

**Untersuchung des perioperativen Outcomes und des
onkologischen Langzeit-Follow-ups bei Patienten mit
hepatozellulärem Karzinom nach chirurgischer
Resektion in Abhängigkeit der Barcelona Clinic Liver
Cancer-Klassifikation**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Carolina Toros

aus Ratingen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Tim Glowka
2. Gutachter: Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.08.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff

Für meinen Papa

(1957 – 2006)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	10
1.1 Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms	11
1.2 Diagnostik	13
2. Material und Methoden	14
2.1 Einschlusskriterien und Datenbank	14
2.2 Patientenaufnahme	16
2.2.1 Präoperative Evaluierung des Patienten	17
2.2.2 Indikation zur Resektion	19
2.3 Operation	24
2.3.1 Resektion des hepatozellulären Karzinoms	25
2.3.2 Postoperatives Management	26
2.4 Klassifikation von Komplikationen	27
2.5 Statistik	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Demografische Daten und Patientencharakteristika	29
3.2 Perioperative Daten	34
3.3 Postoperative Komplikationen	36
3.4 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	38
4. Diskussion	41
4.1 Demografische Daten	42
4.2 Perioperative Daten und postoperative Komplikationen	43
4.3 Gesamtüberleben	47
4.3.1 Gesamtüberleben nach Resektion bei eingeschränktem Leistungsstand	48

4.3.2 Gesamtüberleben bei erhöhtem MELD-Score	49
4.3.3 Gesamtüberleben bei multipler Tumormanifestation	51
4.3.4 Gesamtüberleben bei portaler Hypertension	54
4.4 Fazit	58
5. Zusammenfassung	59
6. Abbildungsverzeichnis	61
7. Tabellenverzeichnis	62
8. Literaturverzeichnis	63
9. Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
ASA	American Society of Anesthesiologists
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive care
CD	Clavien-Dindo
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CPG	Clinical Practice Guidelines
CT	Computertomographie
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
FFP	Fresh Frozen Plasma
G	Differenzierung Tumor
HCC	hepatozelluläres Karzinom
INR	International Normalized Ratio
L	Lymphbahn
LD	Leberdekompensation
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LR	Leberresektion
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NAFLD	nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
OP	Operation

PHT	portale Hypertension
PS	Performance Status
R	Residualtumor
RAF	Radiofrequenzablation
SE	Standard-Exception
SIRT	selektive interne Radiotherapie
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TARE	transarterielle Radioembolisation
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
TPZ	Thromboplastinzeit
V	Gefäßinvasion

SI-Einheiten nach der physikalisch- technischen Bundesanstalt in Braunschweig/Berlin:

cm	Centimeter
g/l	Gramm pro Liter
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minuten
ml	Millimeter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter

1. Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die weltweit fünfthäufigste Krebserkrankung bei Männern und die neunthäufigste bei Frauen (Raschzok et al., 2016). Sie stellt weltweit die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache dar (Yang et al., 2019). Schätzungen zufolge wird sich die Zahl von weltweit 841.090 Fällen im Jahr 2018 auf mehr als 1.300.000 Fälle im Jahr 2040 steigern (Rawla et al., 2018). In Deutschland sind im Jahr 2015 4.416 Menschen an einem HCC verstorben. Die Prognose ist nach wie vor sehr ungünstig. Das mediane Überleben liegt bei unter einem Jahr und die relative 5-Jahres Überlebensrate bei 16,4 % bei den Männern und 15,9 % bei den Frauen (Schönfeld und Kraywinkel, 2018).

Präkanzerosen sind die chronische Infektion mit Hepatitis B und C, eine metabolische Lebererkrankung, Alkoholabhängigkeit und die Exposition gegenüber Nahrungsgiften wie Aflatoxinen und Aristolochiasäure (Yang et al., 2019). Diese Risikofaktoren können durch eine gezielte Prävention und Aufklärung potenziell vermieden werden. Die Überwachung von Risikopatienten und eine entsprechend frühzeitige Erkennung können die Chancen auf eine kurative Therapie deutlich erhöhen (Singal et al., 2022).

Die Kriterien, welche die individuelle Therapie von Patienten mit einem HCC bestimmen, sind Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion sowie zahlreicher Veröffentlichungen. Von zentraler Bedeutung ist die Tatsache, dass das HCC zu 80 – 90 % auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht. 5 – 30 % der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln im Laufe ihres Lebens ein HCC (El-Serag, 2011). Die individuelle Behandlungsempfehlung muss neben der Tumorlast auch die Grunderkrankung und die Restleberfunktion berücksichtigen. Potenziell kurative Therapiemodalitäten sind neben der Resektion die Ablation und die Lebertransplantation (Scherber et al., 2018). Palliative Therapieoptionen umfassen die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die transarterielle Radioembolisation (TARE) sowie medikamentöse Therapiemöglichkeiten (Reig et al., 2022).

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation bei Patienten mit einem HCC, innerhalb der Milan-Kriterien, liegt bei über 70 % (Ioannou et al., 2008). Ähnlich hohe 5-

Jahres-Überlebensraten können für Patienten mit frühem Tumorstadium durch Ablation und Resektion erreicht werden. Ohne die Möglichkeit von Resektion, Ablation oder Transplantation ist die Lebenserwartung deutlich schlechter (Reig et al., 2022).

Die von der European Association for the Study of the Liver (EASL) veröffentlichten Leitlinien sehen nur für einen kleinen Anteil der HCC-Patienten mit frühem Tumorstadium die potenziell kurative operative Resektion als primäre Behandlungsoption vor. Für das Gros der Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium oder Komorbiditäten empfiehlt die Leitlinie eine Transplantation oder palliative Verfahren als primäre therapeutische Option (Galle et al., 2018).

Nicht zuletzt aufgrund des Mangels an Spenderlebern muss hinterfragt werden, ob die in den Leitlinien vorgegebene Therapieempfehlungen nicht zu vielen Patienten die potenziell kurative operative Therapieoption vorenthält und ob eine Resektion der HCC-Herde selbst bei fortgeschrittenem Tumorstadium mit vertretbarem Risiko durchgeführt und so das Outcome und die Lebenserwartung gesteigert werden kann.

Gegenstand dieser Studie ist die retrospektive Analyse von 107 Patienten, welche in den Jahren 2013 bis 2020 am Universitätsklinikum Bonn an einem HCC operiert wurden. Dabei sind sowohl Patienten innerhalb als auch außerhalb der Leitlinien-Empfehlung der EASL operiert worden. Anhand unseres Kollektivs wird evaluiert, ob sich das Outcome von operativ therapierten Patienten mit frühem oder fortgeschrittenem Tumorstadium unterscheidet und inwiefern die limitierte Leitlinienempfehlung in Bezug auf die operative Therapie sinnvoll erscheint.

1.1 Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms

In den meisten Fällen entsteht ein HCC als Komplikation einer vorbestehenden Lebererkrankung. Demnach lässt sich bei rund 80 – 90 %, der an einem HCC erkrankten Patienten, eine Leberzirrhose erkennen (Abedin und Trojan, 2020). Die Leberzirrhose stellt den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung eines HCC dar (Tsukuma et al., 1993). Das Risiko der Entwicklung eines HCC in der zirrhotischen Leber hängt hierbei von der Ätiologie der Leberzirrhose ab (Ioannou et al., 2007). Insbesondere Patienten, die an

einer chronischen, viral verursachten Hepatitis leiden, entwickeln überdurchschnittlich häufig ein HCC (Fattovich et al., 2004). Zusätzlich steigt das Risiko mit Fortschreiten des Zirrhosegrades der Leber. Zudem besteht eine Korrelation zwischen dem HCC-Risiko und dem Vorliegen einer portalen Hypertonie (Lok et al., 2009).

In Westeuropa stellt eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus den Hauptrisikofaktor für ein HCC dar (Akinyemiju et al., 2017). Ohne Therapie kommt es bei 70 % der Patienten zu einer Chronifizierung der Erkrankung, daraufhin entwickeln 30 – 45 % innerhalb der folgenden 20 Jahre eine Leberzirrhose. Auf dem Boden dieser Leberzirrhose bildet sich dann bei ca. 20 % der Patienten im Verlauf ein HCC (Seehofer et al., 2002). Durch additive Risikofaktoren wie missbräuchlichem Alkoholkonsum oder eine Co-Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus, wird das Risiko für die Entstehung eines Leberkarzinoms zusätzlich signifikant erhöht (Seehofer et al., 2002).

Im Gegensatz zu Westeuropa ist weltweit die chronische Hepatitis-B-Infektion der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC (Akinyemiju et al., 2017). Besonders stark ist das Hepatitis-B-Virus im asiatisch-pazifischen Raum verbreitet. Hier erkranken schon Kinder direkt nach der Geburt oder im Kindesalter an der Virusinfektion (Yang et al., 2002). Ungefähr 20 – 30 % der chronisch Hepatitis-B-Infizierten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine Leberzirrhose (Seehofer et al., 2002). In den westlichen Ländern konnte durch aktive Immunisierung durch Impfungen im Kindesalter ein deutlicher Rückgang der Hepatitis-B-Infektionen verzeichnet werden (Seehofer et al., 2002).

Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) repräsentieren eine zunehmende Ursache an zirrhotischen Erkrankungen der Leber und folglich für die Entwicklung eines HCC (Estes et al., 2018). Eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung ist gekennzeichnet durch eine mehr als fünfprozentige Leberfettansammlung, bei gleichzeitigem Ausschluss anderer Ursachen der Fettleber, wie Alkoholmissbrauch oder Virusinfektionen (Byrne und Targher, 2015).

Eine ebenfalls sehr wichtige Rolle für die Entwicklung einer Leberzirrhose stellt der chronische Alkoholmissbrauch dar. Studien belegen, dass bis zu 35 % der hepatozellulären Karzinome auf dem Boden einer alkoholischen Leberzirrhose entstehen

(Bruix und Sherman, 2005). Es gibt auch Hinweise darauf, dass ein erhöhter Alkoholkonsum auch ohne die Ausbildung einer Leberzirrhose ein HCC begünstigen kann (Chiesa et al., 2000).

1.2 Diagnostik

Klinisch ist das HCC im frühen Stadium meist asymptomatisch und wird bei Patienten mit vorbekannter Lebererkrankung im Zuge der Früherkennung mittels Sonographie oder als Zufallsbefund einer Schnittbildgebung des Abdomens diagnostiziert. Das HCC in der nicht-zirrhotischen Leber ist zum Diagnosezeitpunkt meist größer, dafür aber weniger invasiv wachsend. Klinisch macht es sich häufig durch Symptome wie Druckgefühl, abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Gewichtsverlust bemerkbar (Ringe und Hinrichs, 2021).

Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“ aus dem Jahr 2021 stellt klare Anforderungen bezüglich der Bildgebung und visualisiert einen diagnostischen Algorithmus, welcher im klinischen Alltag Anwendung finden soll (Voesch et al., 2022). Demnach dient die Sonographie der initialen Einschätzung bei bekannten Risikopatienten. Das HCC in einer zirrhotischer Leber soll primär durch eine Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) nachgewiesen werden. Hier zeigt das HCC eine arterielle Hypervaskularisation und ein Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase. Eine weiterführende Diagnostik mittels Computertomographie (CT) oder kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS) soll bei unklarem Befund der MRT erfolgen. Präsentiert sich ein Leberrundherd, der mindestens einen Durchmesser von einem Zentimeter aufweist, sowie ein untypisches Kontrastmittelverhalten zeigt, sollte bei kurativer Therapieplanung eine weitere Bildgebung durchgeführt werden. Präsentiert sich ein solcher Leberrundherd bei nicht kurativen Behandlungsansatz, soll zumindest eine Biopsie erfolgen (Voesch et al., 2022)

2. Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien und Datenbank

Diese Studie umfasst 107 Patienten mit HCC, welche im Zeitraum der Jahre 2013 bis 2020 in der chirurgischen Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Uniklinikums Bonn reseziert wurden.

Die angewandten Daten wurden retrospektiv erhoben und in eine Datenbank (Microsoft Excel 2013, Microsoft Corporation, Redmond Washington USA) eingefügt.

Als epidemiologische Parameter sind Name, Vorname, Alter, Geschlecht, Geburtsdatum und Alter bei der Operation eingefügt worden. Zusätzlich wurden die Daten Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) erhoben. Zudem wurden Aufnahmedatum, Entlassungsdatum und Operationsdatum dokumentiert, ebenso die Verweildauer nach der Operation und der Status zum Überleben des Patienten. Wenn möglich wurden Todestag, letzter Kontakt und das rezidiv freie Überleben des Patienten ermittelt. Konnte der Todestag nicht bestimmt werden, wurde das Datum des letzten Kontaktes dem Todestag gleichgesetzt und das Ergebnis entsprechend zensiert.

Bei den erhobenen Laborparametern waren für diese Arbeit der Quick-Wert, das Albumin, Bilirubin und das Alpha-Feto-Protein (AFP) wegweisend. Hierbei wurden stets die Werte, welche unmittelbar vor der Leberresektion ermittelt wurden, erfasst.

An klinischen Parametern wurden insbesondere das Vorhandensein einer Leberzirrhose und anderer begleitender Erkrankungen betrachtet, so beispielsweise das Vorliegen einer portalen Hypertension und der Varizenstatus des oberen Gastrointestinaltraktes. Auch wurden Hepatitiden sowie abdominelle Voroperationen erfasst. Ebenso wurde dokumentiert, ob in der Vergangenheit ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) angelegt wurde.

Erfasst wurden auch kardiale und pulmonale Vorerkrankungen, ebenso Stoffwechsel- und Nierenerkrankungen. Außerdem wurde ermittelt, ob die Patienten präoperativ bereits onkologisch vorbehandelt wurden.

Als potenziell prognoserelevante Parameter wurden in dieser Studie die TMN-Klassifikation (englisch: Tumor, Node, Metastasis; deutsch: Tumor, Lymphknoten, Metastasen) (Wittekind et al., 2002) und die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation erfasst (Reig et al., 2022). Ebenso wurde der Child-Pugh-Score (Wang et al., 2016) und der Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score als Indikator der Leberfunktion ermittelt (Gressner und Gressner, 2019c).

