diese beinhaltet Aspekte wie die Leberfunktion, die portale Hypertension, das Ausmaß der Hepatektomie, das zu erwartete Volumen des zukünftigen Leberrests, den Leistungsstatus und die Komorbiditäten des Patienten (44).

Laut der S3 Leitlinie für das colorektale Karzinom aus dem Leitlinienprogramm Onkologie sollte die Resektion von resektablen Lebermetastasen innerhalb von 6-8 Wochen nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie erfolgen. Eine Aussage über einen zu priorisierenden operativen Zugangsweg wurde nicht getroffen. Lokalablative Verfahren sollen bei nicht resektablen Metastasen oder Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand im Rahmen von Studien durchgeführt werden (55).

Die Dignität eines Lebertumors ist präoperativ nicht immer leicht zu diagnostizieren. Wenn jedoch Beschwerden auftreten, eine Größenprogredienz zu verzeichnen ist oder Zweifel bestehen, ist die Resektion einer benignen Raumforderung ein sicheres und zuverlässiges Verfahren. Es kommt zu einer signifikanten Verbesserung der postoperativen Lebensqualität, sodass hier die Indikation zu einer Leberresektion großzügig gestellt werden kann (128). Zur Entscheidungsfindung wird die Leitlinie für benigne Lebertumore der EASL und die Leitlinie der American College of Gastroenterology herangezogen (129, 130).

1.4 Hypothesen / Ziele der Arbeit

Nach Einführung eines strukturierten minimalinvasiven, Hepatobiliären Programms an der Chirurgischen Klinik (CCM | CVK) der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Jahre 2014 stiegen die Fallzahlen der Patienten mit einem HCC oder CRLM die laparoskopisch leberreseziert wurden, stetig (60). Die beschriebene Disziplin ist noch jung und in steter Entwicklung, so dass es wenig valide Daten gibt. Eine begleitende Auswertung der Zentrumsdaten ist beim Aufbau eines solchen Programms jedoch von großer Relevanz, insbesondere im Hinblick auf Qualitätskriterien.

Ich analysiere in dieser Arbeit die Ergebnisse nach laparoskopischer Majorresektion bei den beiden zahlenmäßig führenden Entitäten, CRLM und HCC. Diese Auswertung ermöglicht die Evaluation des operativen Vorgehens bei zwei Erkrankungen mit steigender Inzidenz (29). Zudem lässt sich herausfinden, ob laparoskopisch durchgeführte Hemihepatektomien in unserem Zentrum einen Vorteil gegenüber der konventionellen offenen Hemihepatektomie haben. Daraus ergeben sich folgende Aussagen (Alternativhypothesen) die es zu bekräftigen gilt:

1. Die Operationszeit bei einer laparoskopischen Hemihepatektomie ist länger im Vergleich zur offenen Hemihepatektomie.
2. Das onkologische Outcome (R0 vs. R1) bei einer laparoskopischen Hemihepatektomie hat einen Vorteil gegenüber dem der offenen Hemihepatektomie.
3. Die Intensivstationsaufenthaltsdauer bei laparoskopischer Hemihepatektomie im Vergleich zur offenen Hemihepatektomie ist kürzer.
4. Die Krankenhausaufenthaltsdauer bei laparoskopischer Hemihepatektomie im Vergleich zur offenen Hemihepatektomie ist kürzer.
5. Die Major-Komplikationsrate bei laparoskopischer Hemihepatektomie im Vergleich zur offenen Hemihepatektomie ist geringer.
6. Die 90-Tage-Mortalität bei laparoskopischer Hemihepatektomie im Vergleich zur offenen Hemihepatektomie ist geringer.

2 Methoden

Im Folgenden werden zum einen das allgemeine Vorgehen, die Datenerhebung, sowie Definitionen und Annahmen, die für den Weg der Erkenntnisgewinnung von Bedeutung sind, dargelegt. Zum anderen wird die Durchführung der statistischen Analyse vorgestellt.

2.1 Ethik

Die hier gesammelten und ausgewerteten klinischen Patientendaten sind laut der Zustimmung der Ethikkommission zulässig und verstoßen nicht gegen die allgemeinen Konventionen der Ethik. Dies ist durch den Ethikantrag (EA2/006/16) bestätigt und liegt bereits vor. Alle Maßnahmen fanden unter Berücksichtigung der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis statt.

2.2 Studiendesign und Einschlusskriterien

Erfasst wurden alle Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 bis Januar 2018 in der Chirurgischen Klinik (CCM | CVK) der Charité – Universitätsmedizin Berlin eine Hemihepatektomie oder einer erweiterte Hemihepatektomie laparoskopisch oder konventionell offen chirurgisch erhalten haben. Voraussetzung war die Diagnose eines HCC oder CRLM. Patienten mit fibrolamellären HCC wurden nicht berücksichtigt. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation (OP) unter 18 Jahre alt waren, wurden ausgeschlossen. Bei den offenchirurgischen Hemihepatektomien wurden die vor dem 01.01.2014 berücksichtigt, um den Selektionsbias neben dem angewandten Matching weiter zu reduzieren. Die Nachbeobachtungszeit dauerte 90 Tage nach erfolgter OP.

2.3 Datenerhebung, Dokumentation und Darstellung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv durch die Sichtung der elektronischen Patientenakte im SAP, einem computergestützten Krankenhausinformationssystem. Zusätzlich wurde auf Daten aus dem Dokumentationsprogramm COPRA System zugegriffen. Die Suche nach geeigneten Studienteilnehmern erfolgte über eine systematische Suche im SAP und orientierte sich im ersten Schritt an dem OPS Code, einem Code, der Prozeduren und Operationen zur Dokumentation im stationären Bereich verschlüsselt. Der Suchlauf wurde mit folgenden OPS Schlüssel durchgeführt: 5-502.1 (Hemihepatektomie links) und 5-502.2 (Hemihepatektomie rechts). Anschließend wurden

die Patienten auf ihre Diagnosen und Operationstechnik hin selektiert und in die entsprechenden Gruppen eingeteilt. Dieser Schritt wurde ebenfalls durch einen Suchdurchlauf in SAP unterstützt. Es wurde hierbei nach den ICD-Code C22.0 für das HCC und C78.7 für sekundäre bösartige Neubildung der Leber gesucht. Um die Möglichkeit zu vermeiden, dass eventuell falsch codierte Patienten bei den Suchläufen nicht gefunden werden, wurde der Operationsplan zusätzlich abgeglichen.

Es fand eine systematische Suche in den oben aufgeführten Computerprogrammen nach den für die Studie relevanten und verfügbaren Parametern statt.

Folgende Dokumente wurden herangezogen:

- Operationsprotokolle: Operationsbericht und Operationspflegedokumentation
- Anästhesieprotokolle: Prämedikation, Narkose und Anästhesiepflege
- Befunde der Pathologie, Radiologie und anderen Disziplinen
- Protokolle der Tumorkonferenzen
- Verlegungs- und Entlassungsbriefe
- Klinisches Tumorregister: GTDS (Gießener Tumordokumentationssystem)

Die Sammlung und Dokumentation dieser Daten erfolgten im Computerprogramm Microsoft Excel (Version OFFICE 365) in tabellarischer Form.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse in Form von Diagrammen und Abbildungen wurden mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 25, Microsoft Excel (Version OFFICE 365) oder Microsoft Word (Version OFFICE 365) erstellt.

Die Darstellungen der Anatomie und Resektionsformen wurden selbstständig gezeichnet und anschließend mit Adobe Photoshop (Version CS6) bearbeitet. Für die laparoskopischen Zugangswege wurde ein selbst angefertigtes Foto benutzt und ebenfalls mit Adobe Photoshop (Version CS6) bearbeitet.

Die Niederschrift der gesamten Arbeit wurde in Microsoft Word (Version OFFICE 365) durchgeführt. Das Literaturverzeichnis wurde mit EndNote (Version X8.2) erstellt.

2.4 Literaturrecherche

Der Einstieg in das Thema erfolgte über eine orientierende Literaturrecherche im Internet über die Onlineplattform PubMed.gov. Zusätzlich wurden themenrelevante Fachbücher über die Online Bibliothek der Charité – Universitätsmedizin Berlin abgerufen. Beide Plattformen stellen die Grundlage für die Referenzen der Arbeit dar und dienen außerdem der Einordnung der vorliegenden Arbeit im Kontext der aktuellen Wissenschaft.

Für die epidemiologischen Daten in Deutschland wurde das Krebsregister des Robert-Koch-Institut zu Rate gezogen.

Folgende zentrale Suchbegriffe wurden neben vielen weiteren in unterschiedlichen AND Kombinationen genutzt. Zusätzlich wurde die Suche durch den Gebrauch von MeSH Terms ergänzt.

Colorectal liver metastases, Hepatocellular carcinoma, Laparoscopic liver resection, Open liver resection, Propensity score matched analysis, Liver, Limax, Laparoscopy methods/mortality, Prognosis, Survival Analysis, Disease-Free Survival, Treatment Outcome, Epidemiology.

2.5 Patientengruppen

Um die zwei chirurgischen Techniken hinsichtlich ihres Therapieeffekts zu vergleichen, wurden zwei Patientengruppen entsprechend der Operationstechnik mit den häufigsten malignen Indikationen gebildet. Der Unterschied in der Gruppengröße beruht auf dem noch neuwertigen laparoskopischen Verfahren, welches erst einige Jahre durchgeführt wird.

- **OLR:** Open Liver Resection: Patienten mit CRLM oder HCC, die offen chirurgisch eine Hemihepatektomie erhalten haben
- **LLR:** Laparoscopic Liver Resection: Patienten mit CRLM oder HCC, die laparoskopisch eine Hemihepatektomie erhalten haben

Durch die Nutzung des Propensity Score wurden die beiden Gruppen zusätzlich gematched. Daraus ergeben sich folgende Untergruppen:

- **Matched-OLR**
- **Matched-LLR**

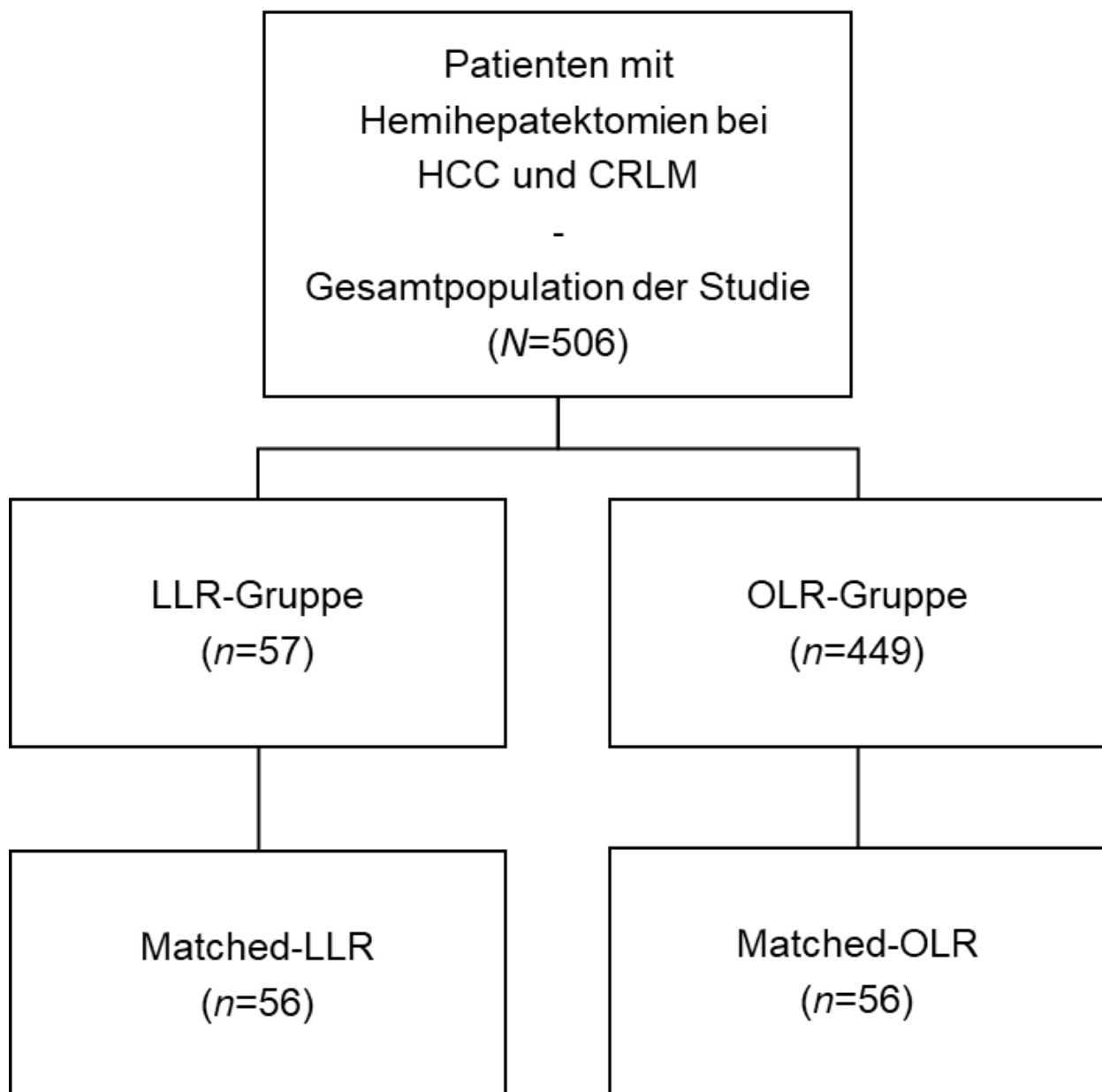


Abbildung 5: Flow Chart – Darstellung Studiengruppen

2.6 Patientendaten und Definitionen

In diesem Abschnitt erfolgt die Darstellung und Definition der peripoerativen Patientendaten, die für jeden Patienten akquiriert wurden:

Präoperative Daten:

Zu den präoperativen Daten zählen der pseudonymisierte Name, der Geburtstag, das Geschlecht (männlich vs. weiblich), sowie das Alter zum Zeitpunkt der OP in Jahren. Das Alter wurde für die Analyse zusätzlich kategorisiert. Patienten über 75 Jahre zum Zeitpunkt der OP bildeten die erste Gruppe, dementsprechend bildeten Patienten die jünger als 75 Jahre alt waren die zweite Gruppe.

Die Körpergröße wurde in cm und das Gewicht in kg erfasst. Der BMI wurde aus den erfassten Körpermaßen errechnet und in kg/m² mit einer Nachkommastelle dargestellt. Der BMI wurde zusätzlich in die durch die WHO festgelegten Kategorien, Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht, sowie Adipositas Grad 1-3 zusammengefasst (131).

Tabelle 3: BMI-Klassifikation *in Anlehnung an WHO-Klassifikation*(131)

Kategorie	BMI in kg/m ²
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Präadipositas	25-29,9
Adipositas Grad I	30-34,9
Adipositas Grad II	35-39,9
Adipositas Grad III	>40

Das allgemeine präoperative Operationsrisiko wurde anhand des ASA Score eingeschätzt (132, 133). Der ASA-Score bildet den Gesundheitszustand des Patienten zum Zeitpunkt der OP ab und teilt Patienten nach dem Schweregrad dessen Systemerkrankungen in 6 Grade ein. Für die statistische Analyse wurde ASA 1 und ASA 2 zusammengefasst und mit ASA 3 und ASA 4 verglichen. Ein ASA Score größer 3 ist ein Prädiktor für die 90-Tages-Mortalität nach elektiver Leberresektion bei malignen Erkrankungen (134).