Des Weiteren wurde geprüft, ob die Patienten die Milan-Kriterien erfüllen und der Performance Status der Eastern Cooperative of Oncology Group (ECOG-PS) erfasst (Blagden et al., 2003).

(Ausführliche Beschreibung ab Seite 17).

Zusätzlich wurde das Vorhandensein von Aszites und das Vorliegen einer Enzephalopathie klassifiziert. Präoperativ bekannte Tumorparameter wurden ebenso wie Daten, welche sich aus der feingeweblichen Untersuchung der OP-Präparate ableiten lassen, erfasst. Hierzu gehörten unter anderem die Größe, Anzahl und der Differenzierungsgrad der Tumorherde. Auch die Größe des tumorfreien Sicherheitsabstandes sowie das eventuelle Vorhandensein extrahepatischer Tumormanifestationen wurde ermittelt.

Hinsichtlich der erfolgten Diagnostik wurde festgehalten, ob die präoperative Diagnostik durch CT, MRT, CEUS und/oder histologische Sicherung erfolgte. Durch das Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) wurde bestimmt, wie hoch anhand der präoperativen Bildgebung die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines HCC war.

An operativen Daten wurde die Schnitt-Naht-Zeit und der intraoperative Blutverlust ebenso wie der Transfusionsbedarf, aufgeschlüsselt nach Erythrozytenkonzentraten (EK), Fresh-Frozen-Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK), ermittelt. Zudem

wurde festgehalten, ob die Patienten noch weitere Operationen während des gleichen Krankenhausaufenthaltes erhielten.

Postoperativ wurde die Liegezeit auf der Intensivstation und die kumulative Beatmungszeit erfasst. Dokumentiert wurden Komplikationen wie Nachblutungen, Wundinfektionen, Gefäßverschlüsse, Komplikationen des Gallengangs und Pneumonien. Patienten, die im weiteren Verlauf eine Lebertransplantation erhielten oder sich mit Verdacht auf ein HCC einer Resektion unterzogen, deren histologische Untersuchung aber einen anderen Tumor ergab, wurden aus unserer Studie ausgeschlossen.

2.2 Patientenaufnahme

Die Zuweisung der Patienten erfolgte in der Regel durch Übernahme aus anderen Krankenhäusern und durch Überweisung niedergelassener Ärzte aus überregionalen Gebieten. Zudem wurden Patienten intern aus der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Bonn überwiesen.

Nach Sichtung der Befunde und Komplettierung der Diagnostik erfolgte die interdisziplinäre Besprechung in der wöchentlich stattfindenden Tumorkonferenz des Zentrums für Integrierte Onkologie am Standort Bonn. Gemeinsam mit den Fachärzten aus der Gastroenterologie, Radiologie, Pathologie, Onkologie, Nuklearmedizin und Viszeralchirurgie wurde über das optimale individuelle Therapiekonzept beraten. Anschließend wurde der Patient in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über das empfohlene Behandlungskonzept sowie therapeutische Alternativen wie Lebertransplantation, TACE, selektive Interne Radiotherapie (SIRT) oder Radiofrequenzablation (RAF) informiert.

2.2.1 Präoperative Evaluierung des Patienten

Vor der geplanten Resektion wurden neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung auch verschiedene Laborparameter bestimmt. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf dem Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin, Albumin und der plasmatischen Gerinnungsfunktion (Quick). Sie dienen dazu, den aktuellen Funktionsstatus der Leber einfach abschätzen und den Child-Pugh-Score und den MELD-Score berechnen zu können.

Der Child-Pugh-Score wurde im Jahr 1964 von Child und Turcotte vorgeschlagen und im Jahr 1973 von Pugh modifiziert. Anfangs diente der Child-Pugh-Score besonders der Risikoabschätzung von portokavalen Shuntoperationen (Müller, 2019).

Heute wird der Child-Pugh-Score bevorzugt verwendet, um die residuale Funktion einer vorgeschädigten Leber zu beurteilen. Er dient der Abschätzung der Prognose für Patienten mit Leberzirrhose. Dieses Bewertungssystem ist sehr weit verbreitet und findet auch in der BCLC-Klassifikation Anwendung. Berechnet wird der Child-Pugh-Score durch Laborparameter wie Gesamtbilirubin, Albumin, Prothrombin sowie durch Einbeziehung klinischer Parameter wie das Vorhandensein von Aszites oder einer hepatischen Enzephalopathie. Er lässt sich anhand von Punktwerten in die Stadien A (mild), B (mäßig) und C (schwer) einteilen (Wang et al., 2016)

Tab. 1: Kriterien Child-Pugh-Score (Gressner und Gressner, 2019a)

	Stadium A	Stadium B	Stadium C
Bilirubin (mg/dl)	<2,0	2,0–3,0	>30
Albumin (g/l)	>35	28–35	<28
TPZ (%); INR	>70; <1,7	40–70; 1,7–2,3	<40; >2,3
Aszites	∅	Leicht zu behandeln	Schwer zu behandeln
Enzephalopathie	∅	Stufen I, II	Stufen III, IV
Ernährungsstatus	Darm	Mäßig	Stark reduziert
Punkte-Punkte	5–7	8–10	11–15

INR: international normalisiertes Verhältnis; TPZ: Thromboplastinzeit

Der MELD-Score dient der Prognoseeinschätzung von Patienten mit einer Leberzirrhose und gilt als ein zuverlässiger Prädiktor hinsichtlich der kurz- und mittelfristigen

Überlebensrate des Patienten. Zudem korreliert sein Wert gut mit der residualen Leberfunktion (Gressner und Gressner, 2019b). Dabei basiert seine Berechnung auf drei objektiven labormedizinischen Kenngrößen: Kreatin, Bilirubin und International Normalized Ratio (INR) (Kamath et al., 2001). Klinisch wird der MELD-Score eingesetzt, um die Erkrankungsschwere von Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung vergleichbar zu machen und somit die Dringlichkeit einer Transplantation zu ermitteln.

Die Lebertransplantation wird in der Regel auf Patienten beschränkt, bei denen ein möglichst geringes Risiko für ein Tumorrezidiv vorliegt. Zur Abschätzung dieses Risikos werden die Milan-Kriterien untersucht. Ein Patient mit einem HCC in Leberzirrhose erfüllt diese Kriterien, wenn ein einzelner Tumorherd mit einem maximalen Diameter von 5 cm oder bis zu drei Tumorherde mit einem maximalen Diameter von 3 cm unter Ausschluss einer Makrogefäßinvasion oder Fernmetastasen vorliegen (Aehling et al., 2020). Erfüllt ein Patient die Milan-Kriterien, erhält er einen Standard-Exception-Status (SE-Status), welcher zu einer Priorisierung auf der Warteliste der Organspende führt (Bundesärztekammer, 2017).

Eine weitere präoperative Evaluierung erfolgte durch Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten. Die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) hat 1960 den ECOG Performance Status (ECOG PS) festgelegt. Dieser definiert den funktionellen Status von Krebspatienten. Es wird häufig angewendet, um Lebensqualität, Leistungsstatus und Ansprechen auf eine Behandlung zu beurteilen. Zudem ist er wegweisend bei der Entscheidung, welche Patienten physisch für eine entsprechende Therapieform geeignet sind (Blagden et al., 2003). Der ECOG-Status wird in 5 verschiedene Schweregrade eingeteilt (Sok et al., 2019).

Tab. 2: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (Sok et al., 2019)

ECOG PS	Definition
Grad 0	Der Patient gibt keine Einschränkung des Allgemeinzustandes an
Grad 1	Der Allgemeinzustand ist eingeschränkt, jedoch ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität
Grad 2	Die körperliche Aktivität ist eingeschränkt, der Patient verbringt weniger als 50% der Tageszeit im Bett
Grad 3	Die körperliche Aktivität ist eingeschränkt und der Patient liegt mehr als 50 % der Tageszeit im Bett
Grad 4	Der Patient ist dauerhaft bettlägerig.
Grad 5	Der Patient ist Tod

Um präoperativ die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines HCC einheitlich beurteilen zu können, wurde das Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) angewandt. Es wurde im Jahr 2011 entwickelt und dient einer einheitlichen Interpretation von CT und MRT bei der Diagnostik eines HCC. Knötchen, die in der Bildgebung bei Patienten mit erhöhtem HCC-Risiko dargestellt werden, werden in folgende Kategorien eingeteilt: definitiv gutartig, wahrscheinlich gutartig, mittlere Wahrscheinlichkeit, wahrscheinlich ein HCC, definitiv ein HCC (LI-RADS 1-5) (Mitchell et al., 2015).

2.2.2 Indikation zur Resektion

Die nach Leitlinien zu ergreifende primäre Therapieoption ist nicht nur von Tumorstadium, Vorerkrankungen und Allgemeinzustand des Patienten abhängig. Insbesondere vorbestehende Lebererkrankungen sowie eine bereits prätherapeutisch eingeschränkte Leberfunktion schränken die potentiellen Behandlungsoptionen ein und beeinflussen den möglichen Behandlungserfolg erheblich (Bruix und Sherman, 2005).

Die EASL veröffentlicht regelmäßig *Clinical Practice Guidelines* (CPG), welche den Einsatz von Überwachungs-, Diagnose- und Therapiestrategien definieren, die für Patienten mit einem HCC empfohlen werden. Die Leitlinienentwicklungsgruppe setzt sich

aus internationalen Experten aus den Bereichen Hepatologie, Chirurgie, Radiologie, Onkologie und Pathologie zusammen. (Galle et al., 2018). Für die Entscheidungsfindung der individuellen Therapie soll ein Staging-System neben der Tumorbelastung auch Leberfunktion und Leistungsstatus des Patienten berücksichtigen. Die BCLC-Klassifikation konnte mehrfach validiert werden und soll neben einer prognostischen Vorhersage auch die Therapieoptionen aufzeigen (Galle et al., 2018).

Die BCLC-Klassifikation wurde 1999 erstmals im „Seminar of Liver Disease“ vorgestellt und fortan modifiziert (Llovet et al., 1999). Die letzte offizielle Aktualisierung stammt aus dem Jahr 2018 (Galle et al., 2018). Im Jahr 2022 hat die BCLC-Gruppe ein Update zu den Leitlinien aus dem Jahr 2018 gegeben (Reig et al., 2022). Patienten werden anhand der Anzahl und Größe der HCC-Knoten, dem Child-Pugh-Score als Parameter für die residuale Leberfunktion, Begleiterkrankungen und dem Allgemeinzustand in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt (Scherber et al., 2018). Ziel ist dabei die Komplexität der Erkrankung zu berücksichtigen und Patienten mit homogener Prognose in entsprechende Gruppen einzuteilen (Llovet et al., 1999).

Einen Überblick über das BCLC-Staging-System und eine von der EASL entsprechend empfohlene Behandlungsstrategie zeigen die folgenden Abbildungen. Unsere Patienten wurden anhand des BCLC-Staging-Systems aus dem Jahr 2018 klassifiziert.

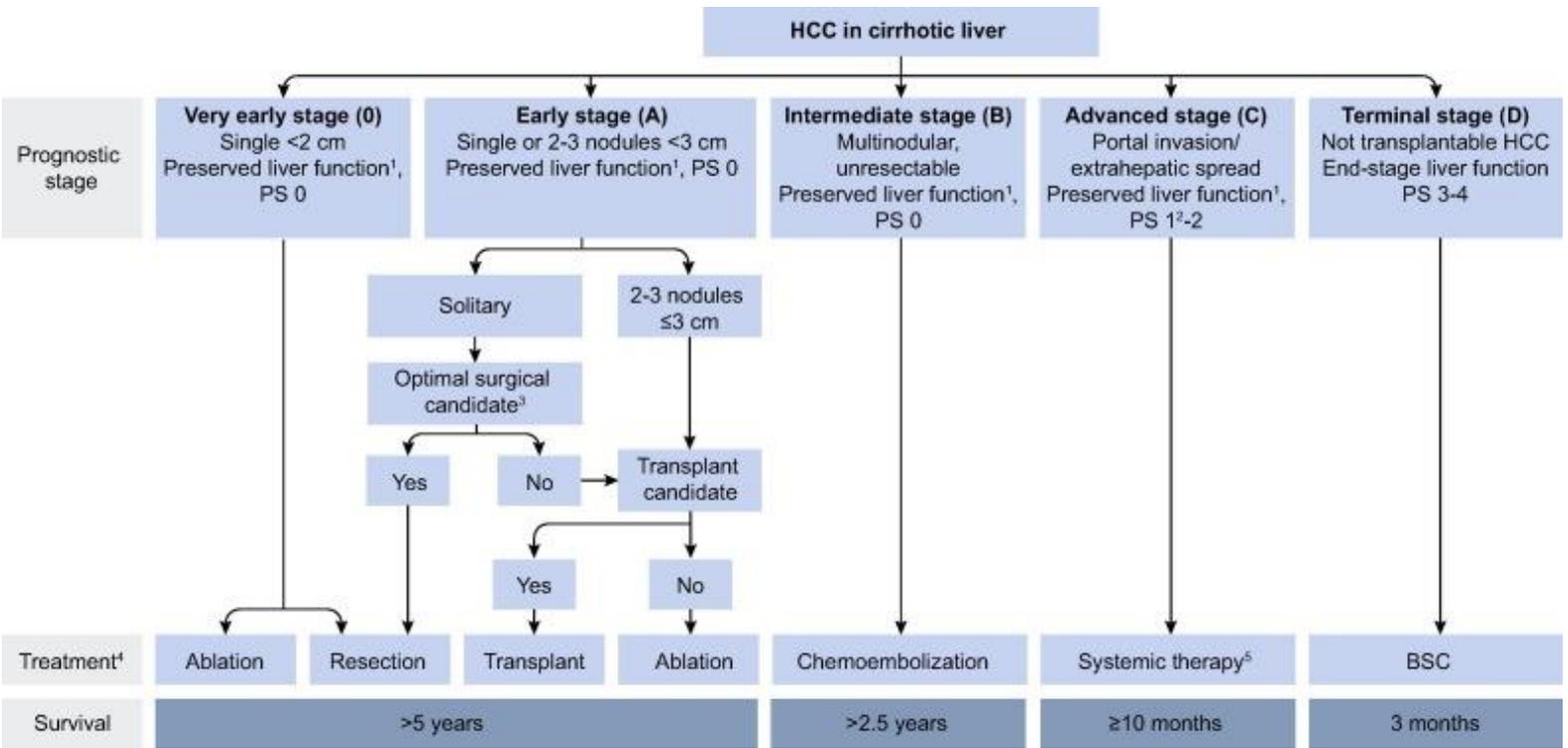
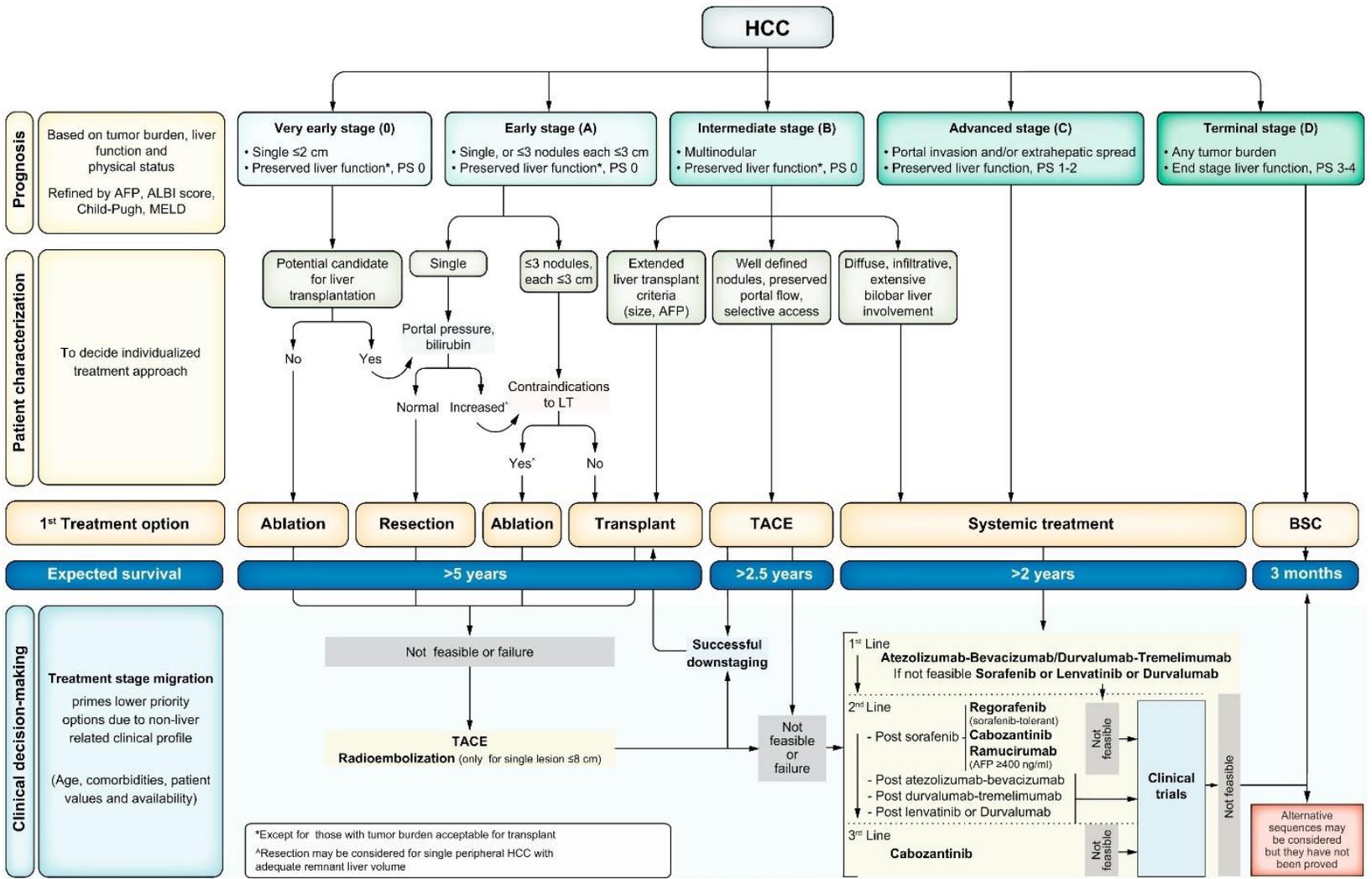


Abb. 1 : Modifiziertes BCLC-Staging-System und Behandlungsstrategie 2018 (Galle et al., 2018)

Abb. 2: Modifiziertes BCLC-Staging-System und Behandlungsstrategie 2022 (Reig et al., 2022)



Patienten der Gruppe *BCLC 0* sollten leitliniengerecht mittels Ablation oder Resektion therapiert werden. Entscheidend für die Einstufung in diese Gruppe ist eine Tumorgröße kleiner 2 cm. Zudem darf keine vaskuläre Tumorinvasion vorliegen. Ebenso müssen die residuale Leberfunktion und der Leistungsstatus des Patienten kategorisch hoch eingestuft werden (Galle et al., 2018).

Der Gruppe *BCLC A* sind Erkrankte zuzuordnen, die an einem solitären Tumorherd mit einem Diameter größer 2 cm leiden. Alternativ dürfen Patienten im Stadium *BCLC A* bis zu drei Tumorherde aufweisen, wenn der größte Herd einen Durchmesser von 3 cm nicht überschreitet. Unabhängig von der Tumorgröße muss der Leistungsstand des Patienten zufriedenstellend sein, damit dieser der Gruppe *BCLC A* zugeordnet werden kann. Bei Patienten der Gruppe *BCLC A* soll die primäre Therapie entweder durch Resektion, Transplantation oder Ablation erfolgen (Galle et al., 2018).

Eine Therapie mittels Resektion wird für Patient der Gruppe *BCLC A* mit dem Status „*optimal surgical candidate*“ empfohlen. Ob ein Patient entsprechend des Flowcharts der EASL als „*optimal surgical candidate*“ gewertet werden kann, hängt von der Schwere der portalen Hypertension in Kombination mit dem Ausmaß der Resektion und Leberfunktionsindikatoren wie dem MELD-Score ab. Die Funktion der zirrhotischen Leber sollte dem Child-Pugh-Score A entsprechen und der MELD-Score kleiner als 10 sein. Handelt es sich um einen solitären Tumor und der Patient erfüllt die Charakteristika eines „*optimal surgical candidate*“, so sprechen sich die Autoren der CPG für eine Resektion aus. Andernfalls sollte eine Transplantation angestrebt werden (Galle et al., 2018).

Bis zum *BCLC-Stadium B* sollte der Performance Status gleich 0 sein. Liegt der Performance Status bei Werten zwischen 1 – 4, wird der Patient automatisch der Gruppe *BCLC C* oder *D* zugeordnet. Alle Stadien, die darüber hinausgehen (Stadien: *BCLC B, C und D*) sollten laut Leitlinie der EASL nicht primär chirurgisch in kurativer Absicht operiert werden. (Galle et al., 2018)

Die letzte offizielle Aktualisierung der Leitlinien der EASL wurde im Jahr 2018 veröffentlicht. Im Jahr 2022 hat die BCLC-Gruppe ein Update zu den Empfehlungen aus dem Jahr 2018 gegeben. Diese beziehen sich besonders auf Änderungen der Therapie der Gruppen *BCLC B* und *BCLC C*. Das Update von 2022 verändert die Empfehlungen

für Patienten, die eine Resektion erhalten sollten nicht wesentlich (Reig et al., 2022). Daher ist für die Arbeit weiterhin der Flowchart der Leitlinie der EASL aus dem Jahr 2018 bestimmend.

Aus unserem Studienkollektiv sind 50 Patienten gemäß der Empfehlung der EASL genannten „*Clinical practice guidelines*“ operiert worden. Dies bedeutet im folgenden Zusammenhang, dass der Patient an einem solitären Tumor erkrankt ist und zum Zeitpunkt der Operation eine ausreichende Restleberfunktion aufwies. Diese Patienten werden im Folgenden der „*BCLC-In*“-Gruppe zugeordnet.

Weitere 57 Patienten unseres Kollektivs wurden außerhalb dieser Empfehlung der EASL an einem HCC operiert. Dabei zeigten die Patienten entweder multiple Tumormanifestationen, einen eingeschränkten Performancestatus oder Begleitsymptome einer Lebererkrankung. Patienten dieser Klassifikation werden im Folgenden der „*BCLC-Out*“-Gruppe zugerechnet.

2.3 Operation

Vor der Resektion ist es wichtig auf die postoperative Leberreserve zu achten. In einer nicht zirrhotisch veränderten Leber sollte nach der Resektion ein Leberrestvolumen von mindestens 20 – 30 % verbleiben. Liegt eine Zirrhose vor, ist ein residuales Lebervolumen von 30 – 40 % anzustreben (Raschzok et al., 2016). Im Falle einer erweiterten Leberresektion bei absehbar zu geringem Restvolumen nach Resektion kann vor der Resektion eine Embolisation des tumortragenden Pfortader- oder Leberarterienastes erfolgen. Auf diese Weise wird eine Hypertrophie des übrigen Lebergewebes bereits vor der Resektion induziert. Hierdurch kann das Risiko eines postoperativen Versagens der Restleber, der gefürchteten „*Small-for-Size*“ Situation, verringert werden (Schrem et al., 2011).

2.3.1 Resektion des hepatozellulären Karzinoms

Die Leberresektion kann über eine Laparotomie oder einen minimalinvasiven Zugang, mittels Laparoskopie, erfolgen. Unabhängig vom operativen Zugangsweg wird zwischen nicht anatomischen, den sogenannten atypischen Resektionen und anatomischen Resektionen unterschieden. Das Leberparenchym wird in 9 Segmente unterteilt (I, II, III, IVa, IVb, V, VI, VII, VIII). Eine anatomische Leberresektion kann die Resektion eines oder mehrerer Lebersegmente umfassen. Anatomische und atypische Resektionen sind hinsichtlich des onkologischen Outcomes als gleichwertig zu betrachten, sofern ein mikroskopisch tumorfreier Resektionsrand erreicht wurde (Scherber et al., 2018).

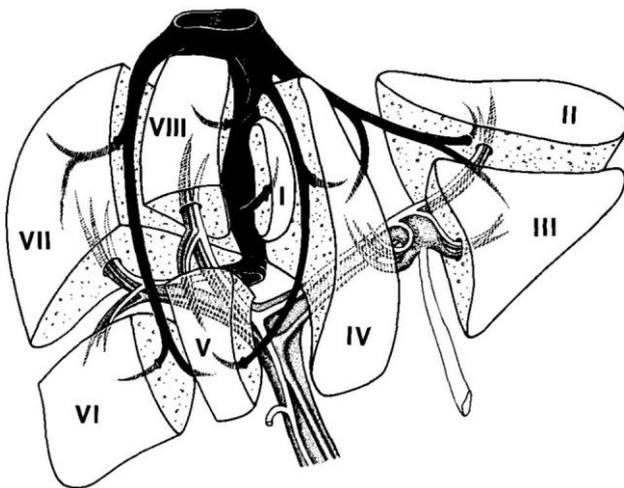


Abb. 3: Lebersegmente; Funktionelle Aufteilung der Leber (Bismuth, 1982).

Bei anatomischen Leberresektionen orientieren sich die Resektionsgrenzen an der Anatomie der Leber. Hierbei werden komplette funktionell autonome Parenchymbezirke, die von einem Ast der A. hepatica, der V. portae und des Ductus hepaticus versorgt werden, entfernt. Hierbei kann zwischen einer sektororientierten und einer segmentorientierten Resektion unterschieden werden (Schrem et al., 2011). Im Gegensatz dazu legen bei der atypischen Leberresektion nicht die anatomischen Strukturen, sondern die Tumorlokalisierung die Resektionsgrenzen fest. Fokus einer

atypischen Leberresektion ist die Minimierung des Verlustes von funktionellem Lebergewebe (Schrem et al., 2011).

Das laparoskopische Vorgehen kann insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose von Vorteil sein. Durch die Minimierung der Zugangswege kann der operative Flurschaden minimiert und so das Risiko von postoperativen Komplikationen wie Aszites, Proteinmangel und Leberfunktionsstörungen reduziert werden. In Studien konnte für laparoskopische Leberresektionen ein reduzierter intraoperativer Blutverlust und eine geringe Transfusionsrate nachgewiesen werden. Onkologisch scheinen die offene und die laparoskopische Leberresektionen hinsichtlich des rezidiv freien und des Langzeitüberlebens gleichwertig zu sein (Scherber et al., 2018).

2.3.2 postoperatives Management

Die Patienten wurden in der Regel unmittelbar nach erfolgter Resektion auf die Intensivstation verlegt und dort in der in der Nacht des OP-Tages überwacht. Anschließend erfolgte die Verlegung auf die chirurgische Wachstation. In einigen Fällen wurden die Patienten direkt nach der Operation auf die Wachstation verlegt. Auf der chirurgischen Wach- oder Normalstation wurde ein frühzeitiger Kostaufbau und eine rasche Mobilisation des Patienten angestrebt.

Zeitnah postoperativ erfolgte eine Röntgenaufnahme des Thorax, um pathologische Befunde auszuschließen und eine regelrechte Lage von Invasivitäten zu verifizieren. Die Patienten erhielten eine bedarfsgerechte Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie, eine suffiziente Analgesie und ggf. eine systemische Antibiose. Die intraoperativ eingebrachten Drainagen konnten bei geringen Fördermengen zeitnah postoperativ entfernt werden.

Im Anschluss wurden die Patienten physiotherapeutisch und ernährungsmedizinisch mitbetreut und beraten, ebenso erfolgte ein psychoonkologisches Konsilium. Der Patient wurde nach Erhalt des histologischen Befundes erneut in dem interdisziplinären Tumorbord vorgestellt und die weitere Behandlung geplant.

Nach dem Krankenhausaufenthalt erfolgte in der Regel eine Anschlussheilbehandlung.