Tabelle 4: ASA Score in Anlehnung an Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (132)

ASA Score	Patientencharakteristika
ASA 1	Gesunder Patient
ASA 2	Leichte systemische Erkrankung
ASA 3	Gemäßigte Systemerkrankung
ASA 4	Schwere Systemerkrankung
ASA 5	Todkranker Patient
ASA 6	Hirntoter Patient

Dokumentiert wurde ebenfalls der präoperative LiMAX als funktionelle Diagnostik zur Planung größerer Resektionen. Dieser dynamische Funktionstest ermöglicht das Abschätzen der Leberfunktion durch die Verstoffwechslung von ^{13}C -Methacetin durch das leberspezifische Cytochrom-P450-1A2-System. Gemessen wird der steigende Kohlenstoffdioxidgehalt in der Ausatemluft. Daraus resultierend lässt sich das resezierbare Lebervolumen abschätzen, um das postoperative Ergebnis zu verbessern (45, 135). Ebenfalls kann bei CRLM die Leberschädigung durch vorausgegangene Chemotherapien abgeschätzt werden und so das optimale Timing für eine OP gefunden werden (46).

Überdies wurden abdominelle Voroperationen (ja vs. nein) und die Indikation zur OP (HCC vs. CRLM) erfasst. Ergänzend wurden klinische Diagnosen im Freitext dokumentiert, sowie der Diabetesstatus (ja vs. nein), Alkoholgenuss (ja vs. nein) und das Rauchen (ja vs. nein).

Intraoperative Daten:

Zu den intraoperativen Patientendaten gehören die Operationszeit, die als Schnitt-Naht-Zeit definiert und in Minuten festgehalten wurde, sowie die Rate einer Konversion. Eine Konversion ist definiert als das Ändern des operativen Zugangsweges während der Operation auf Grund von Umständen, die das laparoskopische Verfahren nicht mehr zulassen. Gründe für eine intraoperative Konversion, erfolgt meistens auf Grund von Blutungen oder komplizierten biliären Rekonstruktionen (7). Nguyen et al. beschreibt, dass bei 4,1% (n=116) der Patienten eine Konversion erfolgte. Als häufigster Grund wurde bei 40 Patienten eine Blutung angeführt (2).

Ebenfalls dokumentiert wurde die Art der Resektion in Form von Hemihepatektomie rechts (ja vs. nein).

Postoperative Daten:

Zu den postoperativ erfassten Patientendaten gehören der Intensivstationsaufenthalt und die Krankenhausverweildauer in Tagen. Die Krankenhausverweildauer wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Tag der Aufnahme bis zum Tag der Entlassung.

Der Grad der Fibrose/Steatose/Zirrhose im gesunden Lebergewebe nach Desmet in den resezierten Tumorpräparaten wurde durch die histopathologische Aufarbeitung bestimmt und erfasst (136). Zusätzlich wurde die Tumorfreiheit der Resektionsfläche (R0 vs. R1) durch den Pathologen beurteilt und dokumentiert. Definitionsgemäß wurde *in sano* reseziert mit R0 abgekürzt und die mikroskopische Infiltration des Tumors in die Absetzungsebene R1 bezeichnet. Der Abstand zur Resektionsebene gilt als prognostischer Faktor (137).

Tabelle 5: Fibrose-Grad Quelle: in Anlehnung an Klassifikation nach Desmet (136, 138)

Score	Beschreibung	Histologie
0	keine Fibrose	keine Faservermehrung
1	geringgradige Fibrose	Faservermehrung portal, keine Septen
2	mittelgradige Fibrose	portoportale Septen, Architektur erhalten
3	hochgradige Fibrose	bindegewebige Septen mit Architekturstörung
4	Zirrhose	wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Umbau

Tabelle 6: Steatose-Grad Quelle: in Anlehnung an (136)

Grad	Beschreibung	Histologie
1	Milde Fettleber	< 1/3 Fetteinlagerung in Leberzellen
2	Mäßige Fettleber	< 2/3 Fetteinlagerung in Leberzellen
3	Schwere Fettleber	> 2/3 Fetteinlagerung in Leberzellen

Der Pathologe fasst die Begutachtung des Gewebes zusammen und dokumentiert die durch Leitlinien geforderte TNM-Klassifizierung (37, 55). Anhand dieser Klassifikation werden das Tumorstadium und die Tumorausbreitung dargestellt, die Rückschlüsse auf die Prognose zulässt (137).

Der erfasste Grad der Komplikation innerhalb von 90 Tagen nach OP wird durch die Klassifikation nach Clavien-Dindo, siehe Tabelle 7 (Seite 40) beschrieben und erfasst (139, 140). Komplikationen, die nach dieser Klassifikation größer zwei eingeteilt werden, werden als Major-Komplikation bezeichnet und so dokumentiert (Clavien-Dindo ≥ 3 ; ja vs. nein). Zu den allgemeinen postoperativen Komplikationen

zählen Blutungen, Wundinfektionen, Pneumonien, Pleuraergüsse, Infektionen und thromboembolische Ereignisse (141). Als spezifische Komplikation nach Leberresektionen gelten Darmverletzungen durch Trokare, Abszesse im Operationsfeld und Galleleckagen. Galleleckagen treten relativ selten auf, müssen aber häufig durch interventionelle Verfahren oder Reoperationen behandelt werden (142). Bei ausgedehnten Operationen mit großen Resektatvolumina oder stark vorgeschädigter Leber ist das Leberversagen eine gefürchtete Komplikation. Es wird postuliert, dass ein präoperativ erhöhter Bilirubinspiegel und der intraoperative Transfusionsbedarf mit einem höheren Risiko für ein Leberversagen nach Leberresektion assoziiert sind (143).

Die Mortalität innerhalb von 90 Tagen nach OP (ja vs. nein) wurde bestimmt und dokumentiert.

Tabelle 7: postoperative Komplikationen in Anlehnung an Tabelle aus SAP; Klassifikation nach Clavien-Dindo (139)

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, radiologischer, endoskopischer Intervention. Erlaubte Medikamente wie: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte; Physiotherapie, einschließlich Wundinfektionen, die am Krankenbett eröffnet werden
II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten, sowie die Gabe von Erythrozytenkonzentraten
III	Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention III a: in Lokalanästhesie III b: in Allgemeinnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikation die eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht IV a: Versagen eines Organsystems (inklusive Dialyse) IV b: Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

2.7 Statistik und Propensity Score Matching

Die Datenauswertung fand mit Hilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 25 statt. Der Propensity Score (PS) wurde mit dem Programm R 3.5.1 berechnet.

Zuvor wurden die Daten bereinigt und aus Microsoft Excel pseudonymisiert importiert. Nicht vollständige Datensätze wurden bei massiven Lücken ausgeschlossen.

Bei dem festgelegtem Signifikanzniveau wird angenommen, dass ein p -Wert $\leq .05$ statistisch signifikant ist. Die Nullhypothese wird verworfen und die Alternativhypothese angenommen.

Alle Analysen wurden entsprechend der oben beschriebenen Gruppen wie folgt durchgeführt:

- **OLR vs. LLR**
- **Matched-OLR vs. Matched-LLR**

Im ersten Schritt wurde für die einzelnen Gruppen vor dem Match die deskriptive Statistik durchgeführt. Diese dient der Beschreibung des Datensatzes und stellt Häufigkeiten und Verteilungsparameter dar. Für kategoriale/dichotome Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für metrische Variablen wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, der überprüft, ob die Gesamtheit der Stichproben normalverteilt ist. Die Normalverteilung entspricht der Gaußschen Verteilungskurve und ist in der Regel symmetrisch um den Nullpunkt verteilt. Die Normalverteilung ist zum Teil Voraussetzung für weitere statistische Tests. Zur Analyse der normalverteilten Variablen wurde anschließend der t -Test durchgeführt. Zur Analyse der nicht normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Ergebnisse der kategorialen Variablen wurden durch absolute und prozentuale Häufigkeiten dargestellt. Die Ergebnisse der metrischen Variablen wurden durch Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt.

Da zwei chirurgische Techniken retrospektiv in Bezug auf ihr Outcome verglichen werden sollten, wurde zusätzlich mit Hilfe eines PS eine Propensity Score Matching (PSM) Analyse durchgeführt. Man vergleicht dabei das Therapieverfahren unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika, was zur Folge hat, dass man die Unterschiede der zu vergleichenden Gruppen bei der Auswertung berücksichtigt (145). Der PS ist zu Beginn unbekannt und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die zu prüfende Therapie erhält (146). Dieser wird mit Hilfe des PS-Modell durch logistische Regression geschätzt. Die Therapie wird als abhängige Variable und diverse Patientencharakteristika bei Therapiebeginn als unabhängige Variablen definiert. Die unabhängigen Variablen wurden so ausgewählt, dass sie theoretisch eher den Therapieerfolg beeinflussen, anstatt Einfluss auf die Therapiezuweisung zu haben. Wichtig

hierbei ist, dass nur bekannte Faktoren berücksichtigt werden können, Unbekanntes findet keine Berücksichtigung und ist randomisierten Studien vorbehalten (147).

Folgende unabhängige Variablen wurden für den PS genutzt: Alter zum Zeitpunkt der OP, Geschlecht, BMI, ASA Score und die Seite der Leberresektion. Für jeden Patient wird ein individueller PS berechnet. Bei dem anschließendem PSM wird jedem LLR-Patienten ein OLR-Patient mit gleichem oder ähnlichen PS zugeteilt. Bei der vorliegenden Arbeit wurde die Analyse nach dem Prinzip 1:1 Nearest Neighbour Matching ohne Replacement durchgeführt. Als Zuteilungsgrenze wurde ein maximal möglicher Unterschied von 0.1 im PS festgelegt, um sicher zu stellen, dass alle einen möglichst ähnlichen Partner zugeteilt bekommen. Patienten, für die kein ähnlicher Partner gefunden wurde, wurden ausgeschlossen.

Ziel der PS-Analyse ist es, dass der Selektionsbias minimiert wird, oder anders ausgedrückt die Auswahlverzerrung berücksichtigt wird. Nach dem Matching wurde erneut eine deskriptive Analyse durchgeführt. Für binär kategorielle verbundene Variablen wurde der McNemar Test angewandt. Für metrische verbundene Variablen, die normalverteilt waren, wurde der verbundene *t*-Test durchgeführt. Für metrische Variablen, die nicht normalverteilt waren, wurde der Wilcoxon-Signed-Rank Test angewandt.

Als Outcome-Parameter wurden Operationszeit, Resektionsfläche, Intensivstationsaufenthalt, Krankenhausverweildauer, die Komplikationsrate und die 90-Tage-Mortalität festgelegt.

3 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse der statistischen Analyse der vorliegenden Arbeit aufgeführt. Die Angaben der *p*-Werte, die nicht zu den sechs Hypothesen nach dem Match gehören, erfolgen nur deskriptiv und haben keinen konfirmatorischen Charakter.

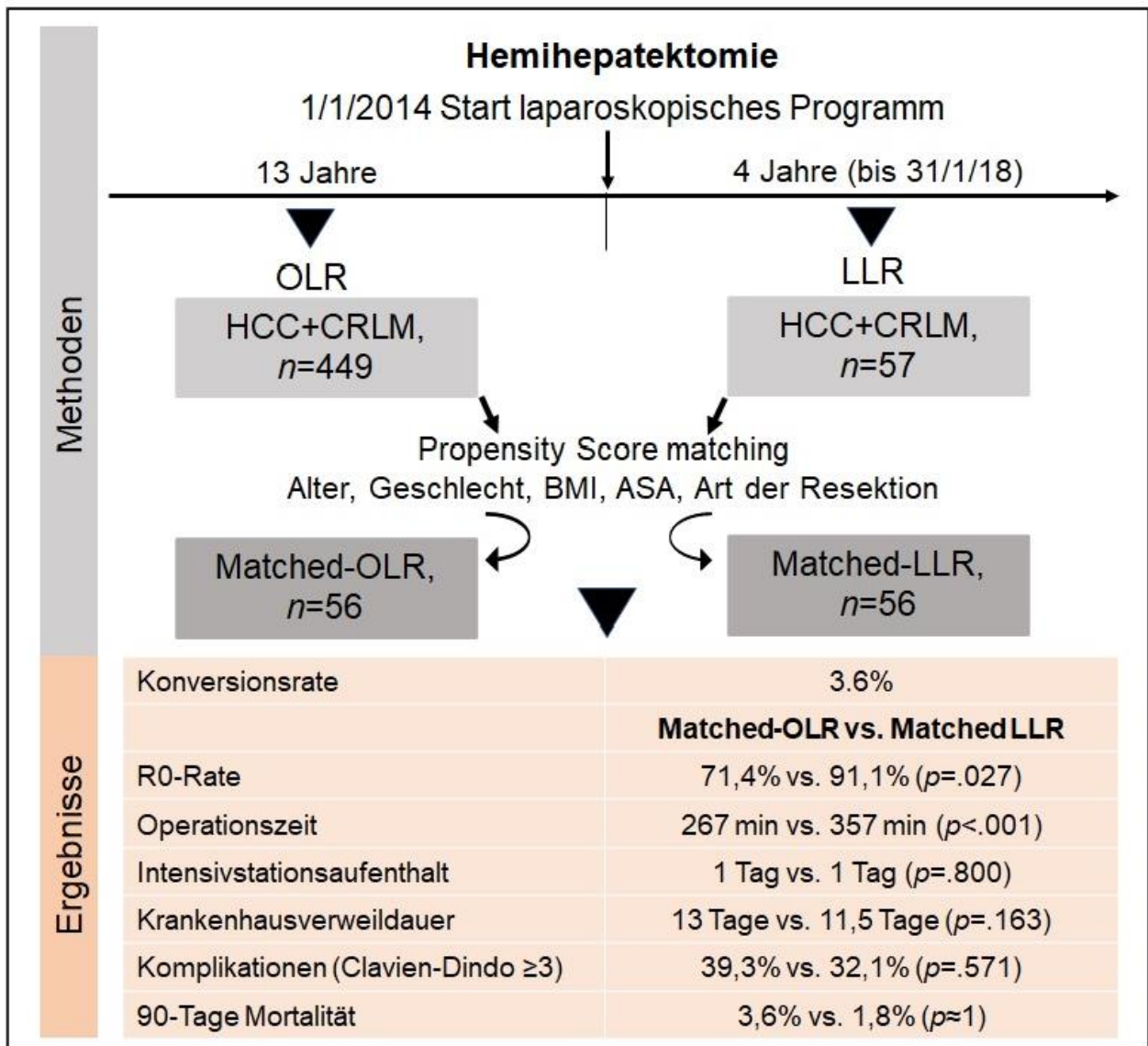


Abbildung 6: Grafische Zusammenfassung der Dissertation

3.1 Ergebnisse vor dem Propensity Score Matching

3.1.1 Patientenkollektiv und Geschlechterverteilung

Die Gesamtkohorte (N) der Studie umfasste 506 Patienten. In die Gruppe der OLR wurden insgesamt 449 Patienten (88,7%) und in die Gruppe der LLR insgesamt 57 Patienten (11,3%) eingeschlossen. Der Anteil an männlichen Probanden in der OLR-Gruppe betrug 77,2 % ($n=44$) ($p=.154$) im Vergleich zu 67,9 % ($n=305$) in der LLR-Gruppe.

Tabelle 8: Geschlechterverteilung vor PSM

	Geschlecht		
	Weiblich	Männlich	Gesamt
OLR	144 (32,1%)	305 (67,9%)	449 (100,0%)
LLR	13 (22,8%)	44 (77,2%)	57 (100,0%)

Innerhalb der Gruppe der laparoskopisch operierten Patienten war der Anteil an Patienten mit einem HCC 28,07% ($n=16$) im Vergleich zu 71,93% ($n=41$), die CRLM als Grunderkrankung hatten. Patienten, die konventionell offenchirurgisch operiert wurden, hatten zu 27,17% ($n=122$) ein HCC und zu 72,82% ($n=327$) CRLM. Dieser Sachverhalt wird in der Abbildung 7 dargestellt.

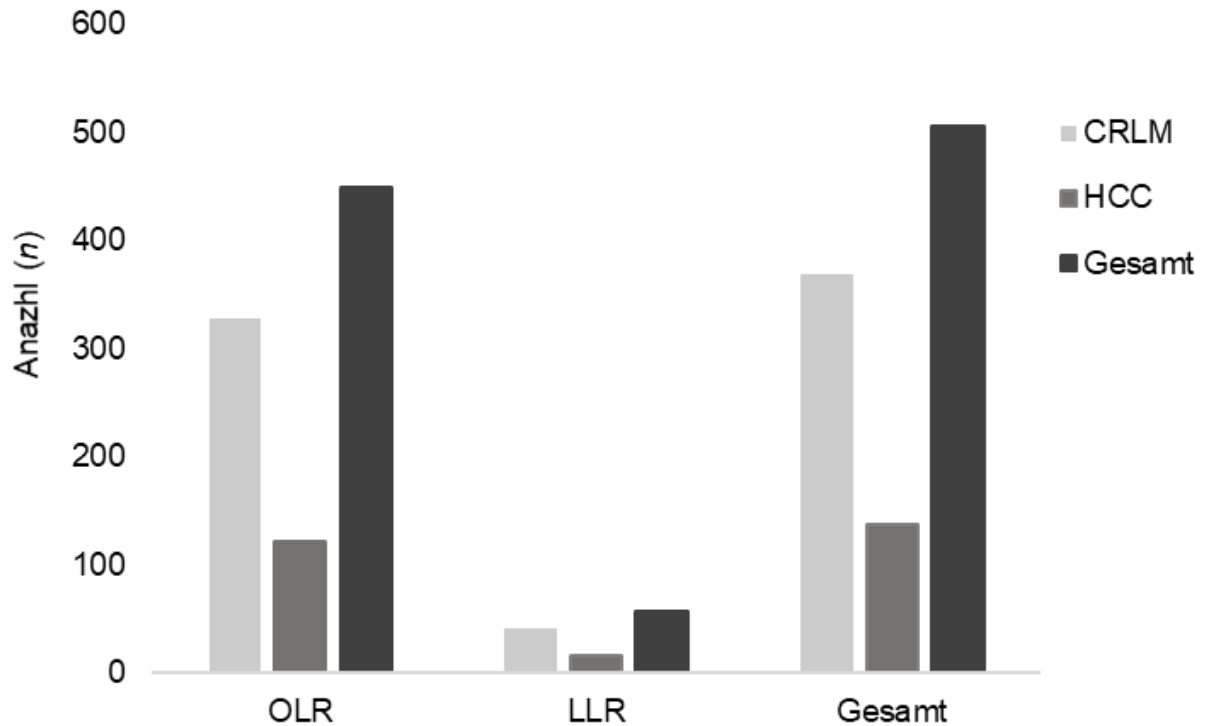


Abbildung 7: Säulendiagramm – Verteilung der Entitäten vor PSM

3.1.2 Altersverteilung

Das Alter zum Zeitpunkt der OP lag in der OLR-Gruppe im Median bei 65 Jahren und einer Streuung zwischen 24 und 87 Jahren. Im Vergleich dazu lag der Median in der laparoskopisch operierten Gruppe bei 64 Jahren und die Range bei 29 bis 83 Jahren. Der p -Wert für das mediane Alter liegt bei $p=.658$ und wird in der Abbildung 8 in einem Boxplot dargestellt.

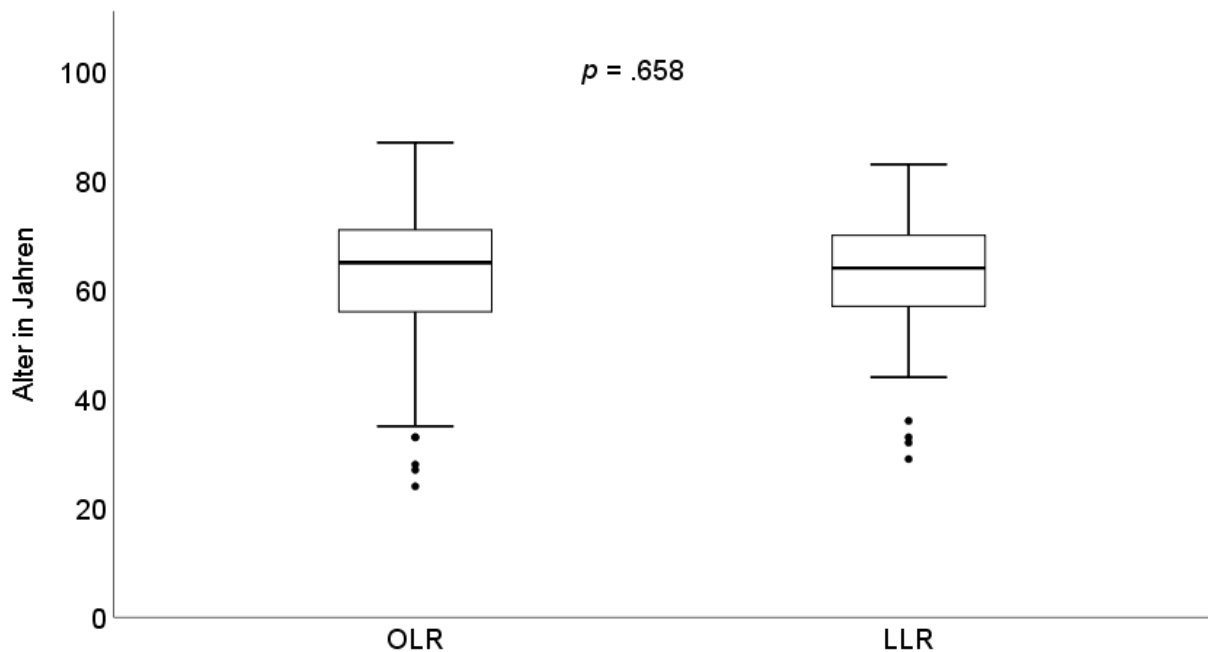


Abbildung 8: Boxplot – Altersverteilung zum Zeitpunkt der OP vor PSM

Zusätzlich wurde das Alter zum Zeitpunkt der OP in einer Kategorie über beziehungsweise unter 75 Jahren in Tabelle 9 dargestellt. Die Gruppe der über 75 Jahre alten Probanden soll die Verteilung von geriatrischen Patienten in der vorliegenden Arbeit abbilden. In der laparoskopischen Gruppe lag der Anteil an Patienten über 75 Jahren bei 14% ($n=8$) im Vergleich zu 12,5% ($n=56$) in der Gruppe der offen hemihepatektomierten Patienten. In der Gesamtkohorte lag der Anteil an Patienten über 75 Jahren bei 12,6% ($n=64$).

Tabelle 9: Alter in Jahren in Kategorien vor PSM

	Alter über 75 Jahre		
	Ja	Nein	Gesamt
OLR	56 (12,5%)	393 (87,5%)	449 (100,0%)
LLR	8 (14,0%)	49 (86,0%)	57 (100,0%)
Gesamt	64 (12,6%)	442 (87,4%)	506 (100,0%)

3.1.3 ASA-Score

Der ASA-Score wurde für die Analyse in zwei Kategorien eingeteilt. Die erste Kategorie enthielt Probanden, die einen ASA-Score von 1 oder 2 hatten. Probanden, die einen ASA-Score von 3 oder 4 hatten, bildeten die zweite Kategorie. Der Anteil an Patienten, die keine oder nur leichte Allgemeinerkrankungen (ASA 1 und ASA 2) hatten, lag in der Gesamtkohorte bei 51,1% ($n=258$). Schwere Allgemeinerkrankungen (ASA 3 und ASA 4) lagen zu 48,9% ($n=247$) vor. In der laparoskopischen Gruppe hatten 31 Patienten (55,4%) einen ASA 1 oder ASA 2 und 25 Patienten (44,6%) einen ASA 3 oder ASA 4. Bei den konventionell offen operierten Patienten hatten 50,6% ($n=227$) keine oder nur leichte Systemerkrankungen (ASA 1 und ASA 2) und 49,4% ($n=222$) hatten schwere relevante Systemerkrankungen (ASA 3 und ASA 3). Der p -Wert liegt bei $p=.498$. Auf Grund von fehlenden Daten lag hier der Ausgangswert bei $N=505$ Patienten.

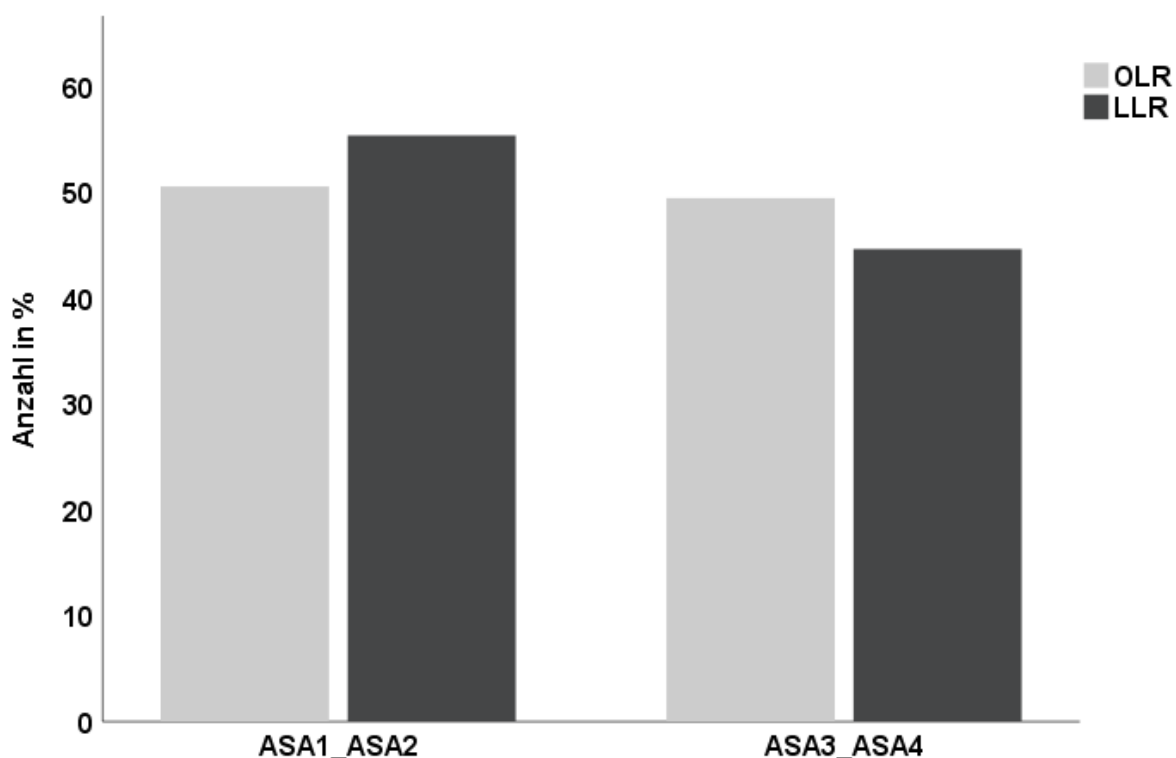


Abbildung 9: Balkendiagramm – ASA-Score vor PSM

Als Subanalyse wurde der ASA-Score in Bezug auf die Grunderkrankung ermittelt. Patienten mit einem HCC hatten zu 40,9% ($n=56$) einen ASA-Score von 1 oder 2 und zu 59,1% ($n=81$) einen höheren ASA-Score. Im Vergleich dazu lag der Anteil bei Patienten mit CRLM und einem ASA 1 oder ASA 2 bei 54,9% ($n=202$). Patienten mit

relevanten Systemerkrankungen (ASA 3 oder ASA 4) waren in der CRLM-Gruppe zu 45,1% ($n=166$) vertreten.

3.1.4 Body-Mass-Index

Wie in Abbildung 10 dargestellt, lag der BMI in der Gruppe der laparoskopisch operierten im Median bei 26,1 kg/m² (17,3 kg/m²-41,2 kg/m²) und in der OLR-Gruppe bei 25,5 kg/m² (17,0 kg/m²-41,0 kg/m²) ($p=.154$). Für die bessere Übersicht wurde die Skalierung der Abbildung geändert und beginnt demnach erst bei einem BMI von 10 kg/m². Nachfolgend wurde die Verteilung des BMI anhand der WHO Klassifikation bestimmt und verglichen. In der Gesamtkohorte hatten 36,6% ($n=176$) ein Normalgewicht und 61,4% ($n=296$) Übergewicht. Bei den Übergewichtigen hatten 43,2% ($n=208$) Präadipositas, 13,5% ($n=65$) Adipositas Grad I, 3,5% ($n=17$) Adipositas Grad II und 1,2% ($n=6$) Adipositas Grad III.

Beim Vergleich der Gruppen in Bezug auf die Operationstechnik fiel eine ähnliche BMI-Verteilung auf. In der laparoskopischen Gruppe lag der Anteil an Normalgewichtigen bei 43,9% ($n=25$) im Vergleich zur OLR-Gruppe bei 43,2% ($n=183$).

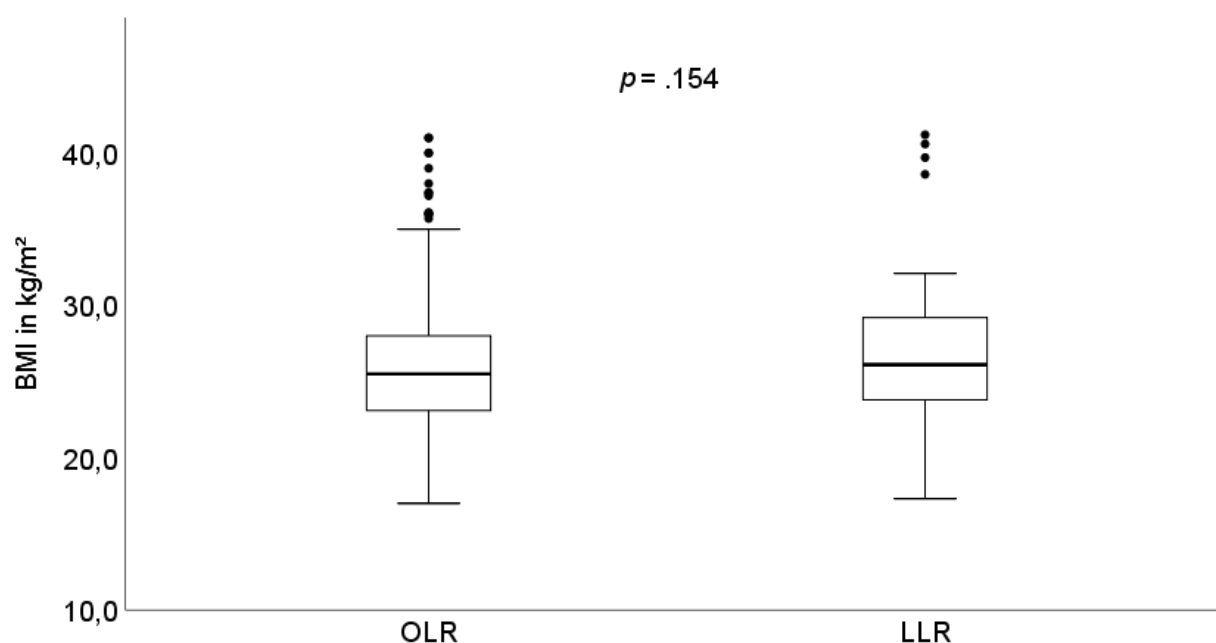


Abbildung 10: Boxplot – Verteilung BMI zum Zeitpunkt der OP vor PSM

Patienten mit Präadipositas waren in der LLR-Gruppe mit 14,0% ($n=8$) und zu 13,4% ($n=57$) in der OLR-Gruppe vertreten. Lediglich bei der Menge an

Untergewichtigen und Menschen mit Adipositas Grad III waren in LLR-Gruppe minimal mehr Patienten zu verzeichnen (LLR: Untergewicht/Adipositas Grad III: 3,5% $n=2$; OLR: Untergewicht: 1,7% $n=7$, Adipositas Grad III: 0,9% $n=4$). Zur Veranschaulichung wird die Verteilung des BMI in dem Liniendiagramm Abbildung 11 dargestellt. Auf Grund fehlender Daten beziehen sich die Angaben des BMI auf $n=481$ als Gesamtkohorte.