2.4 Klassifikation von Komplikationen

Bei unserer Auswertung haben wir das Auftreten häufiger Komplikationen nach Leberresektion dokumentiert. Hierzu gehörten neben postoperativen Nachblutungen, postoperative Infektionen, Pneumonien, Gefäßverschlüsse sowie verschiedene Arten der Gallenwegskomplikationen. Diese wurden in folgende Gruppen unterteilt: Insuffiziente Gallenanastomose; Galleleckage am Resektionsrand; Anastomosenstenose; andere Gallenwegsproblematiken.

Des Weiteren wurden die registrierten Komplikationen zwecks besserer Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt. Diese Klassifikation stützt sich auf die Therapieform, die zur Behandlung der jeweiligen Komplikation eingesetzt wurde. Man unterscheidet hierbei fünf Schweregrade (Dindo et al., 2004)

Tab. 3: Clavien-Dindo-Klassifikation (Dindo et al., 2004)

Grad 1	Umfasst jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubt sind dabei Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad 2	Beschreibt die medikamentöse Behandlung mit nicht unter Grad 1 aufgeführten Medikamenten und inkludiert dabei parenterale Ernährung und Bluttransfusionen.
Grad 3	Hierzu wird jeder chirurgische, endoskopische und radiologische Interventionsbedarf gezählt. Wird dieser ohne Vollnarkose durchgeführt, spricht man von Grad 3a. Dementsprechend führt der Interventionsbedarf mit Vollnarkose zu Grad 3b.
Grad 4	Beschreibt lebensbedrohliche Komplikationen inkl. Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung, die eine intensivmedizinische Behandlung zur Folge haben. Zusätzlich wird zwischen

	Grad 4a und 4b unterschieden. Grad 4a benennt die Dysfunktion eines Organs, Grad 4b die Dysfunktion multipler Organe.
Grad 5	Beschreibt das Versterben eines Patienten
	Zusätzlich spricht man ab einer Komplikation 3. Grades von einer Major-Komplikation. Diese Einteilung findet ebenfalls Beachtung in unserer Analyse.

2.5 Statistik

Die Daten wurden mit Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond Washington USA, www.microsoft.com) und SPSS 24 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) aufgezeichnet und ausgewertet. Kontinuierlich normalverteilte Variablen wurden mit dem Student's t-Test ausgewertet und durch den Mittelwert und die Standardabweichung wiedergegeben. Nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney U-Test analysiert und als Median plus Interquartilsabstand dargestellt. Kategorische Variablen wurden mit dem Chi²- Test nach Pearson oder der Fishers exact Test analysiert und als Verhältnis mit Prozentangaben angegeben. Faktoren mit $p < 0,1$ in der univariaten Analyse wurden schrittweise in die multivariate logistische Regressionsanalyse einbezogen. Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Ein P-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

In die Auswertung eingeschlossen sind alle Patienten, die im Zeitraum von 2013 – 2020 an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Uniklinikums Bonn an einem HCC operativ behandelt worden sind. Von den 107 Patienten wurden 50 Patienten innerhalb der Empfehlung der EASL operiert. Diese Patienten hatten einen solitären Tumor mit ausreichender Leberfunktion und werden in der Auswertung als „*BCLC-In*“ bezeichnet. Weitere 57 Patienten unseres Kollektivs sind außerhalb der Empfehlung der EASL operiert worden. Sie zeigten dementsprechend entweder multiple Tumorherde, einen eingeschränkten Performancestatus oder Begleitsymptome der Lebererkrankung und werden in der Auswertung als „*BCLC-Out*“ bezeichnet.

3.1 Demografische Daten und Patientencharakteristika

Vergleichend werden die demografischen Daten und Patientencharakteristika der beiden Gruppen *BCLC-In* und *BCLC-Out* in Tabelle 4 dargestellt.

Beide Vergleichsgruppen zeigten ein ähnliches Erkrankungsalter [*BCLC-In* 71 Jahre (61 - 75) und *BCLC-Out* 69 Jahre (62 - 75); $P=0,691$]. Ebenso war der Anteil an männlichen Patienten mit 74 % in der *BCLC-In-Gruppe* und mit 81 % der *BCLC-Out-Gruppe* vergleichbar ($P=0,407$). Der Body-Mass-Index lag in der *BCLC-In-Gruppe* bei 27,76 kg/m² (27,27 kg/m² - 30,1 kg/m²), verglichen mit 27,4 kg/m² (24,7 kg/m² - 30,86 kg/m²) in der *BCLC-Out-Gruppe* ($P=0,75$). Beide Patientengruppen zeigten ähnlich lange Krankenhausaufenthalte [11 Tage (8 Tage – 17 Tage) bei *BCLC-In* zu 12 Tagen (8 Tage – 20 Tage) bei *BCLC-Out*; $P=0,43$].

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei vorbestehenden Lebererkrankungen. Demnach zeigten 28 Patienten (56 %) der *BCLC-In-Gruppe* Zeichen einer Leberzirrhose, bei der *BCLC-Out-Gruppe* war dieser Anteil mit 44 Patienten (77 %) deutlich erhöht ($P=0,020$). Entsprechend erhöht war der MELD-Score der *BCLC-Out*-Patienten [*BCLC-In* 7 (6 - 8) zu *BCLC-Out* 8 (7 - 11); $P=0,001$]. Zudem ließ sich ein tendenziell erhöhter Child-Pugh-Score bei der Gruppe *BCLC-Out* feststellen [kein Patient der Gruppe *BCLC-In* zu 5

Patienten (8 %) der Gruppe *BCLC-Out*; $P=0,059$]. Das Alpha-Feto-Protein war in beiden Gruppen vergleichbar [*BCLC-In* 8,3 ng/ml (3,4 ng/ml - 122 ng/ml), *BCLC-Out* 21,3 ng/ml (4,6 ng/ml - 253 ng/ml); $P=0,133$].

Virale Hepatiden lagen in beiden Vergleichsgruppen annähernd gleich häufig vor. An Hepatitis-B erkrankt waren 8 % der *BCLC-In-Gruppe* und 12 % der *BCLC-Out-Gruppe* ($P=0,467$). Mit Hepatitis-C infiziert waren 24 % der Gruppe *BCLC-In* zu 28 % der Gruppe *BCLC-Out* ($P=0,633$).

Einen weiteren signifikanten Unterschied zeigten beide Gruppen in Bezug auf die Quantität der HCC-Herde. Den Einschlusskriterien entsprechend hatte kein Patient der *BCLC-In-Gruppe* mehr als einen HCC-Herd. In der Bildgebung zeigte sich hier eine mediane Tumorgröße von 5,5 cm (3,6 cm - 7,4 cm). Patienten der Gruppe *BCLC-Out* hatten im Median einen HCC-Knoten, allerdings im Interquartilabstand von 1 - 2 ($P=0,000$) bei einer medianen Größe von 3,9 cm (2,5 cm - 6,9 cm) ($P=0,079$). Prozentual lag der Anteil an multiplen Tumoren in der *BCLC-Out-Gruppe* bei 44 % ($P=0,000$).

Auf die Lebererkrankung folgende Begleitsymptome zeigten sich bei Patienten der *BCLC-Out-Gruppe* deutlich erhöht. Entsprechend lag bei 28 % der *BCLC-In-Gruppe* zum Zeitpunkt der Operation eine Leberschädigung und eine portale Hypertension vor, bei der *BCLC-Out-Gruppe* waren es mit 44 % signifikant mehr Patienten ($P=0,040$). Ösophagusvarizen traten bei 24 % der Patienten der *BCLC-In-Gruppe* auf, leicht erhöht auf 37 % bei Patienten der *BCLC-Out-Gruppe* ($P=0,151$). Unter einer Bilirubinämie litten mit 23 % der Patienten der *BCLC-Out-Gruppe* deutlich mehr Patienten als in der *BCLC-In-Gruppe* (8 %; $P=0,037$).

Entsprechend der Leitlinienempfehlung zeigte kein Patient der *BCLC-In-Gruppe* eine Pfortaderthrombose oder eine Tumordinvasion in die Pfortader, ebenso keine extrahepatischen Metastasen. Hingegen hatten 7 Patienten (12 %) der *BCLC-Out-Gruppe* vor der Operation eine Pfortaderthrombose ($P=0,014$), 8 Patienten dieser Gruppe zeigten ebenso eine Invasion des Tumors in die Pfortader ($P=0,029$) und 2 Patienten eine extrahepatische Manifestation des Tumors ($P=0,497$). 6 Patienten der *BCLC-Out-Gruppe* wurden bereits vor der Operation mit einem transjugulären intrahepatischen

portosystemischen Shunt therapiert, kein Patient der *BCLC-In-Gruppe* erhielt präoperativ eine solche Therapie ($P=0,029$).

Vergleichbare Werte zeigten beide Patientengruppen in Bezug auf die Milan-Kriterien. Diese erfüllten 48 % der Patienten der *BCLC-In-Gruppe* und 39 % in der *BCLC-Out-Gruppe* ($P=0,327$). Abdominelle Voroperationen wurden bei 46 % der Patienten *BCLC-In* registriert und bei 49 % der *BCLC-Out-Gruppe* ($P= 0,747$).

Diverse Vorerkrankungen des Patientenkollektivs zeigten keine signifikanten Unterschiede (Kardiale Begleiterkrankung: *BCLC-In* 32 % gegen *BCLC-Out* 30 %; $P=0,808$, pulmonale Begleiterkrankung: *BCLC-In* 10 % gegen *BCLC-Out* 21 %; $P=0,119$, Niereninsuffizienz: *BCLC-In* 10 % gegen *BCLC-Out* 19 %; $P=0,178$, Diabetes Mellitus: *BCLC-In* 44 % gegen *BCLC-Out* 39 %; $P=0,571$).

Kein Patient der *BCLC-In-Gruppe* wurde vor der Operation onkologisch vorbehandelt, hingegen 4 Patienten (7 %) der *BCLC-Out-Gruppe*.

Tab. 4: Demografische Daten und Patientencharakteristika, Unterscheidungsmerkmal BCLC-In/-Out

	Innerhalb BCLC n = 50	Außerhalb BCLC n = 57	P-Wert
Alter	71 (61 - 75)	69 (62 - 75)	0,691
Geschlecht			
Männlich	37 (74 %)	46 (81 %)	0,407
Weiblich	13 (26 %)	11 (19 %)	
Body- Mass- Index (kg/m ²)	27,76 (27,27- 30,1)	27,4 (24,7 – 30,86)	0,75
Krankenhausaufenthalt (Tage)	11 (8 - 17)	12 (8 - 20)	0,43
Leberzirrhose	28 (56 %)	44 (77 %)	0,020
CHILD-Pugh >A	0 (0 %)	5 (8 %)	0,059
MELD-Score	7 (6 - 8)	8 (7 - 11)	0,001
Hepatitis-B-Infektion	4 (8 %)	7 (12 %)	0,467

	Innerhalb BCLC n = 50	Außerhalb BCLC n = 57	P-Wert
Hepatitis-C-Infektion	12 (24 %)	16 (28 %)	0,633
HCC Größe Bildgebung (cm)	5,5 (3,6 - 7,4)	3,9 (2,5 - 6,9)	0,079
HCC Anzahl Bildgebung	1 (1 - 1)	1 (1 - 2)	0,000
Anzahl an Tumoren			
1 Tumor	50 (100 %)	32	
2 Tumore	0	15	
3 Tumore	0	7	
Mehr als 4 Tumore	0	3	
Alpha- Fetoprotein (ng/ml)	8,3 (3,4 - 122)	21,3 (4,6 - 253)	0,133
Multiple HCC-Herde	0 (0 %)	25 (44 %)	0,000
Portale Hypertension	14 (28 %)	27 (47 %)	0,040
Bilirubinämie (ab 1,1 mg/dl)	4 (8 %)	13 (23 %)	0,037
Pfortaderthrombose	0 (0 %)	7 (12 %)	0,014
Tumorinvasion Pfortader	0 (0 %)	6 (11 %)	0,029
Innerhalb der Milan- Kriterien	24 (48 %)	22 (39 %)	0,327
Extrahepatische Metastasen	0 (0 %)	2 (4 %)	0,497
Abdominelle Voroperationen	23 (46 %)	28 (49 %)	0,747
TIPS präoperativ	0 (0 %)	6 (11 %)	0,029
ASA- Klassifikation			
ASA 1	2 (4 %)	-	
ASA 2	22 (44 %)	16	
ASA 3	25 (50 %)	39	

	Innerhalb BCLC n = 50	Innerhalb BCLC n = 50	P-Wert
ASA 4	1 (2%)	2 (4%)	
Vorerkrankungen			
Kardiale Begleiterkrankung	16 (32 %)	17 (30 %)	0,808
Pulmonale Begleiterkrankung	5 (10 %)	12 (21 %)	0,119
Niereninsuffizienz	5 (10 %)	11 (19 %)	0,178
Diabetes Mellitus	22 (44 %)	22 (39 %)	0,571
Ösophagusvarizen	12 (24 %)	21 (37 %)	0,151
Onkologische Vorbehandlung	0 (0 %)	4 (7 %)	0,121
Pathologische Untersuchung			
RO	44 (88 %)	49 (86 %)	
R1	6 (12 %)	8 (14 %)	
R2	0	0	
RX	0	0	
T1	25 (50 %)	18 (31,6 %)	
T2	19 (38 %)	23 (40,4 %)	
T3	4 (8 %)	13 (22,8 %)	
T4	2 (4 %)	3 (5,3 %)	
unbekannt	-	-	
N0	11 (22 %)	11 (19,3 %)	
N1	0	0	
NX	39 (78 %)	46 (80,7 %)	
M0	50 (100 %)	56 (98,2 %)	
M1	0	1 (1,8 %)	
G1	10 (20 %)	5 (8,8 %)	
G2	26 (52 %)	28 (49,1 %)	
G3	14 (28 %)	23 (40,4 %)	
G4	-	1 (1,8 %)	
unbekannt	-	-	
V0	30 (60 %)	30 (52,6 %)	
V1	20 (40 %)	24 (42,1 %)	
V2	0	3 (5,3 %)	

	Innerhalb BCLC n = 50	Innerhalb BCLC n = 50	P-Wert
unbekannt	0	0	
L0	48 (96 %)	51 (89,5 %)	
L1	2 (4 %)	6 (10,5 %)	

Dargestellt sind die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder der Median mit Interquartilabstand. Statische signifikante Werte sind fett hinterlegt.

TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, ASA: American Society of Anesthesiologists, R: Residualtumor, T: Primärtumor, N: Lymphknoten, M: Metastasen, G: Differenzierung, V: Gefäßinvasion, L: Lymphbahnen

3.2 Perioperative Daten

Beide Patientengruppen (*BCLC-In* und *BCLC-Out*) wurden anhand perioperativer Daten verglichen, einen Überblick zeigt Tabelle 5.

Die histologische Größe der HCC-Knoten ist in beiden Vergleichsgruppen ähnlich [*BCLC-In* 5,2 cm (3,5 cm - 8 cm), *BCLC-Out* 4,6 cm (2,3 cm - 6,7 cm); $P=0,113$]. Der Tumorabstand zum Resektionsrand war in beiden Gruppen vergleichbar mit 3 mm (1 mm - 9,5mm) bei Patienten der *BCLC-In-Gruppe* und 1,5 mm (1 mm - 6 mm) der *BCLC-Out-Gruppe* ($P=0,172$).

Vergleichbare Werte zeigten beide Gruppen in Bezug auf die Operationsdauer [*BCLC-In* 244 min (167 min - 281 min) und *BCLC-Out* 202 min (156 min - 280 min); $P=0,585$] und intraoperativen Blutverlust [*BCLC-In* 400 ml (50 ml - 1500 ml) und *BCLC-Out* 850 ml (37,5 ml - 1500 ml); $P=0,329$]. Die häufigste Resektion in der *BCLC-In-Gruppe* war die segmentale Resektion (48 %), in der *BCLC-Out-Gruppe* war die subsegmentale Resektion mit 46 % das häufigste Verfahren. Eine Major- Resektion wurde in der *BCLC-In-Gruppe* bei 24 % durchgeführt und in der *BCLC-Out-Gruppe* bei 20 %.

Entsprechend war der Transfusionsbedarf beider Gruppen nicht signifikant unterschiedlich [Anzahl EK *BCLC-In* 0 (0 - 1,25) und *BCLC-Out* 0 (0 - 2); $P=0,635$, Anzahl FFP *BCLC-In* 0 (0 - 3) und *BCLC-Out* 0 (0 - 4); $P=0,610$, Anzahl TK *BCLC-In* 0 (0 - 0) und *BCLC-Out* 0 (0 - 0); $P=0,145$].

Ebenso zeigten beide Patientenkollektive einen ähnlich kurzen postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation. Patienten der Gruppe *BCLC-In* blieben im Median einen Tag (0,75 - 3,25) und Patienten der Gruppe *BCLC-Out* ebenso einen Tag (0 - 3,0) auf der Intensivstation ($P=0,877$).

Beide Vergleichsgruppen zeigten eine ähnlich hohe Sterblichkeit nach der Operation.

Bei Patienten der Gruppe *BCLC-In* verstarben 14 % im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes, bei der Gruppe *BCLC-Out* waren es 12 % ($P=0,792$).

Tab. 5: Perioperative Daten, Unterscheidungsmerkmal BCLC-In/-Out

	Innerhalb BCLC n = 50	Außerhalb BCLC n = 57	P-Wert
Histologie Größe (cm)	5,2 (3,5 - 8)	4,6 (2,3 - 6,7)	0,113
Histologie Anzahl (n)	1 (1 - 1)	1 (1 - 2)	0,000
Abstand Resektionsrand (mm)	3 (1 - 9,5)	1,5 (1 - 6)	0,172
Operationsdauer (min)	224 (167 - 281)	202 (156 - 280)	0,585
Leberresektion			
Minor, nicht- anatomisch	14 (28 %)	26 (46 %)	
Minor, anatomisch	24 (48 %)	20 (35 %)	
Major, Hemihepatektomie	11 (22 %)	9 (16 %)	
Major, Trisektorektomie	1 (2 %)	2 (4 %)	
Anzahl Transfusion Erythrozytenkonzentrat	0 (0 - 1,25)	0 (0 - 2)	0,635
Anzahl Transfusion gefrorenes Frischplasma	0 (0 - 3)	0 (0 - 4)	0,610
Anzahl Transfusion Thrombozytenkonzentrat	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,145
Blutverlust (ml)	400 (50 - 1500)	850 (37,5 - 1500)	0,329
Aufenthalt Intensivstation (Tage)	1 (0,75 - 3,25)	1 (0 - 3,0)	0,877

Beatmung (Tage)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,606
Exitus	7 (14 %)	7 (12 %)	0,792

Dargestellt sind die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder der Median mit Interquartilabstand. Statische signifikante Werte sind fett hinterlegt.

3.3 Postoperative Komplikationen

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die postoperativen Komplikationen der beiden Patientengruppe *BCLC-In* und *BCLC-Out*.

Postoperative Komplikationen wie Blutungen (*BCLC-In* 6 %, *BCLC-Out* 4 %; $P=0,663$), Gefäßverschlüsse (*BCLC-In* 0 %, *BCLC-Out* 7 %; $P=0,121$) und Gallenproblematiken wie insuffiziente biliäre Anastomosen (*BCLC-In* 4 %, *BCLC-Out* 7 %, $P=0,683$) kamen bei beiden Patientengruppen ähnlich häufig vor.

Postoperative Wundinfektion traten bei Patienten der *BCLC-Out-Gruppe* signifikant häufiger auf. Kein Patient der *BCLC-In-Gruppe* entwickelte nach der Operation eine tiefe Wundinfektion, jedoch 14 % der Patienten der *BCLC-Out-Gruppe* ($P=0,007$)

Weitere Komplikationen traten in beiden Patientenkollektiven ähnlich häufig auf. Eine Pneumonie entwickelten 10 % der Patienten der *BCLC-In-Gruppe* und 14 % der Patienten *BCLC-Out-Gruppe* ($P=0,524$). 10 % der Patienten der *BCLC-In-Gruppe* und 11 % der *BCLC-Out-Gruppe* benötigten eine Langzeitbeatmung ($P=0,929$). Sonstige Komplikationen entwickelten 46 % der Patienten der *BCLC-In-Gruppe* und 47 % der *BCLC-Out-Patienten* ($P=0,887$).

Zusammenfassend traten postoperative Komplikationen zu 48 % bei Patienten der *BCLC-In-Gruppe* auf und zu 54 % bei Patienten der *BCLC-Out-Gruppe* ($P=0,510$). Entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation entwickelten 32 % der *BCLC-In-Gruppe* und 28 % der *BCLC-Out-Gruppe* eine Majorkomplikation ($P=0,658$).

Tab. 6: Komplikationen postoperativ, Unterscheidungsmerkmal BCLC-In/-Out

	Innerhalb BCLC n = 50	Außerhalb BCLC n = 57	P-Wert
Postoperative Nachblutung	3 (6 %)	2 (4 %)	0,663
Postoperativ: Tiefe Wundinfektion	0 (0 %)	8 (14 %)	0,007
Gefäßverschluss	0 (0 %)	4 (7 %)	0,121
Gallenproblematik			
Insuffiziente biliäre Anastomose	2 (4 %)	4 (7 %)	0,683
Weitere Gallenproblematiken	2 (4 %)	4 (7 %)	0,683
ERCP	1 (2 %)	2 (4 %)	1,000
Pneumonie	5 (10 %)	8 (14 %)	0,524
Langzeitbeatmung	5 (10 %)	6 (11 %)	0,929
Sonstige Komplikationen	23 (46 %)	27 (47 %)	0,887
Komplikationen gesamt	24 (48 %)	31 (54 %)	0,510
Clavien-Dindo			
CD 1	5 (10 %)	3 (5 %)	0,469
CD 2	3 (6 %)	12 (21 %)	0,025
CD 3a	3 (6 %)	2 (4 %)	0,663
CD 3b	6 (12 %)	6 (11 %)	0,810
CD 4a	0 (0 %)	1 (2 %)	1,000
CD 4b	-	-	
CD 5	7 (14 %)	7 (12 %)	0,792
CD major	16 (32 %)	16 (28 %)	0,658
Erneute Operation	2 (4 %)	7 (12 %)	0,170

Dargestellt sind die absolute Häufigkeit und der Anteil in % oder der Median mit Interquartilabstand. Statische signifikante Werte sind fett hinterlegt.

ERCP: endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikografie

3.4 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Tabelle 7 zeigt Einflussfaktoren auf das mediane Überleben nach einer Leberresektion. Patienten der Gruppen *BCLC-In* und *BCLC-Out* zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf ihr medianes Überleben. *BCLC-In*-Patienten überlebten im Median 61 Monate und *BCLC-Out*-Patienten 41 Monate ($P=0,247$). Eine R0-Resektion führte zu keinem signifikanten Unterschied im Überleben (49 Monate zu 41 Monate; $P=0,587$). Eine Leberzirrhose beeinflusste das Überleben negativ (30 Monate mit Leberzirrhose zu 61 Monate ohne Leberzirrhose; $P=0,052$). Eine Erkrankung mit Hepatitis-B (34 Monate zu 49 Monate; $P=0,492$) oder Hepatitis-C (49 Monate zu 41 Monate; $P=0,567$) führte nicht zu einem signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebensdauer. Patienten mit ECOG-Status 0 hatten keinen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit erhöhtem ECOG-Status (62 Monate ECOG 0 zu 59 Monate ECOG > 0; $P=0,942$). Patienten mit einem MELD-Score größer 10 zeigten ein tendenziell verringertes medianes Überleben (MELD-Score < 10 54 Monate zu MELD-Score >10 25 Monate; $P=0,138$).

Patienten mit portaler Hypertension hatten kein signifikant verschlechtertes medianes Überleben (34 Monate mit portaler Hypertension zu 54 Monate ohne portale Hypertension; $P=0,174$). Eine Pfortaderthrombose (17 Monate zu 49 Monate; $P=0,041$) und eine Tumorinvasion in die Pfortader (6 Monate zu 49 Monate; $P=0,089$) waren mit einem signifikant verringerten medianen Überleben assoziiert. Patienten mit onkologischer Vorbehandlung hatten ein tendenziell verschlechtertes medianes Überleben (5 Monate zu 45 Monate; $P=0,216$).

Tiefe postoperative Wundinfektionen nach der Operation scheinen das mediane Überleben der Patienten signifikant zu beeinflussen (tiefe Wundinfektion 3 Monate zu 49 Monate; $P=0,002$).

Tab. 7: Gesamtüberleben, Kaplan-Meier-Analyse

Variable	Anzahl an Patienten	Medianes Überleben (in Monaten)	P-Wert
<i>BCLC-In</i>			0,247
ja	50	61	
nein	57	41	
R0- Resektion			0,587
ja	93	49	
nein	14	41	
Leberzirrhose			0,052
ja	72	30	
nein	35	61	
Hepatitis-B			0,492
ja	11	34	
nein	96	49	
Hepatitis-C			0,567
ja	28	49	
nein	79	41	
ECOG 0			0,942
ja	100	62	
nein	7	59	
MELD-Score <10			0,138
ja	28	54	
nein	23	25	
Child-Pugh-Score A			0,541
ja	102	41	
nein	5	-	
Portale Hypertension			0,174
ja	41	34	
nein	66	54	
Pfortaderthrombose			0,041
ja	7	17	
nein	100	49	
Tumorinvasion Pfortader			0,089
ja	6	6	
nein	101	49	
Onkologische Vorbehandlung			0,216
ja	4	5	
nein	103	45	
Postoperativ tiefe Wundinfektion			0,002
ja	8	3	
nein	99	49	

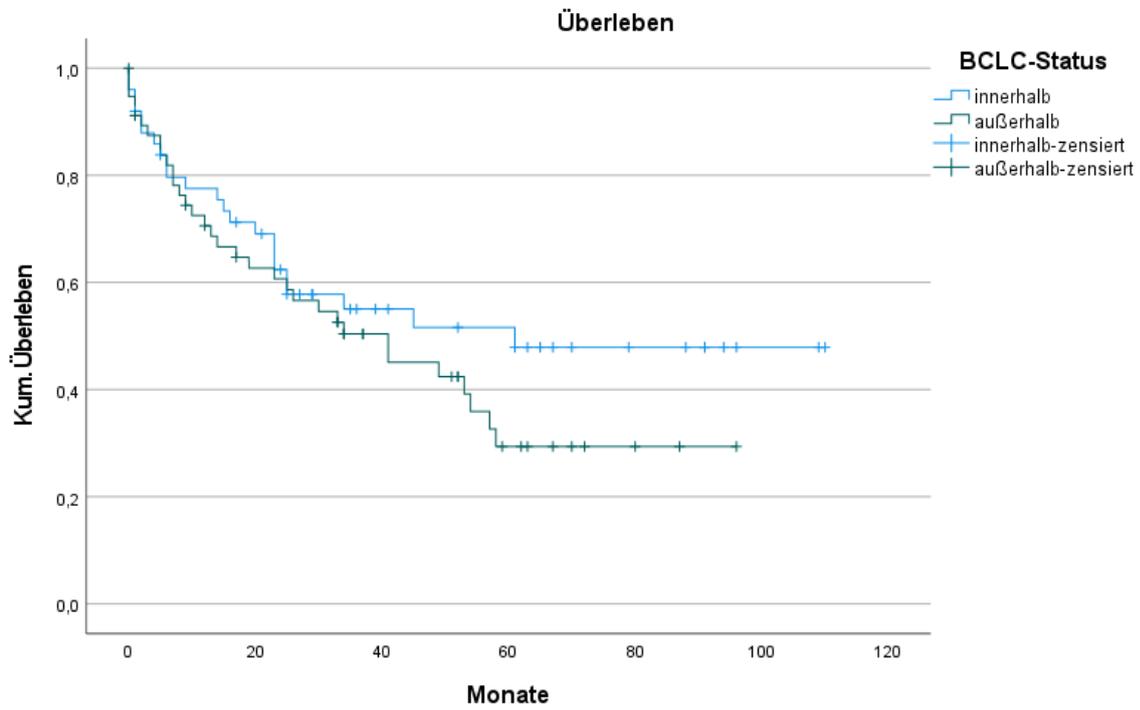


Abb. 4: Gesamtüberleben abhängig der Klassifikation *BCLC-In* und *BCLC-Out*, Chi-Square: 1,341, $P=0,247$

4. Diskussion

Zwar ist Leberkrebs relativ selten, gehört aber aufgrund der schlechten Prognose zu einer der häufigsten Krebstodesursachen. In Deutschland erkranken aktuell jedes Jahr rund 9.500 Patienten an Leberkrebs. Jährlich versterben etwa 8.000 Patienten an der Krankheit (Robert Koch-Institut, 2019). Dabei macht das HCC den größten Teil der bösartigen Lebertumoren aus. Die Prognose ist nach wie vor ungünstig. Das mediane Überleben liegt bei unter einem Jahr (Schöfeld und Kraywinkel, 2018).