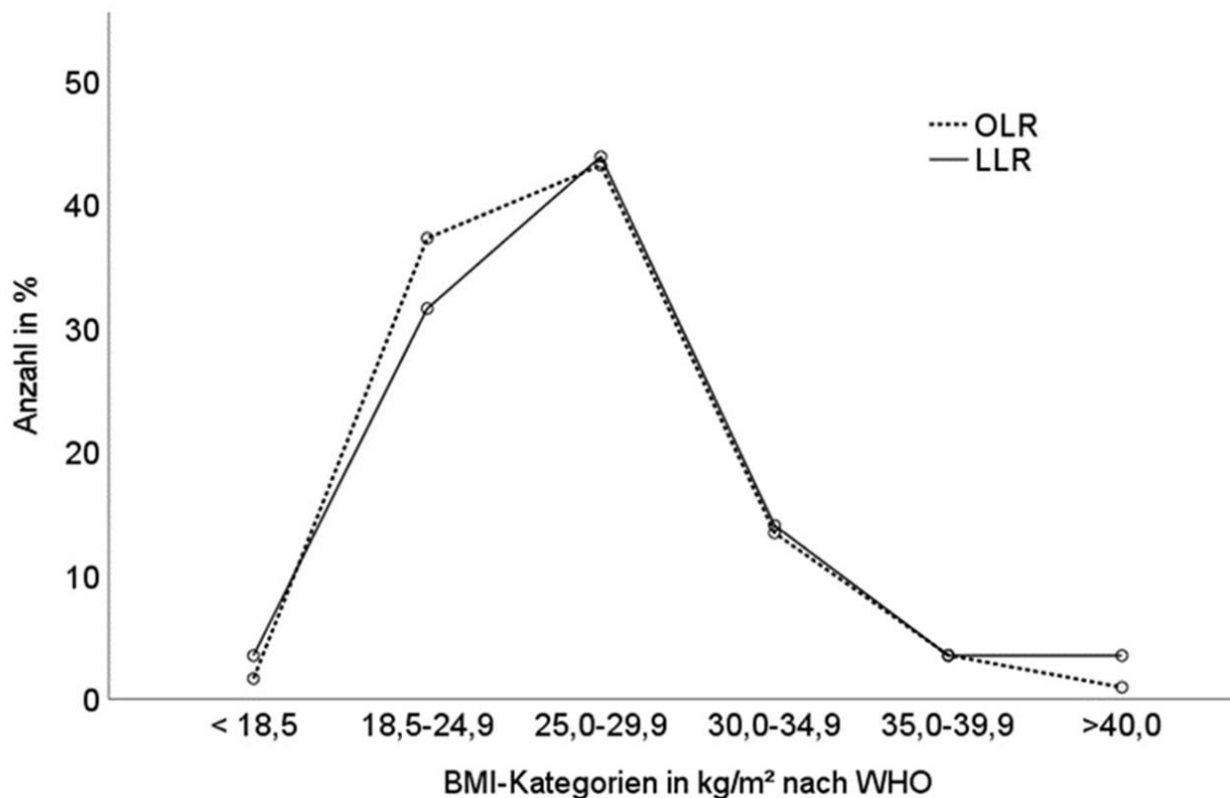


Abbildung 11: Liniendiagramm – Verteilung BMI-Kategorien nach WHO vor PSM

3.1.5 Abdominelle Voroperationen

Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein klinisch relevanter Unterschied in Bezug auf die Verteilung von abdominellen Voroperationen. Der Anteil an abdominellen Voroperationen lag in der OLR-Gruppe bei 78,6% ($n=353$) und in der LLR-Gruppe bei 66,7% ($n=38$) ($p=.043$).

3.1.6 Art der Hemihepatektomie

Die Art der Resektion richtete sich nach Lokalisation des Tumors. Entsprechend wurde entweder eine Hemihepatektomie rechts oder eine Hemihepatektomie links durchgeführt. Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Art der Resektion sind in der Tabelle 10 zu finden ($p=.234$).

Tabelle 10: Resektionslokalisierung vor PSM

	Hemihepatektomie		
	Rechts	Links	Gesamt
OLR	318 (71,5%)	127 (28,5%)	445 (100,0%)
LLR	45 (78,9%)	12 (21,1%)	57 (100,0%)
Gesamt	363 (72,3%)	139 (27,7%)	502 (100,0%)

3.1.7 Steatose – und Fibrose-Grad

Die Verteilung des Steatose-Grades wird in der Abbildung 12 veranschaulicht. Der Median lag bei der OLR-Gruppe bei 20% (Range: 0-80%) und in der LLR-Gruppe bei 5% (Range: 0-70%). Hieraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der beiden Gruppen ($p<.001$).

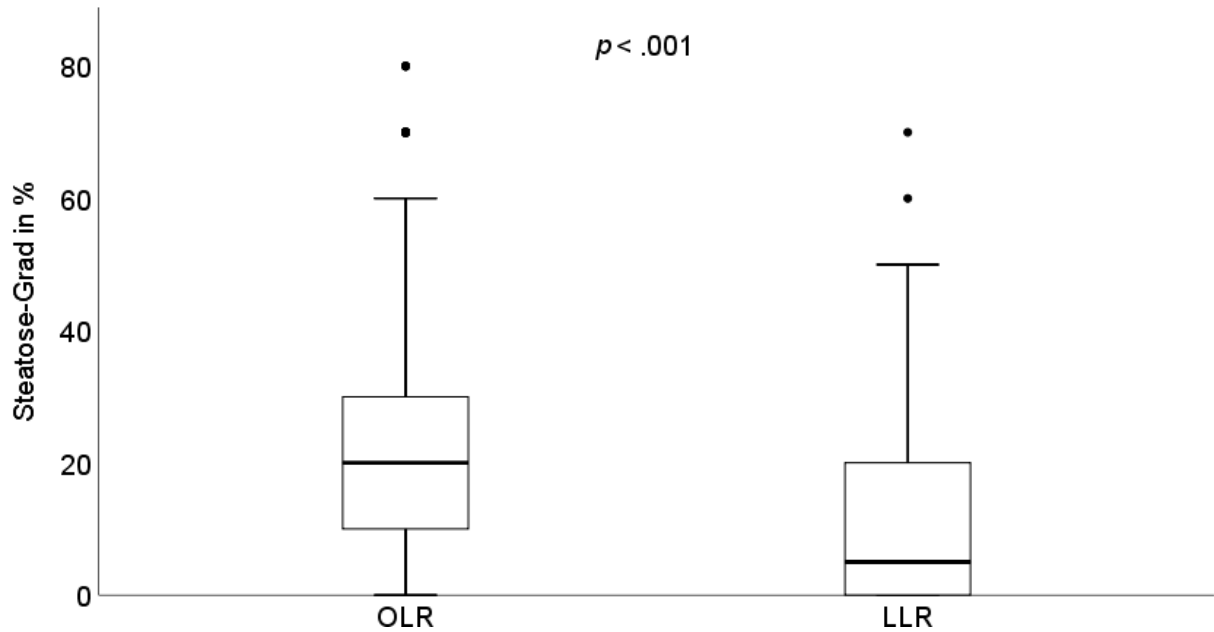


Abbildung 12: Boxplot – Verteilung des Steatose-Grad vor PSM

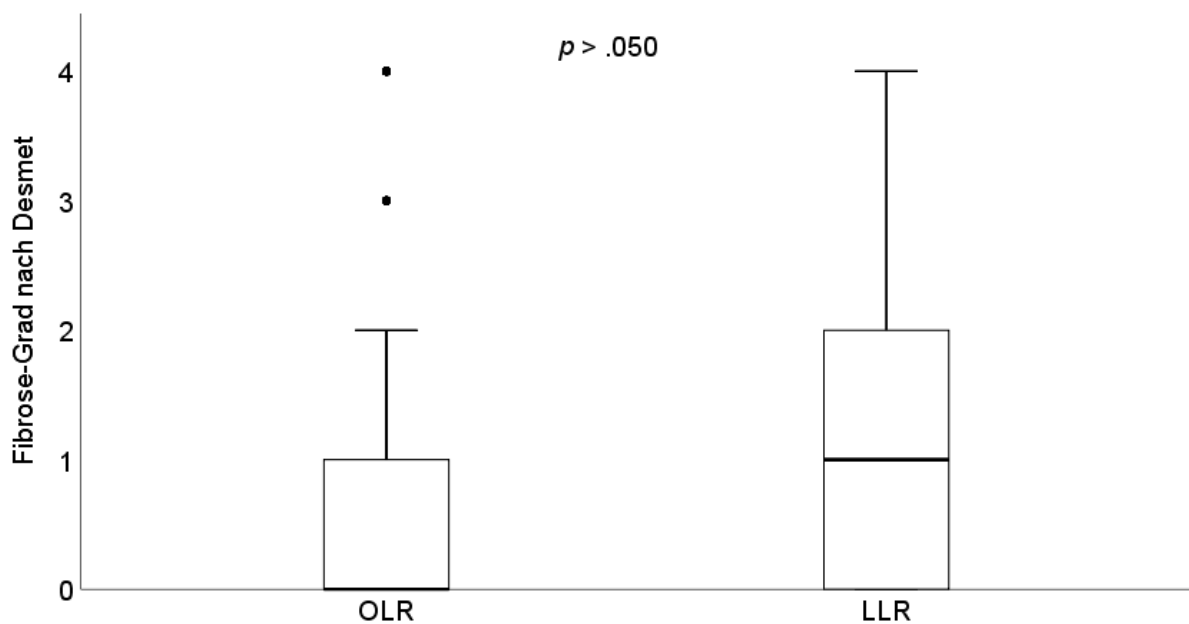


Abbildung 13: Boxplot – Verteilung des Fibrose-Grad nach Desmet vor PSM

Die Fibrose in Graden nach Desmet und deren Verteilung in der LLR vs. OLR-Gruppe zeigte in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied. Die Darstellung erfolgt in Abbildung 13. Bei der OLR-Gruppe lag der Median bei 0 (0-4) und in der LLR-Gruppe bei 1 (0-4) ($p=.448$). Der Anteil an einem Fibrose-Grad 4 in der OLR-Gruppe betrug 8,9% ($n=40$) und in der LLR-Gruppe 14,0% ($n=8$). Wenn man sich den Fibrose-Grad in der Subgruppenanalyse vergegenwärtigt wurde deutlich,

dass 91,67% ($n=44$) der 48 Patienten der Gesamtkohorte, die einen Fibrose-Grad 4 nach Desmet hatten, zu den Patienten gehörten, die ein HCC als Grunderkrankung hatten. Der Anteil in der Gruppe der CRLM lag hier nur bei 8,33% ($n=4$). Das heißt, dass in der vorliegenden Arbeit ein Fibrose-Grad 4 fast ausschließlich bei primären Lebertumoren aufgetreten war.

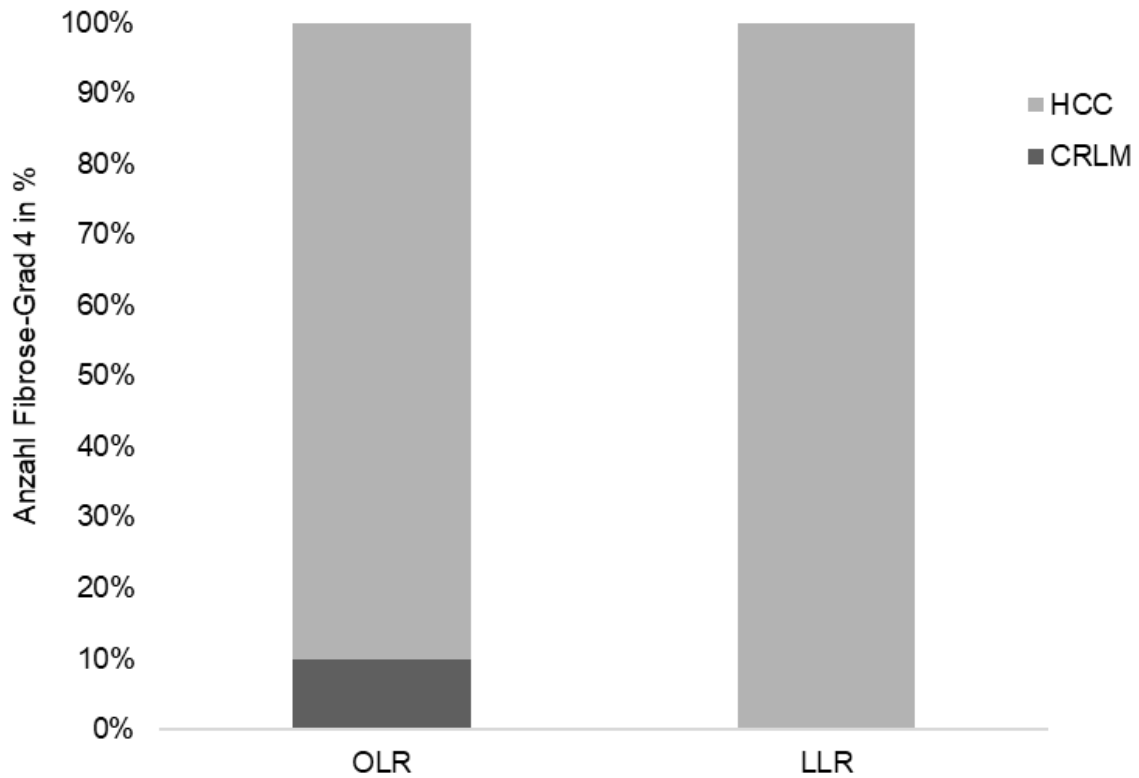


Abbildung 14: Säulendiagramm – Verteilung Fibrose-Grad 4 in Subgruppen vor PSM

3.2 Vergleich der Patientencharakteristika vor und nach dem PSM

Durch den PS reduzierte sich die Anzahl der Kohorte, da nicht alle Patienten einen Partner erhalten konnten. Alle partnerlosen Patienten wurden für diese Analysen ausgeschlossen. Die Gruppe der Matched-OLR beinhaltet 56 Patienten versus 56 Patienten in der Matched-LLR Gruppe, die jeweils ein festes Pärchen bildeten. Im Folgenden wird eine Übersicht der einzelnen Variablen vor und nach dem PSM dargestellt (Tabelle 11).