Entscheidend ist die Tatsache, dass das HCC zu 80 – 90 % auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht. Ebenso entwickeln 5 – 30 % der Patienten mit Leberzirrhose im Krankheitsverlauf ein HCC (El-Serag, 2011). Das Risiko an einem bösartigen Lebertumor zu erkranken, ist abhängig von der Ursache, welche der Zirrhose zugrunde liegt (Ioannou et al., 2007). Eine chronisch virale Hepatitis ist häufig der Grund für die Entwicklung eines HCC (Fattovich et al., 2004). In Westeuropa ist eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus der größte Risikofaktor (Akinyemiju et al., 2017). Eine Verschlechterung der Leberfunktion und Ausbildung einer portalen Hypertension sind statistisch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines HCC assoziiert (Lok et al., 2009).

Die Wahl einer angemessenen Therapie ist nicht nur von tumorspezifischen Faktoren wie Größe, Anzahl, Lokalisation, Metastasierung und dem Allgemeinzustand des Patienten abhängig, sondern auch von der vorhandenen Restleberfunktion (Schultheiß et al., 2015). Entsprechend wurde ein Therapiealgorithmus entwickelt, der diesen Faktoren Rechnung tragen soll. Die TMN-Klassifikation spielt bei diesem lediglich eine untergeordnete Rolle. Die Autoren der *Clinical practice guidelines* der EASL sprechen sich für die Nutzung des Staging-Systems der BCLC-Klassifikation aus (Schultheiß et al., 2015) Hiernach beschränkt sich die Empfehlung einer chirurgischen Resektion des HCC auf Patienten, die an einem solitären Tumor leiden und eine ausreichende Leberfunktion haben (Galle et al., 2018).

Obwohl die BCLC-Kriterien, die im Jahr 1999 erstmals veröffentlicht wurden (Bruix und Sherman, 2005), mehrfach validiert worden sind, wird die Reduzierung eines multifaktoriellen Krankheitsbildes auf einen Algorithmus in der Literatur kontrovers diskutiert (Oldhafer et al., 2022).

In unserem Studienkollektiv wurden 50 Patienten (*BCLC-In-Gruppe*) entsprechend der Leitlinie an einem HCC operativ behandelt. Weitere 57 Patienten (*BCLC-Out-Gruppe*) wurden außerhalb der Empfehlung operiert. Sie zeigten multiple Tumormanifestationen, einen eingeschränkten Performance-Status oder Begleitsymptome der Lebererkrankung. Ziel der Studie war es anhand unseres Patientenkollektives zu evaluieren, inwiefern die begrenzte Empfehlung der Leitlinie in Bezug auf eine operative Therapie sinnvoll ist und inwieweit sich das Outcome operativ therapierter Patienten im frühen (*BCLC-In-Gruppe*) und fortgeschrittenem Stadium (*BCLC-Out-Gruppe*) unterscheidet.

4.1 Demografische Daten

Die BCLC-Klassifikation teilt die Gesamtheit der Patienten mit einem HCC in fünf verschiedene Gruppen. Dabei soll die Komplexität der Erkrankung berücksichtigt werden und Patienten mit homogener Prognose den entsprechenden Gruppe zugeteilt werden (Llovet et al., 2004). Patienten, denen eine Resektion empfohlen werden soll, müssen der *Gruppe BCLC 0* (=very early stage) oder der *Gruppe BCLC A* (=early stage) zugeordnet sein. *BCLC 0* bedeutet, dass bei dem Patienten ein singulärer HCC-Herd < 2 cm nachgewiesen wurde, wobei eine gute Leberfunktion ohne Einschränkung des Allgemeinzustand (=ECOG 0) vorliegt. Bei Patienten der *Gruppe BCLC A*, darf ein solitärer Tumor > 2 cm vorliegen oder bis zu 3 Tumore, wobei der größte Tumor < 3 cm misst. Eine Therapie mittels Resektion wird für Patient der *Gruppe BCLC A* mit dem Status „*optimal surgical candidate*“ empfohlen. Ob ein Patient entsprechend des Flowcharts der EASL als „optimaler chirurgischer Kandidat“ gewertet werden kann, hängt von der Schwere der portalen Hypertension in Kombination mit dem Ausmaß der Resektion und Leberfunktionsindikatoren wie dem MELD-Score ab. Die Funktion der zirrhotischen Leber sollte dem Child-Pugh-Score A entsprechen und der MELD-Score sollte kleiner 10 sein. Handelt es sich um einen solitären Tumor und der Patient erfüllt die Charakteristika eines „*optimal surgical candidate*“, so sprechen sich die Autoren der CPG für eine Resektion aus. Andernfalls sollte eine Transplantation angestrebt werden (Galle et al., 2018). Dieser idealisierten Forderung steht in Deutschland ein extremer Organmangel gegenüber (Glowka et al., 2021).

Bei eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit (ECOG > 0), Metastasenbildung oder Tumordinfiltration der Pfortader fallen die Patienten in die *Gruppen BCLC B-D*. Von einer chirurgischen Resektion wird bei diesen Patienten abgeraten (Galle et al., 2018).

Anhand der Leitlinienempfehlungen wurden die Patienten des Studienkollektives (n=107) in eine *BCLC-In-Gruppe* mit 50 Patienten und einer *BCLC-Out-Gruppe* mit 57 Patienten unterteilt. In Bezug auf das mediane Alter, den Body-Mass-Index und das Geschlecht gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Ebenso waren kardiale und pulmonale Vorerkrankungen, eingeschränkte Nierenfunktion und Diabetes mellitus in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Aufgrund der gleichmäßigen Verteilung der Patientencharakteristika sind unsere beiden Patientenkollektive sehr gut miteinander vergleichbar. Signifikante Unterschiede zeigten sich in Bezug auf die residuale Leberfunktion. Alle Patienten der Gruppe *BCLC-In* hatten definitionsgemäß einen Child-Pugh-Score A und einen MELD-Score > 10. 8 % der Patienten der Gruppe *BCLC-Out* hatten einen Child-Pugh-Score > A und im Median einen MELD-Score von 8 (7 – 11). Multiple Tumormanifestationen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien kamen ausschließlich in Gruppe *BCLC-Out* vor (0 Patienten *BCLC-In*, 25 Patienten *BCLC-Out*, $P=0,000$). Eine Pfortaderthrombose wiesen 12 % der Patienten der Gruppe *BCLC-Out* auf (0 Patienten *BCLC-In*, 7 Patienten *BCLC-Out*, $P=0,014$).

4.2 Perioperative Daten und postoperative Komplikationen

Die beiden Vergleichsgruppen (*BCLC-In* und *BCLC-Out*) der vorliegenden Studie zeigten in Bezug auf die perioperativen Daten keine signifikanten Unterschiede. Sowohl die Operationsdauer als auch die benötigten Bluttransfusionen und Länge des intensivstationären Aufenthaltes sind vergleichbar. Ebenso sind in beiden Gruppen 7 Patienten noch während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus nach der Operation verstorben. Lediglich der Blutverlust während der Operation war in der *BCLC-Out-Gruppe* mit 850 ml (Interquartilabstand 37,5 ml – 1500 ml) im Vergleich zur *BCLC-In-Gruppe* mit 400 ml (Interquartilabstand 50 ml – 1500 ml) leicht, aber nicht signifikant erhöht. Bei den postoperativen Komplikationen zeigten sich besonders die chirurgischen Infektionen bei der *BCLC-Out-Gruppe* signifikant erhöht. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Schwere

der Komplikationen wurden diese anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation in fünf Schweregrade eingeteilt. Dabei stützt sich die Einteilung auf die Therapieform, die zur Behandlung der jeweiligen Komplikation eingesetzt wurden. Ab Grad 3 besteht ein chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Interventionsbedarf, zusätzlich spricht man ab Grad 3 von einer Major-Komplikation (Dindo et al., 2004).

Die nach Clavien-Dindo definierten Major-Komplikationen zeigten sich in beiden Gruppen ähnlich verteilt (*BCLC-In* 32%, *BCLC-Out* 28%, $P=0,658$)

In den 80er Jahren lag die perioperative Mortalität bei Patienten, die an einem HCC operiert worden sind bei 20 % (Neeff et al., 2009). Eine im Jahr 1995 veröffentlichte Studie konnte verbesserte chirurgische Ergebnisse in Bezug auf die perioperativen Komplikationen und die Langzeitprognose zeigen. Lai et al. veröffentlichten 1995 ihre Ergebnisse über einen Untersuchungszeitraum von 22 Jahren. Das ausgewählte Patientenkollektiv wies große Tumore auf und die eingeschlossenen Patienten litten mehrheitlich an einer Leberzirrhose. Während des aufgezeichneten Behandlungszeitraums verringerte sich die Morbidität von 73 % (vor 1987) auf 32 % (ab 1992). Gleichzeitig konnte eine deutliche Reduktion der Krankenhaussterblichkeit von 21,5 % auf 6 % registriert werden. Die Autoren begründen diese Entwicklung in den 1990er Jahren mit einer Verbesserung des chirurgischen Ansatzes (Lai et al., 1995).

Auch in unserer Studie findet sich eine ähnliche Krankenhaussterblichkeit von 14 % bei Patienten der Gruppe *BCLC-In* und 12 % bei Patienten der Gruppe *BCLC-Out*. Entsprechend gibt es hier keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Krankenhaussterblichkeitsrate in beiden Vergleichsgruppen ($P= 0,792$).

Auffallend ist hingegen die Anzahl an postoperativen Wundinfektionen. Eine tiefe postoperative Wundinfektion trat in der *BCLC-In-Gruppe* bei keinem Probanden auf, in der *BCLC-Out-Gruppe* lag diese bei 14 %. Dieser Unterschied ist mit einem P -Wert von 0,007 signifikant.

In unserer Studie leiden besonders Patienten aus der Gruppe *BCLC-Out* an einer fortgeschrittenen Leberzirrhose. Bei 77 % der Probanden aus Gruppe *BCLC-Out* liegt eine Zirrhose der Leber vor, während dieser Anteil in der *BCLC-In-Gruppe* nur bei 56 % liegt ($P= 0,020$). Ebenso haben 8 % der Patienten der Gruppe *BCLC-Out* einen Child-Pugh-

Score > A und 6 % der Patienten weisen bereits einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt auf. Ein möglicher Erklärungsansatz für die erhöhte Infektionsrate in der *BCLC-Out-Gruppe* kann in dem Schweregrad der Leberzirrhose liegen. Patienten mit dieser Lebererkrankung haben in vielen Studien ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Grund hierfür ist eine Dysfunktion des Immunsystems. In der englischsprachigen Literatur wird diese als *cirrhosis-associated immun dysfunction* bezeichnet. Die erworbene Immundefizienz soll die Vermehrung von Pathogenen begünstigen. Zusätzlich kann eine unkontrollierte Aktivierung des Immunsystems vorliegen. In der Summe kommt es bei Patienten mit Leberzirrhose durch Fehlsteuerung und Immundefizienz vermehrt zu Infektionen (Schmid et al., 2020).

Eine Studie von Hasegawa et al. aus dem Jahr 2020 untersuchte mögliche Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion nach Leberresektion. Es wurden 334 Patienten im Zeitraum von 2011 bis 2015 operiert, bei 8,4 % kam es dabei zu einer postoperativen Wundinfektion. Die Komplikationsrate war insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose und -fibrose erhöht. Die Autoren schlussfolgerten, dass besonders das Auftreten von Aszites, mangelnder Mundhygiene sowie eine schwere Leberfibrose mit dem Auftreten von postoperativen Infektionen assoziiert sind (Hasegawa et al., 2021).

Die Annahme, dass postoperative infektiöse Komplikationen nach einer potenziell kurativen HCC-Resektion das Langzeitüberleben verschlechtern, bestätigt auch eine Studie von Wei et al., die 2021 veröffentlicht wurde. In einem Zeitraum von 2000 - 2017 wurden 734 Patienten operativ an einem HCC behandelt. 11 % der Patienten entwickelten infektiöse Komplikationen. Das Gesamtüberleben verkürzte sich im Vergleich beider Gruppen von 106,4 Monaten (Patienten ohne infektiöse Komplikation) auf 46,5 Monate (Patienten mit infektiöser Komplikation). In dieser Studie wurde nicht näher differenziert, um welche infektiösen Komplikationen es sich dabei handelte. Eine operative Wundinfektion betraf 6,9 % der Patienten (Wei et al., 2022). Die Daten dieser Studie deuten stark auf einen negativen Einfluss einer postoperativen Infektion auf das onkologische Gesamtüberleben nach potenziell kurativer HCC-Resektion hin. Deshalb unterstützen Prävention und Kontrolle infektiöser Komplikationen nicht nur die kurzfristige Genesung, sondern auch das langfristige onkologische Ergebnis. Eine Möglichkeit Wundinfektionen zu verringern, sehen die Autoren durch die Verwendung von

sogenannten *Surgical Site Prevention Kits* (Wei et al., 2022). Diese Kits werden teilweise schon in der kolorektalen Chirurgie angewendet, um die Ergebnisse nach elektiver Kolektomie zu verbessern. Die Kits beinhalten eine Patientenweisung, eine mechanische und orale Darmvorbereitung, Chlorhexidinwäschen und Kohlenhydratgetränke (Deery et al., 2020). Die Studie von Deery et al., die im Jahr 2020 veröffentlicht wurde, vergleicht 219 Patienten unter Verwendung eines Kits mit 219 Patienten ohne dessen Verwendung. Die gesamte Infektionsrate betrug 11,4 % bei Patienten ohne Kit und 5,9 % bei Patienten, die ein entsprechendes Kit verwendeten (Deery et al., 2020).

Vielleicht können Ansätze der Infektionsprophylaxe aus der kolorektalen Chirurgie auch in der Leberchirurgie von Nutzen sein und die Infektionskontrolle verbessern, um das Langzeitüberleben der Patienten zu steigern.

Eine in Japan an 480 Probanden durchgeführte Studie aus dem Jahr 2019 vergleicht den Nutzen einer 3-tägigen Antibiotikatherapie gegenüber einer 1-tägigen Antibiotikaprophylaxe bei einer Leberresektion wegen eines HCC. Patienten der 1-tägigen Antibiose bekamen 30 Minuten vor dem Eingriff die erste Gabe, danach während des Eingriffs alle 3 Stunden und abschließend 6 Stunden nach dem Eingriff die letzte Gabe verabreicht. Patienten der 3-tägigen Antibiose erhielten zusätzliche zwei weitere Tage jeweils zwei Gaben Antibiotika. Die Studie ergab keinen Unterschied zwischen den Infektionsraten beider Gruppen, daher betonen die Autoren, dass eine 24 - Stunden Antibiose durchgeführt werden sollte (Takayama et al., 2019).

4.3 Gesamtüberleben

Wir untersuchten in unserer Studie die Daten von 107 Patienten, um zu prüfen, ob die Langzeitergebnisse der operativ behandelten Patienten eine primäre Resektion von HCC-Läsionen über die Leitlinien der EASL hinaus, rechtfertigen. Verglichen mit aktuellen Veröffentlichungen ist das Gesamtüberleben beider Patientengruppen beachtlich. Patienten der Gruppe *BCLC-In* zeigten ein medianes Überleben von 61 Monaten, Patienten der Gruppe *BCLC-Out* ein medianes Überleben von 41 Monaten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant ($P=0,247$). Wenngleich sich ein tendenziell kürzeres medianes Überleben zeigt, halten wir die Operation außerhalb der BCLC-Empfehlungen für sicher durchführbar.

Eine Studie, die im Jahr 2022 veröffentlicht wurde, untersuchte das Outcome von 249 Patienten nach Resektion eines HCC in nicht-zirrhotoser Leber, die im Zeitraum von 2008 bis 2020 operiert worden sind. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 35 Monaten (Penzkofer et al., 2022).

Eine weitere vergleichbare Veröffentlichung aus dem Jahr 2022 untersuchte die Ergebnisse der Resektion eines HCC mit einer liberaleren Indikation für die Resektion als in der BCLC-Leitlinie vorgeschlagen. Insgesamt wurden 150 Patienten im Zeitraum zwischen 2008 bis 2018 operiert. Eingeteilt wurden die Patienten entsprechend der Anzahl ihrer Risikofaktoren, die eigentlich gegen eine Operation sprechen würden. Dazu zählten portale Hypertension, portale Invasion und multinoduläre Tumore. Patienten mit einem Risikofaktor zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 43,3 Monaten, mit zwei Risikofaktoren sank das Überleben auf 6,5 Monate (Barros et al., 2022). Diese Vergleichsstudie begründet die Vermutung, dass Patienten auch außerhalb der Leitlinie der EASL von einer Resektion profitieren können, aber verschiedene Risikofaktoren in Kombination eine deutlich schlechtere Prognose mit sich bringen.

4.3.1 Gesamtüberleben nach Resektion bei eingeschränktem Leistungsstand

Die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) hat 1960 den ECOG Performance Status (ECOG PS) festgelegt. Dabei gilt es den Patienten hinsichtlich seiner körperlichen Aktivität und krankheitsbedingten Bettlägerigkeit in 5 Gruppen einzuteilen (Sok et al., 2019). Entsprechend der Empfehlung der EASL sollen nur Patienten an einem HCC reseziert werden, die einen ECOG-Status von 0 (keine Einschränkung des Allgemeinzustandes) aufweisen. Wird der Status als ECOG 1 (Allgemeinzustand eingeschränkt, ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität) oder 2 (körperliche Aktivität eingeschränkt, Patient verbringt weniger als 50 % der Tageszeit im Bett) klassifiziert, sollte laut Empfehlung der EASL lediglich eine systemische Therapie mit Sorafenib durchgeführt werden (Galle et al., 2018).

In unserer Studie wurden 7 Patienten mit einem ECOG-Status größer 0 operiert. Das mediane Überleben lag bei den Patienten mit ECOG > 0 bei 59 Monaten, während dies bei den Patienten mit ECOG = 0 bei 62 Monaten lag ($P=0,942$). Zwar ist eine generelle Übertragung unserer retrospektiven Analyse aufgrund der geringen Patientenzahl nicht möglich, dennoch gilt es durch prospektive und randomisierte Studien zu überprüfen, ob ein erhöhter ECOG-Status ein Ausschlusskriterium für die operative Therapie eines HCC sein sollte.

Eine Studie von Han Wu et al. aus dem Jahr 2019 wurde durchgeführt, um den Einfluss eines ECOG-Status von 1 auf chirurgische Ergebnisse von Patienten mit einem HCC zu definieren. Es zeigten sich vergleichbare perioperative Ergebnisse zwischen Patienten der Gruppe ECOG 1 und ECOG 0. Die Langzeitergebnisse waren hingegen bei Gruppe ECOG 1 schlechter. Trotzdem postulieren die Autoren, dass ein routinemäßiger Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter körperlicher Aktivität nicht gerechtfertigt ist (Wu et al., 2019).

Demgegenüber steht eine Studie von Chia-Yang Hsu aus dem Jahr 2012, die einen schlechten Leistungsstand als unabhängigen prognostischen Prädiktor für ein vermindertes Überleben bei HCC-Patienten sieht (Hsu et al., 2013).

Die Studie von Chia- Yang Hsu et al. aus dem Jahr 2012 zeigt zwar einen negativen Zusammenhang zwischen Leistungsstaus und Überleben der Patienten auf, jedoch sehen

wir bei Patienten unserer Studie mit ECOG 1 ein verbessertes Langzeitüberleben durch eine chirurgische Intervention.

Die Kriterien, durch die ein Patient einem entsprechenden Leistungsstand zuzuordnen ist, sollten deutlich genauer definiert werden. Aus dem klinischen Alltag wissen wir, dass eine solche Einteilung nicht ausreichend systematisch und nach objektiven Bewertungen erfolgt, sondern häufig eher auf einer subjektiven Begutachtung von Ärzten, Pflegeern aber auch Patienten und Angehörigen beruht. Solche Behandlungsempfehlung wie die CPG der EASL bedürfen dementsprechend einer Überarbeitung der Subjektivität entsprechender Parameter. Folgend ist festzuhalten, dass in unserer Studie ein schlechterer präoperativer Leistungsstand nicht mit einem verminderten Gesamtüberleben einhergeht.

In dem Update der BCLC-Gruppe aus dem Jahr 2022 postulieren die Autoren, dass die PS-Beurteilung tumorbezogene Symptome umfassen soll, nicht aber Ausgangssymptome, an denen der Patient schon vor der Tumorerkrankung litt. Sie bemerken aber, dass es schwierig ist zu unterscheiden, ob Einschränkungen des Allgemeinzustandes durch die Leberfunktionsstörung mit der Tumorlast zusammenhängen oder nicht (Reig et al., 2022).

4.3.2 Gesamtüberleben bei erhöhtem MELD-Score

Der MELD-Score diente ursprünglich der Prognoseabschätzung von Patienten mit TIPS-Implantation. Anschließend wurde er angewandt, um die 3-Monats-Mortalität von Patienten mit chronischer Lebererkrankung im Endstadium abzuschätzen (Wiesner et al., 2003). Aktuell wird er auch dazu verwendet, um die Allokation von Spenderlebern zu priorisieren (Schulte et al., 2018). Berechnet wird der MELD-Score anhand der ubiquitär verfügbaren Laborparameter Serumkreatinin, Serumbilirubin und INR (Kamath et al., 2001).

Die Empfehlung der EASL sieht vor, dass bei der Wahl zwischen einer Resektion eines HCC und einer Lebertransplantation unter anderem der MELD-Score ausschlaggebend sein soll. Dementsprechend wird eine chirurgische Leberresektion nur bei Patienten mit

einem MELD-Score kleiner 10 angeraten. Andernfalls sehen die Verfasser der Leitlinie eine Transplantation als geeignetes primäres Therapieverfahren an (Galle et al., 2018).

In unserer Studie erhielten insgesamt 23 Patienten mit einem MELD-Score größer zehn eine Leberresektion. Hierbei lag das mediane Überleben bei der Patientengruppe mit erhöhtem MELD-Score bei 25 Monaten, während dies bei Patienten mit einem MELD-Score kleiner zehn bei 54 Monaten lag. Statistisch ist das Ergebnis mit einem *P*-Wert von 0,138 nicht signifikant.

Zwischen den Jahren 2000 bis 2012 wurde in Italien eine Studie an 2090 Patienten durchgeführt, um den Überlebensvorteil einer Resektion mit anderen Therapiemodalitäten zu vergleichen. Die Autoren berichteten von einer akzeptablen 5-Jahres-Überlebensrate von 47 % bei Patienten mit einem MELD-Score größer zehn. Die entsprechende Vergleichsgruppe mit einem MELD-Score kleiner 10 zeigte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67 %. Der *P*-Wert kleiner 0,0001 beschrieb somit einen signifikanten Unterschied. Die italienischen Studienverfasser arbeiteten heraus, dass ein hoher MELD-Score einen negativen prognostischen Faktor für das Langzeitüberleben von HCC-Patienten darstellt (Vitale et al., 2015). Entsprechende Erkenntnisse lassen sich auch aus unserer retrospektiven Fallstudie ableiten. Die italienischen Autoren betonen dennoch, dass ein MELD-Score > 10 aufgrund einer akzeptablen Langzeitüberlebensrate kein Ausschlusskriterium für eine chirurgische Leberresektion sein sollte. Jedoch schlussfolgern sie, dass dieser Gruppe bei entsprechender Verfügbarkeit auch ein Spenderorgan angeboten werden sollte (Vitale et al., 2015).

Demgegenüber steht eine Studie von Cuccetti et al. aus dem Jahr 2009, bei welcher Datensätze von 241 Patienten ausgewertet wurden. Ein postoperatives Leberversagen trat bei Patienten mit einem MELD-Score < 9 bei keinem Patienten auf. Bei einem MELD-Score zwischen neun und zehn lag der Anteil eines postoperativen Leberversagens bei 2,7 % und bei Patienten mit einem MELD-Score > 10 bei 40 %. Anhand dieser Ergebnisse sprechen sich die Wissenschaftler eher gegen eine chirurgische Intervention mit erhöhtem MELD-Score aus.

Zusammenfassend lässt sich aus unserer Sicht sagen, dass ein Cut Off des MELD-Scores bei einem Punktwert von 10 aus klinischer Sicht in Frage gestellt werden sollte.

Interessant wären weitere Studien, die neben dem Langzeitüberleben auch einen genauen Vergleich zur anderen Therapiemodalitäten anstrebt.

Eine direkte Weiterleitung aller Patienten mit einem Meld-Score > 10 auf die Transplantationsliste könnte mit einem verschlechterten Gesamtoutcome einhergehen. Die Zahl der postmortalen Organspenden in Deutschland ist seit dem Jahr 2010 um mehr als 30 % zurückgegangen (Schulte et al., 2018). Im Jahr 2006 wurde ein neues Zuteilungssystem eingeführt, das auf dem Modell für Lebererkrankungen im End-Stadium (MELD) begründet ist. Ziel ist eine verbesserte Priorisierung von schwerkranken Transplantationspatienten auf der Warteliste für Spenderorgane, um hierdurch eine verringerte Sterblichkeit der Patienten, die auf eine neue Leber angewiesen sind, zu erreichen. Durch diese Änderung sind verfügbare Organe häufig nur Patienten mit einem hohen MELD-Score vorbehalten (Ritschl et al., 2020). Eine Studie von Ritschl et al. an der Berliner Charité aus dem Jahr 2012 zeigte, dass der durchschnittliche MELD-Score bei Patienten, die eine Leberspende erhalten haben, im Jahr 2005 bei 15,8 lag. Im Jahr 2012 ist er bis auf 20,1 gestiegen (Ritschl et al., 2020). Diese Werte begründen die Annahme, dass Patienten mit einem MELD-Score zwischen 10 und 20 in Deutschland kaum die Möglichkeit haben, eine Spenderleber zu erhalten. Daher erscheint die Empfehlung der EASL diesbezüglich aus rein wissenschaftlicher Sicht sinnvoll, kann jedoch zum jetzigen Zeitpunkt an deutschen Kliniken nicht konsequent umgesetzt werden. Patienten, die nicht die Möglichkeit haben eine Organspende zu erhalten, sollten unsere Meinung nach auch mit einem erhöhten MELD-Score mittels einer Leberresektion behandelt werden können.

4.3.3 Gesamtüberleben bei multipler Tumormanifestation

Laut den CPG der EASL werden Patienten mit multiplen Knötchen eines HCC grundsätzlich von einer Resektion ausgeschlossen. Entsprechend sollen Patienten mit bis zu drei Tumoren mit einem maximalen Diameter < 3 cm einer Lebertransplantation zugeführt werden. Alle Patienten mit mehr als drei Tumoren, die nicht dieser Größe und Anzahl entsprechen, sollten laut der Empfehlung nicht mehr kurativ chirurgisch behandelt

werden (Galle et al., 2018). In unserer Studie erkrankten 44 % der Patienten in der *BCLC-Out-Gruppe* an einem multiplen HCC.