In der Gesamtkohorte gab es einen signifikanten Unterschied im Grad der Steatose zwischen den beiden Gruppen. Durch das PSM konnte dieser Effekt reduziert, jedoch nicht aufgehoben werden. Alle weiteren Werte waren schon vor dem PSM nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 11: Patientencharakteristika vor und nach dem PSM

		OLR (n=449)	LLR (n=57)	p	Matched- OLR (n=56)	Matched -LLR (n=56)	p
Männlich	Prozent (Anzahl)	67,9% (305)	77,2% (44)	.154	80,4 (45)	76,8% (43)	.754
Alter (Jahre)	Median (Range)	65 (24-87)	64 (29-83)	.658	63 (37-81)	63,5 (29-83)	.577
BMI (kg/m ²)	Median (Range)	25,5 (17,0- 41,0)*	26,1 (17,3- 41,2)*	.154	26,0 (17,3- 36,0)	26,05 (17,3- 41,2)	.657
ASA1_ASA2 ASA3_ASA4	Anzahl (Prozent)	227 (50,6%)* 222 (49,4%)*	31 (55,4%)* 25 (44,6%)*	.498	29 (51,8%)* 27 (48,2%)*	31 (55,4%)* 25 (44,6%)*	.850
Fibrose Grad 1-4 nach Desmet	Median (Range)	0 (0-4)	1 (0-4)	.448	1 (0-4)	1 (0-4)	.256
Steatose (%)	Median (Range)	20 (0-80)*	5 (0-70)*	<.001	22,5 (0-80)	5 (0-70)	.016
abdominelle Voroperation	Anzahl (Prozent)	353 (78,6%)	38 (66,7%)	.043	44 (78,6%)	48 (67,9%)	.361
Hemihep. rechts	Anzahl (Prozent)	318 (71,5%)*	45 (78,9%)*	.234	43 (76,8%)	45 (80,4%)	.774

*fehlende Daten

3.3 Ergebnisse nach dem Propensity Score Matching

Die Analyse nach dem PSM verglich die intra- und postoperativen Ergebnisse, wie das Resektionsergebnis, die Operationsdauer, den Intensivstationsaufenthalt, die Krankenhausverweildauer, sowie die Major-Komplikationsrate und die 90-Tage-Mortalität. Die Bezeichnungen der Gruppen beziehen sich im folgenden Abschnitt immer auf die Gruppen nach dem PSM (Matched-OLR bzw. Matched-LLR).

3.3.1 Resektionsergebnis

Das onkologisch relevante Resektionsergebnis wird durch R1 und R0 beschrieben (Tabelle 12). In der Matched-OLR Gruppe wurde 16-mal mit R1 reseziert (28,6%). In der laparoskopischen Gruppe nach dem PSM lag der Anteil an R1 Resektionen bei 9,1% ($n=5$). Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der Matched-LLR Gruppe waren signifikant weniger R1 Resektionen zu verzeichnen ($p=.027$).

Tabelle 12: Resektionsstatus nach PSM

	R0 – Resektion		
	Ja	Nein	Gesamt
Matched-OLR	40 (71,4%)	16 (28,6%)	56 (100,0%)
Matched-LLR	51 (91,1%)	5 (8,9%)	56 (100,0%)
Gesamt	91 (81,25%)	21 (18,75%)	112 (100,0%)

3.3.2 Operationsdauer

Die Operationsdauer unterscheidet sich signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p < .001$) (Abbildung 15). In der Gruppe der Matched-OLR betrug die mediane Operationszeit 267 Minuten (104-486 Minuten), wohingegen die mediane Operationszeit in der Matched-LLR 357 Minuten (195-655 Minuten) betrug.

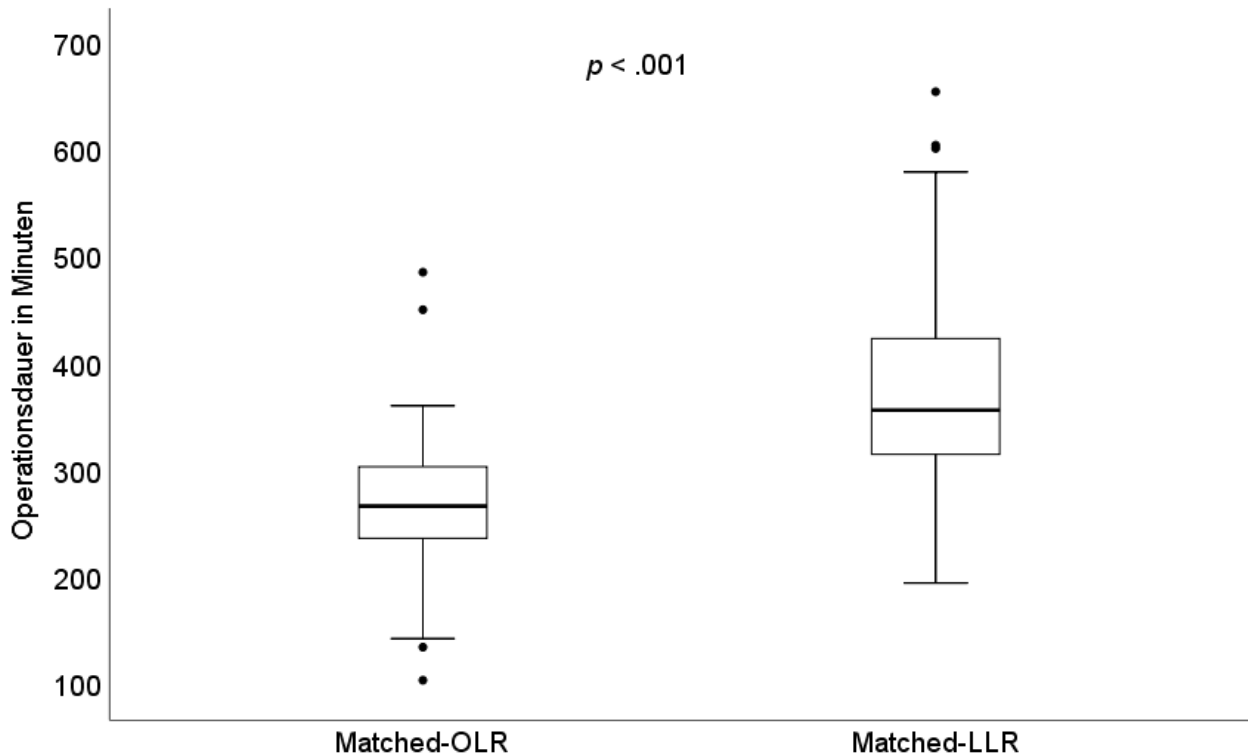


Abbildung 15: Boxplot – Operationsdauer in Minuten nach PSM

3.3.3 Intensivstationsaufenthalt

Der Aufenthalt der Patienten auf der Intensivstation zur postoperativen Überwachung lag in beiden Gruppen im Median bei einem Tag. In der Matched-OLR verbrachten die Patienten zwischen 1 und 50 Tagen auf der Intensivstation. Der Intensivstationsaufenthalt bei Patienten in der Matched-LLR Gruppe lag im Vergleich dazu bei 1 bis 41 Tagen. Der Intensivstationsaufenthalt in beiden Gruppen unterscheidet sich statistisch nicht signifikant ($p = .800$) (Abbildung 16).

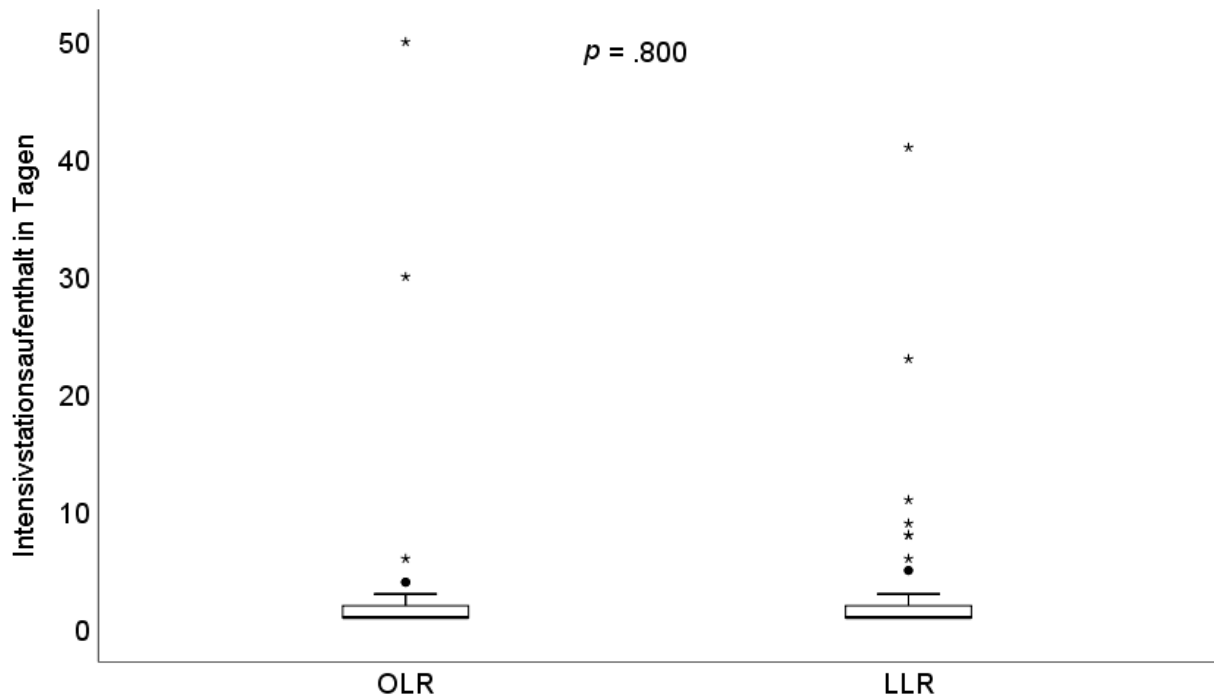


Abbildung 16: Boxplot – Intensivstationsaufenthalt in Tagen nach PSM

3.3.4 Krankenhausverweildauer

Patienten verbrachten im Median 13 Tage (3-97 Tage) im Krankenhaus, wenn sie konventionell offen operiert wurden. Bei den laparoskopischen Operationen lag die Krankenhausverweildauer im Median bei 11,5 Tagen (6-59 Tage). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen bezüglich der Krankenhausverweildauer ($p=.163$) (Abbildung 17).

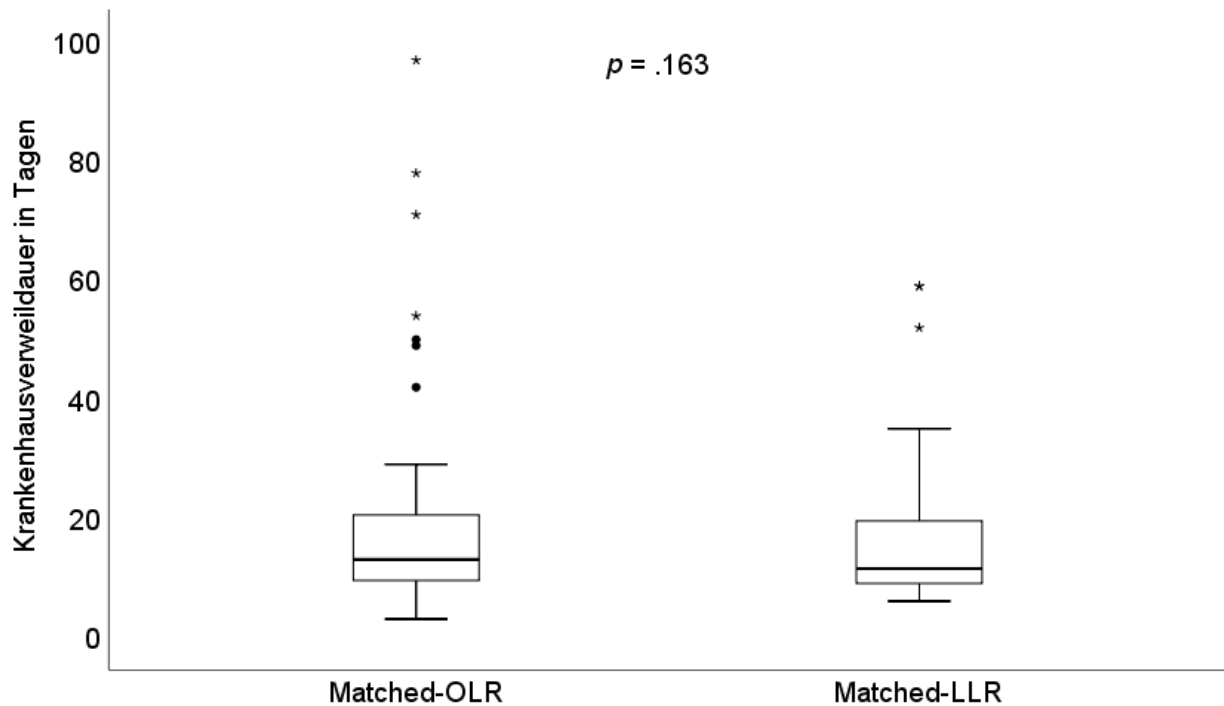


Abbildung 17: Boxplot – Krankenhausverweildauer in Tagen nach PSM

3.3.5 Komplikationsrate

Für die Analyse wurden nur die schwerwiegenden Komplikationsraten, Clavien-Dindo Grad ≥ 3 , betrachtet. Insgesamt waren in der vorliegenden Kohorte 40 Major-Komplikationen aufgetreten (35,7%). In der Matched-OLR lag dieser Anteil bei 39,3% ($n=22$). Im Vergleich dazu traten in der Matched-LLR-Gruppe 32,1% ($n=18$) schwerwiegende Komplikationen auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden operativen Zugangswegen ($p=.571$) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Komplikationsrate – Clavien-Dindo ≥ 3 nach PSM

	Clavien-Dindo Score ≥ 3		
	Ja	Nein	Gesamt
Matched-OLR	22 (39,3%)	34 (60,7%)	56 (100,0%)
Matched-LLR	18 (32,1%)	38 (67,9%)	56 (100,0%)
Gesamt	40 (35,7%)	72 (64,3%)	112 (100,0%)

Die Konversionsrate in der laparoskopischen Gruppe lag bei 3,6% ($n=2$). In dem einen Fall wurde auf Grund eines intraoperativen Blutdruckabfalls der Verdacht auf eine für CO₂-Embolien gestellt. Initial wurde die Trendelenburglagerung eingesetzt und mittels Handport die Resektionsfläche komprimiert. Nach Stabilisierung des Patienten innerhalb weniger Minuten wurde die Entscheidung getroffen die OP offenchirurgisch zu beenden. In dem zweiten Fall wurde während des intraoperativen Ultraschalls festgestellt, dass die Lage einer Metastase näher am Leberhilus gelegen war als in der Vorbildgebung vermutet. Man operierte demnach nur die Gallenblasenresektion laparoskopisch und entschied sich für eine anschließende offenchirurgische Leberresektion.

3.3.6 Mortalität

Die 90-Tage-Mortalität in der vorliegenden Kohorte lag bei 2,67% ($n=3$). Aufgeteilt hinsichtlich des operativen Zugangswegs lag der Mortalitätsanteil bei den offen chirurgisch operierten Patienten bei 3,6% ($n=2$) und bei den laparoskopisch operierten Patienten bei 1,8% ($n=1$). Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der postoperativen Mortalität vor ($p=1$).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Wie in den Ergebnissen oben dargestellt, lassen sich anhand der Hypothesen sechs Hauptaussagen zu den Outcome-Parametern treffen:

In der gegebenen Kohorte war die Operationszeit in der laparoskopisch operierten Gruppe nach dem PSM signifikant länger als in der konventionell offenchirurgischen Gruppe ($p=.001$).

Der Resektionsstatus (R0 vs. R1) unterscheidet sich signifikant zwischen beiden Gruppen. In der Matched-LLR waren es signifikant weniger R1 Resektionen als in der Matched-OLR ($p=.027$).

Der Intensivstationsaufenthalt und der Krankenhausaufenthalt unterschieden sich in der Matched-OLR und in der Matched-LLR nicht signifikant (Intensivstationsaufenthalt $p=.800$; Krankenhausverweildauer $p=.163$).

Bei der Komplikationsrate nach Clavien-Dindo ließ sich in der Studienpopulation nach dem PSM kein signifikanter Unterschied finden ($p=.556$).

Der letzte Outcome-Parameter, die 90-Tage-Mortalität, war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich in den Gruppen nach dem Match ($p=1$).

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse und Einordnung in die Literatur

Die erste Alternativhypothese der Forschungsarbeit besagt, dass die Operationszeit in der laparoskopischen Gruppe länger ist. Dies konnte in der vorliegenden Studie bekräftigt werden, da eine signifikant längere Operationsdauer bei den laparoskopisch durchgeführten Hemihepatektomien nachgewiesen werden konnte (Matched-LLR: Median: 357 min, Range: 195-655 min; Matched-OLR: Median: 267 min, Range: 104-486 min; $p=.001$).

In der Literatur lassen sich sehr unterschiedliche Aussagen bezüglich der Operationszeit finden (z.B. 103, 104, 148). Besonders wenn nicht spezifiziert wird, um welche Art von laparoskopischen Leberresektionen es sich handelt, kommt es vor, dass die Operationszeit kürzer ist (103). Es lässt vermuten, dass hier kleinere Segment- oder Wedge-Resektionen das Ergebnis verzerren. Des Weiteren gilt beispielsweise die linkslaterale Resektion als rasch durchführbar und könnte ebenfalls Einfluss haben (75, 79).

In der Arbeit von Kobayashi et al. ist die Operationszeit, konform zu dem hier vorliegenden Ergebnis, ebenfalls signifikant länger (PS score-matched OLR: SD: 273,65-117,43; PS score-matched LLR: 335,71-166,71; $p=0.001$) (98). In einer Zusammenfassung von Kobayashi et al., bei der 9 PSM-Analysen verglichen werden, ist die Operationszeit bei vier Arbeiten statistisch gleich, bei zwei Arbeiten signifikant kürzer und bei drei Arbeiten signifikant länger (98).

Deutlich wird, dass man hier keine einheitliche Aussage findet und Einflussfaktoren wie unterschiedliches Operationsausmaß, Expertise des Operateurs, Einfluss abdomineller Voroperationen oder die Fallzahlen der Kliniken mit in Betracht gezogen werden sollten. Bereits nachgewiesen ist, dass die Operationszeit sich durch Training verkürzen lässt (100, 101, 123). Daher sollte auch hier kritisch hinterfragt werden, ob die Operationszeit im zeitlichen Verlauf schon *per se* einer starken Veränderung unterliegt und hier das Ergebnis beeinflusst. Auch der Aspekt, dass der Arbeitswinkel bei der laparoskopischen Operationstechnik für bestimmte Manöver schwieriger und zeitaufwendiger ist, wird vermutlich einen Einfluss haben (74, 75).

Die zweite Alternativhypothese besagt, dass es einen Vorteil der laparoskopischen Hemihepatektomie gegenüber der offenen Hemihepatektomie in Bezug auf den Resektionsstatus gibt. Der Resektionsstatus (R0 vs. R1) ist für das Langzeitüberleben von großer Bedeutung und gilt als ein Qualitätsmerkmal in der onkologischen Chirurgie (149). In der vorliegenden Studie konnte eine signifikant höhere R0-Rate für das laparoskopische Verfahren gezeigt werden (Matched-LLR: R0: 91,1%, R1: 8,9%; Matched-OLR: R0: 71,4%, R1: 28,6%; $p=0.027$). Zu hinterfragen ist, ob hier ein gewisses Bias vorliegt, da möglicherweise eher besser zugängliche oder kleinere Tumore mit dem laparoskopischen Verfahren, beziehungsweise die technisch anspruchsvolleren Resektionen eher offenchirurgisch operiert worden sind.

Zukünftig sollte der Einfluss der Tumorgröße und der Schwierigkeitsgrad der Resektion bei der Wahl des Operationsverfahrens diskutiert werden. Durch eine prospektive Studie könnte dieser Effekt ebenfalls minimiert werden.

Sicher ist, dass in der vorliegenden Arbeit der onkologische Outcome des laparoskopischen Verfahrens mindestens gleichwertig ist, wenn nicht sogar einen Vorteil gegenüber dem offenen Verfahren hat.

In der Literatur lassen sich ebenfalls zahlreiche Daten finden, die bestätigen, dass der onkologische Outcome mindestens gleichwertig ist (91, 93, 95, 96). In dem

systematischen Review von Cheng et al. wird ebenfalls beschrieben, dass der Anteil an R0-Resektionen in den LLR-Gruppen höher als in der Vergleichsgruppe ist (93).

Wird der onkologische Outcome in Bezug auf den Resektionsabstand betrachtet, ist die laparoskopische Hemihepatektomie vermutlich eine sichere Alternative zur konventionellen offenen Hemihepatektomie. Der bessere Resektionsstatus der laparoskopischen Hemihepatektomie könnte außerdem einen Einfluss auf das Langzeitüberleben über 90 Tage haben. Dieser Aspekt müsste im weiteren Verlauf untersucht werden.

Ein weiterer Endpunkt dieser Studie war die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer lag in beiden Gruppen bei einem Tag. Demnach kann die dritte Hypothese, dass das laparoskopische Verfahren einen Vorteil hat, verworfen werden.

Bei Eingriffen der Leber, die mit einem vergleichsweise hohen intraoperativen Blutverlust und Nachblutungsrisiko besonders nach Major-Resektionen einhergehen, wird es vermutlich auch zukünftig nötig sein, einen Tag auf der Überwachungsstation zu verbringen. Trotz der minimalinvasiven Operationstechnik ist das abdominale Operationstrauma mit einer kritisch hohen Resektionsmenge nicht zu vernachlässigen und es bedarf postoperativ eine enge Überwachung der Vitalparameter. Eine engmaschige Beurteilung und Bilanzierung der Drainagen lässt Rückschlüsse auf Gefäßanastomoseninsuffizienzen und Gallenganganastomoseninsuffizienzen zu und ermöglicht gegebenenfalls eine frühestmögliche Intervention.

Die vierte Hypothese besagt, dass der Krankenhausaufenthalt bei dem laparoskopischen Verfahren kürzer wäre. In den vorliegenden Daten kann jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ausfindig gemacht werden (Krankenhausverweildauer: Matched-LLR: Median: 11,5 Tage, Range: 6-59 Tage; Matched-OLR: Median: 13 Tage, Range: 3-97 Tage; $p=0.163$).

Bei der Durchsicht weiterer Studien findet man häufig einen signifikant kürzeren Aufenthalt (81, 85, 88, 98). Diese Diskrepanz lässt sich dadurch erklären, dass die Komplexität des Eingriffs, das kritische Resektionsausmaß einer Major-Resektion und die vergleichsweise neue Technik der laparoskopischen Hemihepatektomie zu einem besonderen Sicherheits- und Überwachungsbedürfnis führt. Möglicherweise verlängert sich daher unterbewusst die Nachbeobachtungszeit und damit die

Patientenaufenthaltsdauer. Es lassen sich keine Daten finden, die die Vermutung stützen, dass bei experimentellen Eingriffen signifikant längere Nachbeobachtungen durchgeführt werden.

Für eine verkürzte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sprechen Aspekte wie die reduzierte Wahrscheinlichkeit von Wundheilungsstörungen, Narbenbrüchen und einer vermutlich schnelleren Rekonvaleszenz im Allgemeinen. Eine schnellere Rekonvaleszenz lässt sich durch eine potenziell schnellere Mobilisation und geringeren Blutverlust erklären (98).

Zusätzlich sollte die Komplexität des Eingriffs nicht außer Acht gelassen werden. In der Literatur wird im Allgemeinen von laparoskopischen Leberresektionen gesprochen (98, 120). Das bedeutet, dass auch sehr kleine Resektionen, wie einzelne Segmentresektionen in den Daten erfasst werden. Durch das große Resektionsvolumen in der vorliegenden Arbeit sind das Komplikationsrisiko und die Gefahr eines postoperativen Leberversagens erhöht. Womöglich gleicht das hohe postoperative Risiko, welches mit einer Major-Resektion einhergeht, die schnellere Rekonvaleszenz beziehungsweise den kürzeren Krankenhausaufenthalt aus den genannten Studien aus (88, 98).

Kritisch zu hinterfragen ist, welchen Mindestaufenthalt ein Patient nach einer Hemihepatektomie haben muss, um keinen Abzug in der Fallpauschale nach den DRGs zu bekommen. Exemplarisch konnte eine Mindestverweildauer von 6 Tagen ermittelt werden, welcher weder unterschritten noch im Median abgebildet wurde. Außerdem benutzen andere Länder zum Teil keine DRGs, so dass bei dem Vergleich mit internationalen Studien kein Einfluss solcher Fallpauschalen zu vermuten ist. Hier müsste man die Finanzierungsstrukturen der unterschiedlichen Länder mit einbeziehen.

Postoperative Komplikationen steigen mit der Invasivität und der Dauer einer OP. Die Major-Komplikationsrate nach Clavien-Dindo ≥ 3 zeigt in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied (Matched-LLR: $n=18$, 32,1%; Matched-OLR: $n=22$, 39,3%; $p=.556$). Demnach muss die fünfte Aussage, welche besagt, dass das laparoskopisch Verfahren einen Vorteil in Bezug auf die Komplikationsrate hat, verworfen werden.

In der Arbeit von Tranchart et al. wird publiziert, dass mit jeder zusätzlichen Operationsstunde die Komplikationsrate um 60% bei laparoskopischen Resektionen ansteigt. Es kann sodann diskutiert werden, dass die vergleichbar häufigen Major-Komplikationen in beiden Gruppen durch die signifikant längere Operationszeit zu Stande

kommen. Angenommen die Operationszeit ist gleich, so wäre es möglich, dass die Komplikationsrate niedriger ist. Demnach wäre hier die Verkürzung der Operationsdauer durch zum Beispiel Training ein potenziell gewinnbringender Faktor.

In aktuellen Studien lassen sich vor allem signifikant niedrigere Komplikationsraten finden (83, 98, 99, 102). Auch hier kann argumentiert werden, dass es sich in diesen Studien um laparoskopische Leberresektion im Allgemeinen handelt und in der vorliegenden Arbeit um eine OP mit kritischem Resektionsvolumen in Form einer Hemihepatektomie.

Die letzte und sechste Aussage besagt, dass die 90-Tage-Mortalität bei einer laparoskopischen Hemihepatektomie niedriger ist. Diese Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden. Die 90-Tage-Mortalität zeigt in der vorliegenden Arbeit in beiden Gruppen keinen relevanten Unterschied (Matched-LLR: $n=1$, 1,8%; Matched-OLR: $n=2$, 3,6%; $p=1$).

In der ersten single-center randomisierten Studie von Fretland et al., die laparoskopisch und offenchirurgische Patienten mit CRLM vergleicht, zeigt die 90-Tage-Mortalität ebenfalls keinen relevanten Unterschied.

4.3 Stärken und Limitationen

Im Folgenden sollen die wesentlichen Schwächen und Stärken der vorliegenden Arbeit dargestellt werden. Die wichtigste Limitation der vorliegenden Arbeit ist das retrospektive Design dieser Studie. Eine retrospektive Studie beinhaltet immer ein ausgeprägtes Risiko für einen Selektionsbias. Durch die ungewollte Selektion von Patienten kann es zu einem systematischen Fehler kommen, da es sich bei der Studienpopulation nicht um eine Zufallsauswahl aus der Zielpopulation handelt (150).

Zusätzlich können fehlende Daten, die auch bei nachträglicher Suche nicht nacherfasst werden können, einen lückenhaften Datensatz zur Folge haben. Dieser Sachverhalt kann das Endergebnis beeinflussen.

Generell sind retrospektive Daten aus Dokumentationssystemen fehlerbehaftet, weil sie durch unterschiedliche Geräte gemessen, unterschiedliche Untersucher erfasst, zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben und dokumentiert worden sind. Messfehler und uneinheitliche Datengewinnung haben ebenfalls Einfluss auf die Ergebnisse der Analyse (150).

Ebenfalls kritisch zu bewerten ist, dass zwei Indikationen für Hemihepatektomien gemeinsam analysiert worden sind. Patienten mit einem HCC als primäre Neubildung der Leber haben unterschiedliche Risikoprofile, Charakteristika und Grunderkrankungen. Patienten mit CRLM als sekundäre Neubildung der Leber können somit nicht gleichwertig miteinander verglichen werden. Zum Beispiel sind Patienten mit einem HCC vermehrt Männer jüngeren Alters und haben häufig Hepatitiden und Alkoholkonsum in der Anamnese (151). Wohingegen Patienten mit CRLM keinen Unterschied im Geschlecht zeigen und älteren Jahrgangs sind (120, 152). Für die Analyse der Subgruppen, entsprechend der Grunderkrankung, lag nach dem Matching keine ausreichende Fallzahl mehr vor, der den Verlust der statistischen Power zur Folge hätte (146). Von der Analyse der Subgruppen wurde deshalb abgesehen.

Die vorliegende Studie wurde unizentrisch an einer Universitätsklinik durchgeführt und erlaubt demnach nur bedingt allgemeingültige Rückschlüsse. Die Ergebnisse sollten gegeben Falls nur auf Hepatobiliäre Zentren übertragen werden, die ein ähnliches Patientenlientel, eine ähnliche Expertise sowie ähnliche Fallzahlen vorweisen.

Des Weiteren ist die Nachbeobachtungszeit mit 90 Tagen vergleichsweise kurz. Dies ist vor allem auf das erst vor sechs Jahren etablierte Hepatobiliäre laparoskopische Programm zurückzuführen.

Die Nutzung des PS zur Analyse kann als Stärke dieser Arbeit verzeichnet werden. Die folgenden Aussagen zum PSM beziehen sich auf die Arbeit von Kuss et al., die im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht wurde (146). Der PS reduziert den Selektionsbias, indem er als statistische Methode Paare aus beiden Behandlungsmethoden bildet, deren definierte Charakteristika angeglichen werden. Ziel der Methode ist es rückwirkend eine Randomisierung zu simulieren. Die Qualität des Modells kann durch die Annäherung der Patientencharakteristika in der deskriptiven Statistik vor und nach dem PSM überprüft werden (Tabelle 11). Die Patientencharakteristika vor dem PSM waren bis auf den Grad der Steatose bereits insignifikant. Nach dem PSM waren alle Patientenmerkmale balanciert. Es ist darauf hinzuweisen, dass der PS seine Grenzen hat. Nur tatsächlich gemessene und bekannte Patientenmerkmale können adjustiert werden. Fehlende Daten finden keine Berücksichtigung. Kuss et al. führt an, dass die Propensity-Score-Methode eine gute Alternative zur Auswertung von nicht-randomisierten Therapiestudien darstellt. Sie kann jedoch keine Randomisierung ersetzen.

Der Gesamtzeitraum der Studie ist mit 9 Jahren in Bezug auf die offenen Hemihepatektomien und mit 4 Jahren in Bezug auf die laparoskopischen Hemihepatektomien als umfassend anzusehen. Die Gesamtfallzahl der laparoskopischen Hemihepatektomien ist auf Grund der neuen Disziplin insgesamt noch ausbaufähig.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit stellt mit Hilfe des PS die Unterschiede im Outcome zwischen laparoskopischer und offenchirurgischer Hemihepatektomie bei einem HCC oder CRLM dar. Es stellt sich heraus, dass es in der vorliegenden Kohorte nicht bei allen Outcome-Parametern wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt. Es lässt sich jedoch auf Grund der gegebenen Daten vermuten, dass das laparoskopische Vorgehen dem offenen Verfahren nicht unterlegen ist. Für den Resektionsstatus kann sogar eine Überlegenheit des laparoskopischen Verfahrens für bestimmte Tumore vermutet werden.

Um weitere valide und handfeste Aussagen treffen zu können, sollte die Datenbank prospektiv weitergeführt werden, um eine noch größere Kohorte zu erlangen und eine längere Nachbeobachtungszeit zu ermöglichen. Mit der Zunahme der Fallzahlen lässt sich auch in den Subgruppen eine ausreichende Power realisieren, um speziell in Hinsicht auf die verschiedenen Grunderkrankungen differenzieren zu können.

Zudem sollten weitere Teilaspekte, wie zum Beispiel der intraoperative Blutverlust oder die verschiedenen laparoskopischen Zugangswege im Vergleich untersucht werden. Des Weiteren sollte beobachtet werden, ob es in Bezug auf die verschiedenen laparoskopischen Zugangswege zu weniger Narbenhernien oder postoperativen Wundheilungsstörungen kommt.

Perspektivisch wird nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft die laparoskopische Hemihepatektomie eine effektive und sichere Alternative zur konventionell offenchirurgischen OP bei malignen Tumoren sein. Es bleibt abzuwarten, was dringend benötigte multizentrische Studien mit größeren Kohorten und weitere randomisierten Studien ergeben werden.

5 Literaturverzeichnis

1. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2011;365(12):1118-27.
2. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. *Annals of surgery*. 2009;250(5):831-41.
3. Singer L, Green M, Rowe F, Ben-Shlomo Y, Kulu H, Morrissey K. Trends in multimorbidity, complex multimorbidity and multiple functional limitations in the ageing population of England, 2002-2015. *Journal of comorbidity*. 2019;9:2235042x19872030.
4. Karunanithi G, Sagar RP, Joy A, Vedasoundaram P. Assessment of Psychological Distress and its Effect on Quality of Life and Social Functioning in Cancer Patients. *Indian journal of palliative care*. 2018;24(1):72-7.
5. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms Leitlinienprogramm Onkologie. 2013;Kurzversion 1.0.
6. Sauerland S, Agresta F, Bergamaschi R, Borzellino G, Budzynski A, Champault G, Fingerhut A, Isla A, Johansson M, Lundorff P, Navez B, Saad S, Neugebauer EA. Laparoscopy for abdominal emergencies: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surgical endoscopy*. 2006;20(1):14-29.
7. Cherqui D. Evolution of laparoscopic liver resection. *The British journal of surgery*. 2016;103(11):1405-7.
8. Schon MR, Justinger C. [Laparoscopic liver resection]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2017;88(6):469-75.
9. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S. *Physiologie*. Duale Reihe Thieme. 2016;3. vollständig überarbeitete Auflage.
10. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science (New York, NY)*. 1997;276(5309):60-6.
11. Chen MF, Hwang TL, Hung CF. Human liver regeneration after major hepatectomy. A study of liver volume by computed tomography. *Annals of surgery*. 1991;213(3):227-9.
12. Gong WF, Zhong JH, Lu Z, Zhang QM, Zhang ZY, Chen CZ, Liu X, Ma L, Zhang ZM, Xiang BD, Li LQ. Evaluation of liver regeneration and post-hepatectomy liver failure after hemihepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Bioscience reports*. 2019;39(8).

13. Lee KC, Stadlbauer V, Jalan R. Extracorporeal liver support devices for listed patients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(6):839-48.
14. Pless G, Sauer IM. Bioartificial liver: current status. *Transplantation proceedings*. 2005;37(9):3893-5.
15. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spaniel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzingler LJ, Zilch H-G. *Anatomie. Duale Reihe Thieme*.735-42.
16. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2005;12(5):351-5.
17. Henne-Bruns D, von: uM, Barth E, Barth H, Baum Hv, Becker T, Berend M, Biberthaler P, Böhle* AS, Braun F, Brinkmann A, Brockschmidt C, Bröring* D, Bruns* J, Cavus E, Cremer* J, Dohrmann P, Doniec* JM, * MD, Engler S, Fraund-Cremer* S, Gebhardt H, Gerbes AL, Grimm H, Gupta* KD, Heckmann A, Heller* M, Henne-Bruns D, Hirt SW, Hof* H, Hofbauer H, Isenmann R, Juhl H, Kaatsch H-J, Kaczmarek I, Klomp H-J, Knauß A, Kornmann M, Kramer K, Kraemer-Hansen* H, Kreusch T, Krüger U, Kückler T, Liebold A, Löhnert M, Mayer* J, Niederbichler A, Oestern* H-J, Renders L, Schaube* H, Scheewe J, Schlosser W, Schmid* A, Schön* R, Schröder J, Seeling* W, Sorg H, Spies* M, Staib L, Steffen P, Suger-Wiedeck H, Tepel J, Vogel I, Vogt PM, Wagner* F, Wenk H, Wittau M, Wolf AM, Wolfrum* F, Würfl P. *Chirurgie. Duale Reihe Thieme*. 2012;4., aktualisierte Auflage:460-7.
18. Couinaud C. [Segmental and lobar left hepatectomies; studies on anatomical conditions]. *Journal de chirurgie*. 1952;68(11):697-715.
19. Sahani D, Mehta A, Blake M, Prasad S, Harris G, Saini S. Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2004;24(5):1367-80.
20. Pace C, Nardone V, Roma S, Chegai F, Toti L, Manzia TM, Tisone G, Orlacchio A. Evaluation of Contrast-Enhanced Intraoperative Ultrasound in the Detection and Management of Liver Lesions in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of oncology*. 2019;2019:6089340.

21. BIRTH M, Hildebrand P. Klassifikation und Technik der Leberresektion. Hepatobiliäre und Pankreastumoren. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 156-65.
22. Scheele J. [Anatomical and atypical liver resections]. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin. 2001;72(2):113-24.
23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394-424.
24. Petruzzello A. Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Related Hepatocellular Carcinoma. The open virology journal. 2018;12:26-32.
25. Baecker A, Liu X, La Vecchia C, Zhang ZF. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors. European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP). 2018;27(3):205-12.
26. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004;126(2):460-8.
27. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. The New England journal of medicine. 2003;348(17):1625-38.
28. Purohit V, Rapaka R, Kwon OS, Song BJ. Roles of alcohol and tobacco exposure in the development of hepatocellular carcinoma. Life sciences. 2013;92(1):3-9.
29. (Hrsg) RK-IHudGdeKiDeV. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
30. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. Seminars in oncology. 2001;28(5):441-9.
31. Wild CP, Espina C, Bauld L, Bonanni B, Brenner H, Brown K, Dillner J, Forman D, Kampman E, Nilbert M, Steindorf K, Storm H, Vineis P, Baumann M, Schüz J. Cancer Prevention Europe. Molecular oncology. 2019;13(3):528-34.
32. Sawatzki M, Semela D. Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms. Tumordiagnostik und Therapie. 2012:10-3.
33. Ferlay J, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [updated 26.06.2018. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=liver.

34. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of hepatology*. 2001;35(3):421-30.
35. Lusivika-Nzinga C, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Pol S, Carrat F. The dynamic effect of direct-acting antiviral treatments on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*. 2019.
36. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 1999;19(3):311-22.
37. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF):. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):; 2013 [1.10.2019]. Langversion 1.0:[Available from: <http://leitlinienprogrammmonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
38. Krenzien F, Schmelzle M, Struecker B, Raschzok N, Benzing C, Jara M, Bahra M, Ollinger R, Sauer IM, Pascher A, Pratschke J, Andreou A. Liver Transplantation and Liver Resection for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2018;22(5):840-8.
39. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):693-9.
40. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;67(1):358-80.
41. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9399):1907-17.
42. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(8):1136-42.
43. Pereira SP, Williams R. Limits to liver transplantation in the UK. *Gut*. 1998;42(6):883-5.
44. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;69(1):182-236.

45. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M. Reliable assessment of liver function using LiMAx. *The Journal of surgical research*. 2015;193(1):184-9.
46. Lock JF, Westphal T, Rubin T, Malinowski M, Schulz A, Jara M, Bednarsch J, Stockmann M. LiMAx Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(9):2447-55.
47. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973;60(8):646-9.
48. Kaplan DE, Dai F, Aytaman A, Baytarian M, Fox R, Hunt K, Knott A, Pedrosa M, Pocha C, Mehta R, Duggal M, Skanderson M, Valderrama A, Taddei TH. Development and Performance of an Algorithm to Estimate the Child-Turcotte-Pugh Score From a National Electronic Healthcare Database. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(13):2333-41.e1-6.
49. Okajima C, Arai S, Tanaka S, Matsumura S, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanabe M. Prognostic role of Child-Pugh score 5 and 6 in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative hepatic resection. *American journal of surgery*. 2015;209(1):199-205.
50. Andreou A, Vauthey JN, Cherqui D, Zimmitti G, Ribero D, Truty MJ, Wei SH, Curley SA, Laurent A, Poon RT, Belghiti J, Nagorney DM, Aloia TA. Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis based on a new definition of major hepatectomy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(1):66-77; discussion p.
51. Blaker H, Hofmann WJ, Theuer D, Otto HF. [Pathohistological findings in liver metastases]. *Der Radiologe*. 2001;41(1):1-7.
52. Mantke R, Schmidt U, Wolff S, Kube R, Lippert H. Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicentre observational study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(3):259-65.

53. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2006;244(2):254-9.
54. Landreau P, Drouillard A, Launoy G, Ortega-Deballon P, Jooste V, Lepage C, Faivre J, Facy O, Bouvier AM. Incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2015;30(1):82-5.
55. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019 [Available from: <http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>].
56. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(10):1271-80.
57. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
58. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery*. 2004;240(4):644-57; discussion 57-8.
59. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcborg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2008;359(17):1757-65.
60. Schmelzle M, Wabitsch S, Haber PK, Krenzien F, Kastner A, Biebl M, Ollinger R, Pratschke J. [Laparoscopic Liver Surgery - a Single Centre Series of 250 Consecutive Cases]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2019;144(2):145-52.
61. Charité. Leberzentrum der Charité [updated 31.07.2018. Available from: <https://leberzentrum.charite.de/leistungen/therapie/>].
62. Wabitsch S, Haber PK, Ekwelle N, Kastner A, Krenzien F, Benzing C, Atanasov G, Bellingrath JS, Bauer G, Schoning W, Ollinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Minimally Invasive Liver Surgery in Elderly Patients-A Single-Center Experience. *The Journal of surgical research*. 2019;239:92-7.
63. Hardy KJ. Liver surgery: the past 2000 years. *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 1990;60(10):811-7.

64. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*. 1983;15(2):59-64.
65. Litynski GS. Profiles in laparoscopy: Mouret, Dubois, and Perissat: the laparoscopic breakthrough in Europe (1987-1988). *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 1999;3(2):163-7.
66. Fabiani P, Katkhouda N, Iovine L, Mouiel J. Laparoscopic fenestration of biliary cysts. *Surgical laparoscopy & endoscopy*. 1991;1(3):162-5.
67. Azagra JS, Goergen M, Gilbert E, Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surgical endoscopy*. 1996;10(7):758-61.
68. Inagaki H, Kurokawa T, Sakamoto J, Nonami T. Laparoscopic left hemihepatectomy combined with right hemicolectomy for liver tumor and hemorrhagic diverticulosis. *Surgical endoscopy*. 2003;17(1):158-9.
69. Andoh H, Sato T, Yasui O, Shibata S, Kurokawa T. Laparoscopic right hemihepatectomy for a case of polycystic liver disease with right predominance. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2004;11(2):116-8.
70. Hibi T, Cherqui D, Geller DA, Itano O, Kitagawa Y, Wakabayashi G. International Survey on Technical Aspects of Laparoscopic Liver Resection: a web-based study on the global diffusion of laparoscopic liver surgery prior to the 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection in Iwate, Japan. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2014;21(10):737-44.
71. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Malassagne B, Stephan F, Bensaid S, Rotman N, Fagniez PL. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Annals of surgery*. 2000;232(6):753-62.
72. Han HS, Cho JY, Yoon YS. Techniques for performing laparoscopic liver resection in various hepatic locations. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009;16(4):427-32.
73. Kaneko H, Otsuka Y, Tsuchiya M, Tamura A, Katagiri T, Yamazaki K. Application of devices for safe laparoscopic hepatectomy. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2008;10(4):219-24.
74. Struecker B, Haber P, Ollinger R, Bahra M, Pascher A, Pratschke J, Schmelzle M. Comparison of Single-Port Versus Standard Multiport Left Lateral Liver Sectionectomy. *Surgical innovation*. 2018;25(2):136-41.
75. Keck T. GCTH, Drognitz O. *Laparoskopische Leberchirurgie* 2017. 150-9 p.

76. Tranchart H, O'Rourke N, Van Dam R, Gaillard M, Lainas P, Sugioka A, Wakabayashi G, Dagher I. Bleeding control during laparoscopic liver resection: a review of literature. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2015;22(5):371-8.
77. Schmandra TC, Mierdl S, Hollander D, Hanisch E, Gutt C. Risk of gas embolism in hand-assisted versus total laparoscopic hepatic resection. *Surgical technology international*. 2004;12:137-43.
78. Kleemann M, Hildebrand P, Birth M, Bruch HP. Laparoscopic ultrasound navigation in liver surgery: technical aspects and accuracy. *Surgical endoscopy*. 2006;20(5):726-9.
79. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, Asbun H, O'Rourke N, Tanabe M, Koffron AJ, Tsung A, Soubrane O, Machado MA, Gayet B, Troisi RI, Pessaux P, Van Dam RM, Scatton O, Abu Hilal M, Belli G, Kwon CH, Edwin B, Choi GH, Aldrighetti LA, Cai X, Cleary S, Chen KH, Schon MR, Sugioka A, Tang CN, Herman P, Pekolj J, Chen XP, Dagher I, Jarnagin W, Yamamoto M, Strong R, Jagannath P, Lo CM, Clavien PA, Kokudo N, Barkun J, Strasberg SM. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Annals of surgery*. 2015;261(4):619-29.
80. Aghayan DL, Fretland AA, Kazaryan AM, Sahakyan MA, Dagenborg VJ, Bjornbeth BA, Flatmark K, Kristiansen R, Edwin B. Laparoscopic versus open liver resection in the posterosuperior segments: a sub-group analysis from the OSLO-COMET randomized controlled trial. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2019;21(11):1485-90.
81. Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(25):8274-81.
82. Simillis C, Constantinides VA, Tekkis PP, Darzi A, Lovegrove R, Jiao L, Antoniou A. Laparoscopic versus open hepatic resections for benign and malignant neoplasms--a meta-analysis. *Surgery*. 2007;141(2):203-11.
83. Schiffman SC, Kim KH, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of 610 patients. *Surgery*. 2015;157(2):211-22.

84. Parks KR, Kuo YH, Davis JM, B OB, Hagopian EJ. Laparoscopic versus open liver resection: a meta-analysis of long-term outcome. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(2):109-18.
85. Zhang XL, Liu RF, Zhang D, Zhang YS, Wang T. Laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of studies with propensity score-based analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2017;44:191-203.
86. Leong WQ, Ganpathi IS, Kow AW, Madhavan K, Chang SK. Comparative study and systematic review of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*. 2015;7(27):2765-73.
87. Kim H, Suh KS, Lee KW, Yi NJ, Hong G, Suh SW, Yoo T, Park MS, Choi Y, Lee HW. Long-term outcome of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: a case-controlled study with propensity score matching. *Surgical endoscopy*. 2014;28(3):950-60.
88. Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, Mazzola M, Muscara C, Scotti M, Romito R, Mariani L, Mazzaferro V. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery*. 2016;103(7):871-80.
89. Ahn KS, Kang KJ, Kim YH, Kim TS, Lim TJ. A propensity score-matched case-control comparative study of laparoscopic and open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2014;24(12):872-7.
90. Nachmany I, Pencovich N, Zohar N, Ben-Yehuda A, Binyamin C, Goykhman Y, Lubezky N, Nakache R, Klausner JM. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(12):1615-20.
91. Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(4):1203-15.
92. Castaing D, Vibert E, Ricca L, Azoulay D, Adam R, Gayet B. Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers. *Annals of surgery*. 2009;250(5):849-55.

93. Cheng Y, Zhang L, Li H, Wang L, Huang Y, Wu L, Zhang Y. Laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review. *The Journal of surgical research*. 2017;220:234-46.
94. Lewin JW, O'Rourke NA, Chiow AKH, Bryant R, Martin I, Nathanson LK, Cavallucci DJ. Long-term survival in laparoscopic vs open resection for colorectal liver metastases: inverse probability of treatment weighting using propensity scores. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2016;18(2):183-91.
95. Okuno M, Goumard C, Mizuno T, Omichi K, Tzeng CD, Chun YS, Aloia TA, Fleming JB, Lee JE, Vauthey JN, Conrad C. Operative and short-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases located in the posterosuperior liver: a propensity score matching analysis. *Surgical endoscopy*. 2018;32(4):1776-86.
96. Hasegawa Y, Nitta H, Sasaki A, Takahara T, Itabashi H, Katagiri H, Otsuka K, Nishizuka S, Wakabayashi G. Long-term outcomes of laparoscopic versus open liver resection for liver metastases from colorectal cancer: A comparative analysis of 168 consecutive cases at a single center. *Surgery*. 2015;157(6):1065-72.
97. de'Angelis N, Eshkenazy R, Brunetti F, Valente R, Costa M, Disabato M, Salloum C, Compagnon P, Laurent A, Azoulay D. Laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases: a single-center study with propensity score analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2015;25(1):12-20.
98. Kobayashi S, Fukui K, Takeda Y, Nakahira S, Tsujie M, Shimizu J, Miyamoto A, Eguchi H, Nagano H, Doki Y, Mori M. Short-term outcomes of open liver resection and laparoscopic liver resection: Secondary analysis of data from a multicenter prospective study (CSGO-HBP-004). *Annals of gastroenterological surgery*. 2018;2(1):87-94.
99. Ker CG, Chen JS, Kuo KK, Chuang SC, Wang SJ, Chang WC, Lee KT, Chen HY, Juan CC. Liver Surgery for Hepatocellular Carcinoma: Laparoscopic versus Open Approach. *International journal of hepatology*. 2011;2011:596792.
100. Alkhalili E, Berber E. Laparoscopic liver resection for malignancy: a review of the literature. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(37):13599-606.
101. Vigano L, Laurent A, Tayar C, Tomatis M, Ponti A, Cherqui D. The learning curve in laparoscopic liver resection: improved feasibility and reproducibility. *Annals of surgery*. 2009;250(5):772-82.
102. Morise Z, Ciria R, Cherqui D, Chen KH, Belli G, Wakabayashi G. Can we expand the indications for laparoscopic liver resection? A systematic review and meta-analysis of

laparoscopic liver resection for patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2015;22(5):342-52.

103. Beppu T, Wakabayashi G, Hasegawa K, Gotohda N, Mizuguchi T, Takahashi Y, Hirokawa F, Taniai N, Watanabe M, Katou M, Nagano H, Honda G, Baba H, Kokudo N, Konishi M, Hirata K, Yamamoto M, Uchiyama K, Uchida E, Kusachi S, Kubota K, Mori M, Takahashi K, Kikuchi K, Miyata H, Takahara T, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2015;22(10):711-20.

104. Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, Hatano E, Tanahashi Y, Mizuguchi T, Kamiyama T, Ikeda T, Tanaka S, Taniai N, Baba H, Tanabe M, Kokudo N, Konishi M, Uemoto S, Sugioka A, Hirata K, Taketomi A, Maehara Y, Kubo S, Uchida E, Miyata H, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2015;22(10):721-7.

105. Allard MA, Cunha AS, Gayet B, Adam R, Goere D, Bachellier P, Azoulay D, Ayav A, Navarro F, Pessaux P. Early and Long-term Oncological Outcomes After Laparoscopic Resection for Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score-based Analysis. *Annals of surgery*. 2015;262(5):794-802.

106. Gaillard M, Tranchart H, Dagher I. Laparoscopic liver resections for hepatocellular carcinoma: current role and limitations. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(17):4892-9.

107. Seehofer D, Sucher R, Schmelzle M, Ollinger R, Lederer A, Denecke T, Schott E, Pratschke J. Evolution of laparoscopic liver surgery as standard procedure for HCC in cirrhosis? *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2017;55(5):453-60.

108. Yoon YI, Kim KH, Kang SH, Kim WJ, Shin MH, Lee SK, Jung DH, Park GC, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Song GW, Hwang S, Lee SG. Pure Laparoscopic Versus Open Right Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Propensity Score Matched Analysis. *Annals of surgery*. 2017;265(5):856-63.

109. Belli G, Limongelli P, Fantini C, D'Agostino A, Cioffi L, Belli A, Russo G. Laparoscopic and open treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *The British journal of surgery*. 2009;96(9):1041-8.

110. Cherqui D, Laurent A, Tayar C, Chang S, Van Nhieu JT, Loriau J, Karoui M, Duvoux C, Dhumeaux D, Fagniez PL. Laparoscopic liver resection for peripheral hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: midterm results and perspectives. *Annals of surgery*. 2006;243(4):499-506.
111. Shehta A, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: 10-year single-center experience. *Surgical endoscopy*. 2016;30(2):638-48.
112. Memeo R, de'Angelis N, Compagnon P, Salloum C, Cherqui D, Laurent A, Azoulay D. Laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular carcinoma of cirrhotic liver: a case-control study. *World journal of surgery*. 2014;38(11):2919-26.
113. Brytska N, Han HS, Shehta A, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic liver resection for hepatitis B and C virus-related hepatocellular carcinoma in patients with Child B or C cirrhosis. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2015;4(6):373-8.
114. Benzing C, Krenzien F, Gohlke D, Andreou A, Haber P, Wabitsch S, Biebl M, Zorron R, Atanasov G, Strucker B, Raschzok N, Bahra M, Ollinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Health-related quality of life after laparoscopic liver resection. *Journal of minimal access surgery*. 2017.
115. Cauchy F, Fuks D, Nomi T, Dokmak S, Scatton O, Schwarz L, Barbier L, Belghiti J, Soubrane O, Gayet B. Benefits of Laparoscopy in Elderly Patients Requiring Major Liver Resection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;222(2):174-84.e10.
116. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, Koffron AJ, Thomas M, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Belli G, Kaneko H, Ker CG, Scatton O, Laurent A, Abdalla EK, Chaudhury P, Dutson E, Gamblin C, D'Angelica M, Nagorney D, Testa G, Labow D, Manas D, Poon RT, Nelson H, Martin R, Clary B, Pinson WC, Martinie J, Vauthey JN, Goldstein R, Roayaie S, Barlet D, Espat J, Abecassis M, Rees M, Fong Y, McMasters KM, Broelsch C, Busuttil R, Belghiti J, Strasberg S, Chari RS. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Annals of surgery*. 2009;250(5):825-30.
117. Wabitsch S DT, Geisel D, von Brunneck A-C, Andreou A, Biebl M, Pratschke J, Schmelzle M. . Single-Incision laparoscopic liver resection in ruptured liver adenoma. *CRSLS*.
118. Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *Journal of hepatology*. 2015;63(3):643-50.

119. Tozzi F, Berardi G, Vierstraete M, Kasai M, de Carvalho LA, Vivarelli M, Montalti R, Troisi RI. Laparoscopic Versus Open Approach for Formal Right and Left Hepatectomy: A Propensity Score Matching Analysis. *World journal of surgery*. 2018;42(8):2627-34.
120. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, Hausken J, Tonnessen TI, Abildgaard A, Barkhatov L, Yaqub S, Rosok BI, Bjornbeth BA, Andersen MH, Flatmark K, Aas E, Edwin B. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*. 2018;267(2):199-207.
121. El-Gendi A, El-Shafei M, El-Gendi S, Shawky A. Laparoscopic Versus Open Hepatic Resection for Solitary Hepatocellular Carcinoma Less Than 5 cm in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Study. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2018;28(3):302-10.
122. van Dam RM, Wong-Lun-Hing EM, van Breukelen GJ, Stoot JH, van der Vorst JR, Bemelmans MH, Olde Damink SW, Lassen K, Dejong CH. Open versus laparoscopic left lateral hepatic sectionectomy within an enhanced recovery ERAS(R) programme (ORANGE II-trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012;13:54.
123. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, Aroori S, Belli G, Besselink M, Briceno J, Gayet B, D'Hondt M, Lesurtel M, Menon K, Lodge P, Rotellar F, Santoyo J, Scatton O, Soubrane O, Sutcliffe R, Van Dam R, White S, Halls MC, Cipriani F, Van der Poel M, Ciria R, Barkhatov L, Gomez-Luque Y, Ocana-Garcia S, Cook A, Buell J, Clavien PA, Dervenis C, Fusai G, Geller D, Lang H, Primrose J, Taylor M, Van Gulik T, Wakabayashi G, Asbun H, Cherqui D. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Annals of surgery*. 2018;268(1):11-8.
124. Cai X. Laparoscopic liver resection: the current status and the future. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2018;7(2):98-104.
125. Wege H, Li J, Ittrich H. Treatment Lines in Hepatocellular Carcinoma. *Visceral medicine*. 2019;35(4):266-72.
126. Dietrich CF. Liver tumor characterization--comments and illustrations regarding guidelines. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2012;33 Suppl 1:S22-30.
127. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Nakajima H, Sano K, Sano M, Kato S, Kitamura T, Fatima Z, Fukushima K, Iino H, Mori Y, Fujii H, Araki T. Diagnosis of

colorectal hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, contrast-enhanced US, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI, and gadoxetic acid-enhanced MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;34(2):326-35.

128. Hau HM, Kloss A, Wiltberger G, Jahn N, Krenzien F, Benzing C, Schmelzle M, Seehofer D, Atanasov G, Bartels M. The challenge of liver resection in benign solid liver tumors in modern times - in which cases should surgery be done? *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2017;55(7):639-52.

129. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(9):1328-47; quiz 48.

130. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *Journal of hepatology*. 2016;65(2):386-98.

131. WHO W. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization technical report series*. 2000;894:i-xii, 1-253.

132. Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *British journal of anaesthesia*. 1996;77(2):217-22.

133. Doyle DJ, Garmon EH. *American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class)*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.; 2019.

134. Zacharias T, Ferreira N. Nutritional risk screening 2002 and ASA score predict mortality after elective liver resection for malignancy. *Archives of medical science : AMS*. 2017;13(2):361-9.

135. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(2):139-46.

136. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1994;19(6):1513-20.

137. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Biskup W, Neumann U, Rudolph B, Lopez-Haanninen E, Neuhaus P. Extended liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma:

A comparison of the prognostic accuracy of the fifth and sixth editions of the TNM classification. *Annals of surgery*. 2009;249(2):303-9.

138. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, Langner C, Dries V, Terracciano L, Denk H, Dienes HP. [Bioptic diagnosis of chronic hepatitis. Results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Pathology, of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and of Compensated Hepatitis (HepNet)]. *Der Pathologe*. 2004;25(5):337-48.

139. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery*. 2009;250(2):187-96.

140. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. 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):205-13.

141. Straatman J, Cuesta MA, de Lange-de Klerk ES, van der Peet DL. Long-Term Survival After Complications Following Major Abdominal Surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2016;20(5):1034-41.

142. Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Lee SH, Kubo S, Takemura S, Yamamoto T, Uenishi T, Kinoshita H. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;195(4):484-9.

143. Patrono D, Paraluppi G, Perino M, Palisi M, Migliaretti G, Berchiolla P, Romagnoli R, Salizzoni M. Posthepatectomy liver failure after simultaneous versus staged resection of colorectal cancer and synchronous hepatic metastases. *Il Giornale di chirurgia*. 2014;35(3-4):86-93.

144. Victor A, Elsasser A, Hommel G, Blettner M. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107(4):50-6.

145. D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistics in medicine*. 1998;17(19):2265-81.

146. Kuss O, Blettner M, Borgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(35-36):597-603.
147. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Sturmer T. Variable selection for propensity score models. *American journal of epidemiology*. 2006;163(12):1149-56.
148. Cheung TT, Dai WC, Tsang SH, Chan AC, Chok KS, Chan SC, Lo CM. Pure Laparoscopic Hepatectomy Versus Open Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in 110 Patients With Liver Cirrhosis: A Propensity Analysis at a Single Center. *Annals of surgery*. 2016;264(4):612-20.
149. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, Psaltopoulou T, Wang J, Buettner S, Papalois Alpha E, He J, Wolfgang CL, Pawlik TM, Weiss MJ. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgery*. 2018;267(6):1047-55.
150. Hammer GP, du Prel JB, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international*. 2009;106(41):664-8.
151. Guan CT, Zhao H, Li XQ, Qu CX, Cai JQ, Wei WW, Qiao YL. [Basic characteristics and survival analysis of patients with hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2017;39(3):231-5.
152. Engstrand J, Nilsson H, Stromberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC cancer*. 2018;18(1):78.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mareike Schulz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Laparoskopische versus offene Hemihepatektomie bei Hepatozellulärem Karzinom und colorektalen Lebermetastasen - Eine Propensity Score Matching Analyse“ / „Laparoscopic versus open hemihepatectomy for hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases - A Propensity Score Matching Analysis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

7 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Mareike Schulz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Knitter S, Andreou A, Kradolfer D, Beierle AS, Pesthy S, Eichelberg AC, Kästner A, Feldbrügge L, Krenzien F, Schulz M, Banz V, Lachenmayer A, Biebl M, Schöning W, Candinas D, Pratschke J, Beldi G, Schmelzle M. Minimal-Invasive Versus Open Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: Bicentric Analysis of Postoperative Outcomes and Long-Term Survival Using Propensity Score Matching Analysis. Journal of clinical medicine. 2020;9(12).

[Beitrag im Einzelnen: Mareike Schulz war verantwortlich für die Sammlung und Dokumentation von Primärdaten. Zur Sammlung gehörte die retrospektive Auswahl von Patienten mit colorektalen Metastasen entsprechend der Einschlusskriterien aus dem Krankenhausinformationssystem, sowie die Durchsicht und Dokumentation von patientenbezogenen Daten aus den Patientenakten, OP-Protokollen, Laborwerttabellen und Tumordatenbanken. Die gesammelten Primärdaten wurden in einer Datenbank gesammelt und für die statistische Analyse aufbereitet. Diese dienten als Teilgrundlage für die statistische Analyse. Zusätzlich erfolgte eine kritische Kommentierung des Publikationsentwurfes.]

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8 Lebenslauf

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

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

9 Publikationsliste

Publikation 1:

Knitter S, Andreou A, Kradolfer D, Beierle AS, Pesthy S, Eichelberg AC, Kästner A, Feldbrügge L, Krenzien F, Schulz M, Banz V, Lachenmayer A, Biebl M, Schöning W, Candinas D, Pratschke J, Beldi G, Schmelzle M. Minimal-Invasive Versus Open Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: Bicentric Analysis of Postoperative Outcomes and Long-Term Survival Using Propensity Score Matching Analysis. Journal of clinical medicine. 2020;9(12).

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Vollendung meiner Dissertation ermöglicht haben:

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Johann Pratschke für die Überlassung des Forschungsthema.

Darüber hinaus möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Moritz Schmelzle für die Betreuung meiner Arbeit bedanken. Besonders die wohlportionierte Kritik half mir das Beste aus dieser Arbeit zu herauszuholen.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn PD Dr. med. Andreas Andreou, der mir den Start in das Doktorandenleben sehr erleichtert hat und jederzeit für mich erreichbar war.

Vielen Dank an Dr. med. Linda Feldbrügge und Simon Wabitsch für die Unterstützung während der Umsetzung.

Mein größter Dank geht an meine Familie und Freunde. Ihr habt es möglich gemacht, dass ich trotz meiner beiden bezaubernden Töchter Zeit und Kraft für diese Arbeit gefunden habe.

Der Weg ist das Ziel.