Grund für die strenge Indikationsstellung der CPG für chirurgische Eingriffe bei Patienten mit multifokalem HCC ist die eingeschränkte Langzeitprognose. Fortschritte in der Leberchirurgie haben jedoch das Langzeitüberleben bei diesen Patienten in den letzten Jahren stark verbessert (Ishizawa et al., 2008). In einer Studie aus dem Jahr 2008 haben Ishizawa et al. den therapeutischen Wert der Leberresektion bei multifokalem HCC bewertet. Das 5-Jahres-Überleben lag bei Patienten mit singulärem HCC und einem Child-Pugh-Score A bei 68 % und mit multiplen Tumoren und einem Child-Pugh-Score A bei 58 %. Dagegen lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei einem Child-Pugh-Score B und multiplen Tumoren nur bei 19 % (Ishizawa et al., 2008). Den Ergebnissen folgend sprechen sich die Autoren für eine Resektion von multiplen Tumoren bei einer zugrunde liegenden Leberzirrhose bei einem Child-Pugh-Score A aus. Die 5-Jahres-Überlebensrate kann mit 58 % als kurativ bewertet werden, da der Grenzwert für eine kurative Therapie des HCC bei 50 % liegt (Ishizawa et al., 2008).

Trotz verbesserter chirurgischer Möglichkeiten in den letzten Jahren ist die Rezidivrate des multifokalen HCC mit über 70 % nach fünf Jahren deutlich höher als beim Vorliegen singulärer Tumorherde (Ishizawa et al., 2008). Die hohe Rezidivrate erscheint in der Grunderkrankung der Leber begründet und könnte durch eine Transplantation ebenfalls ausgeschlossen werden. Limitierender Faktor dieses Ansatzes ist der Mangel an geeigneten Spenderorganen. Daher sprechen sich Ishizawa et. al für eine Erweiterung der Indikationsstellung für eine Leberresektion aus, die bei einem multifokalem HCC eine adäquate Zweitlinientherapie darstellen soll. Ein angemessenes Nachsorgeintervall ist erforderlich, um bei Rezidiven zeitnah intervenieren zu können (Ishizawa et al., 2008).

Zu ähnlichen Ergebnisse kommen Kokudo et. al in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2020. Untersucht wurden Patienten mit mehreren HCC-Herden in einem Zeitraum von 2002 bis 2020. Die mediane Überlebenszeit verkürzte sich entsprechend der Anzahl der diagnostizierten HCC-Herde. Entsprechend lag die mediane Überlebenszeit bei einem Herdbefund bei 9,74 Jahren und bei zwei Tumoren bei 6,36 Jahren. Erkrankte ein Patient an drei Tumoren, lag seine Überlebenszeit bei durchschnittlich 7,21 Jahre und sank bei vier Tumoren auf 3,31 Jahre (Kokudo et al., 2022). Kokudo et al. konnten in ihrer

Studie darlegen, dass die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit mehr als drei Tumoren signifikant schlechter war als bei Patienten mit bis zu drei Tumoren ($P < 0,0001$). Laut den Autoren kann Patienten mit zwei bis drei Tumorherden eine Resektion bei akzeptablen medianen Gesamtüberleben angeraten werden (Kokudo et al., 2022).

Die langfristige Tumorkontrolle nach Resektion von multiplen Tumoren gelingt selten, da es häufig zu Tumorrezidiven kommt. Diese entstehen zum einem de-novo, häufig bedingt durch die vorbestehende Leberzirrhose oder durch Tumorzellverschleppung. Eine Lebertransplantation wirkt dieser de-novo Entstehung durch vollständige Entfernung der zirrhotischen Leber entgegen. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit an Spenderorganen findet sich in der Literatur mit steigender Häufigkeit der Apell, die Resektion wenn möglich einer Transplantation vorzuziehen (Guba et al., 2013). Tatsächlich haben Studien gezeigt, dass lediglich 25 % der Patienten bei Nachweis eines Tumorrezidivs nach Resektion überhaupt für eine Transplantation in Frage kommen (Sapisochin et al., 2013). Umso wichtiger ist eine adäquate Anbindung der Patienten an ein spezialisiertes onkologisches Zentrum, um ein Tumorrezidiv zeitnah erkennen und therapieren zu können.

Unbestritten bleibt die Tatsache, dass eine Lebertransplantation bei multiplen intrahepatischen Tumorherden das Rezidivrisiko deutlich senken kann. Erfüllen die Patienten die Milan-Kriterien (ein Tumor mit maximalem Diameter von 5 cm oder bis zu 3 Tumore mit maximalem Diameter von 3 cm), erhalten die Patienten Zusatzpunkte (Standard Exception Points), um die Chance auf eine Lebertransplantation zu erhöhen. Patienten mit multiplen Tumoren, welche die Milan-Kriterien nicht erfüllen, haben nur sehr geringe Chancen für eine Leberspende ausgesucht zu werden. (Guba et al., 2013). Entsprechend könnten einige Patienten von einer Erweiterung der Indikationsstellung für eine Resektion profitieren. Zur weiteren Forschung könnte eine prospektive, randomisierte Studie zum Langzeitüberleben von Patienten mit multiplen HCC-Herden durchgeführt werden, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen. Hierbei würde sich ein Vergleich einer operativen Gruppe, einer TACE-Gruppe sowie einer Sorafenib-Gruppe anbieten.

In dem Update der BCLC-Gruppe aus dem Jahr 2022 betonen die Autoren weiterhin, dass eine Resektion für ein multifokales HCC innerhalb der Milan-Kriterien nicht empfohlen

wird. Sie räumen aber ein, dass Kohortenstudien über positive Ergebnisse von resezierten multifokalen Karzinomen berichten, aber weitere prospektive Daten benötigt werden, um die Wirksamkeit zu belegen. Es bleibt umstritten, ob Patienten innerhalb der Milan-Kriterien, die aus weiteren Gründen keine Lebertransplantation erhalten können, von einer Resektion gegenüber eine TACE profitieren könnten (Reig et al., 2022).

4.3.4 Gesamtüberleben bei portaler Hypertension

Die portale Hypertension (PHT) ist eine Komplikation der Leberzirrhose und kann zu gastroösophagealen Varizen, Aszites, einem hepatorenenalen Syndrom, bakteriellen Infektionen und hepatischer Enzephalopathie führen (Angermayr und Peck-Radosavljevic, 2013). Der normale Druck der Pfortader liegt bei 1 mmHg bis 5 mmHg, ab 10 mmHg spricht man von einer klinische relevanten PHT. Die PHT entsteht durch Obstruktion des Stromgebietes oder Abflussgebietes der Pfortader (Angermayr und Peck-Radosavljevic, 2013).

Die PHT ist ein wichtiger prognostischer Faktor, der das Gesamtüberleben von Patienten mit einem HCC beeinflussen kann. Laut Empfehlung der EASL soll die Relevanz der PHT als unabhängige Determinante bei der Entscheidungsfindung einer geeigneten Therapie des HCC in Frage gestellt werden. Ob ein Patient entsprechend des Flowcharts der EASL als „optimaler chirurgischer Kandidat“ gewertet werden kann, hängt von der Schwere der PHT in Kombination mit dem Ausmaß der Resektion und Leberfunktionsindikatoren wie dem MELD-Score ab (Galle et al., 2018).

Die Autoren der EASL stellen in ihrer Leitlinie ein Entscheidungsalgorithmus von Citterio et al. aus dem Jahr 2016 vor, der im klinischen Alltag helfen soll, das Risiko einer postoperativen Dekompensation bei Patienten mit PHT nach Resektion einschätzen zu können (Galle et al., 2018). Entsprechend ist die Interaktion der drei Hauptdeterminanten portaler Hypertension, Ausmaß der Resektion und Leberfunktion (MELD-Score) dargestellt (Citterio et al., 2016).

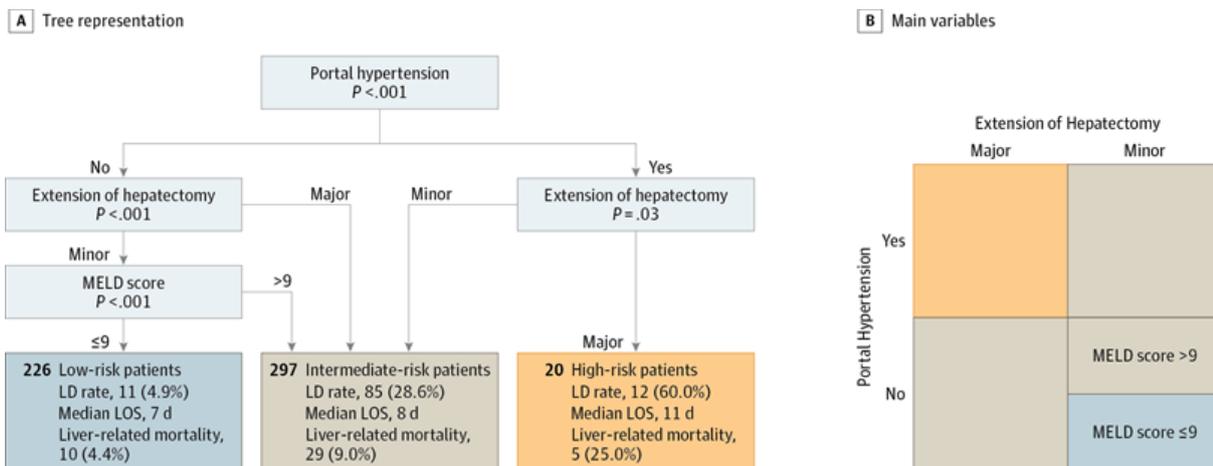


Abb. 5: Multiparametrische Bewertung des Risikos einer Leberdekomensation nach Leberresektion bei Patienten mit einem HCC bei Leberzirrhose (Citterio et al., 2016)

Bei Patienten mit PHT ist das Risiko abhängig von dem Ausmaß der Resektion. Bei geringfügiger Leberresektion liegt das Risiko eine Leberdekomensation (LD) unter 30 % (mittleres Risiko), bei ausgeprägter Leberresektion über 30 % (hohes Risiko). Ohne PHT und ausgeprägter Leberresektion besteht ein mittleres Risiko einer LD, ebenso bei geringer Leberresektion und einem MELD-Score größer 9. Ein niedriges Risiko besteht nur bei Patienten ohne PHT und einem MELD-Score kleiner 9 (Citterio et al., 2016)

In unserer Studie zeigten 41 Patienten eine PHT vor der Resektion, davon 14 Patienten (28 %) der *BCLC-In-Gruppe* und 27 Patienten (47 %) der *BCLC-Out-Gruppe*. Der *P*-Wert ist mit 0,040 signifikant. Bei den 41 Patienten mit PHT lag das mediane Überleben bei 34 Monaten, bei den 66 Patienten ohne PHT bei 54 Monaten. Mit einem *P*-Wert von 0,174 ist der Unterschied nicht signifikant.

Ob das Vorhandensein einer PHT ein generelles Ausschlusskriterium für eine mögliche Resektion darstellen sollte, ist seit Jahren Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Schon 1996 veröffentlichten Bruix et al. Ergebnisse einer dazu durchgeführten Studie. 29 Patienten mit PHT wurden chirurgisch behandelt, anschließend entwickelten 11 Patienten postoperativ ein akutes Leberversagen (Bruix et al., 1996). Die Empfehlung der Autoren lautete, dass eine chirurgische Resektion auf Patienten ohne PHT beschränkt sein sollte (Bruix et al., 1996). Durch eine Leberresektion verringert sich

das Gefäßbett des Leberabflusses, ohne dass der portalvenöse Zufluss verringert wird. Folgend steigt der Pfortaderdruck an und erhöht die Gefahr einer postoperativen hepatischen Dekompensation (Capussotti et al., 2006).

Fujisaki et al. kamen 1999 zu dem Ergebnis, dass die klinische Verschlechterung des portalhypertensiven Zustandes nicht durch das Ausmaß der Leberresektion, sondern durch Fortschreiten der Lebererkrankung sowie Tumorrezidive gesteigert werde (Fujisaki et al. 1999).

Ishizawa et al. verglichen in ihrer Studie unter anderem die Ergebnisse der chirurgischen Resektion zwischen Patienten mit und ohne PHT. Entsprechend unserer Annahme zeigte sich auch in dieser Studie ein reduziertes Langzeitüberleben bei Patienten mit PHT. Bei Patienten mit einem Child-Pugh-Score A lag die 5- Jahres-Überlebensrate ohne PHT bei 71 % und mit PHT bei 56 % (Ishizawa et al., 2008). Trotz verringerter Überlebensrate erscheint das Ergebnis für Patienten mit PHT durchaus akzeptabel und liegt ebenfalls über dem angestrebten kurativen Wert von 50 %. Capussotti et al. sprechen sich ebenfalls für eine Resektion trotz Vorliegen einer PHT aus. Sie veröffentlichten 2006 diesbezüglich eine Studie. Nach dieser betrug die 5- Jahres-Überlebensrate mit PHT 28,9 % und ohne 39,8 % (Capussotti et al., 2006).

Besonders entscheidend ist der Vergleich mit anderen Therapieformen des HCC bei portaler Hypertension. Zhong et al. führten dazu eine Studie durch, die im Jahr 2014 veröffentlicht wurde. Dabei wurde die Behandlung zwischen TACE und Resektion bei Patienten verglichen, die an einer klinische relevanten portalen Hypertension litten. Entsprechend wurde auch Patienten mit PHT eine Leberresektion angeboten. Die Ergebnisse zeigen ein signifikant besseres Langzeitergebnis für Patienten mit Resektion. Das Gesamtüberleben lag nach einem Jahr bei 76 % (Leberresektion) zu 73 % (TACE), nach drei Jahren bei 38 % (Leberresektion) zu 17 % (TACE) und nach 5 Jahren bei 16 % (Leberresektion) zu 7 % (TACE) (Zhong et al., 2014).

Potenzielle Risiken bei einer Resektion eines Patienten mit PHT sind unter anderem eine perioperative Varizenruptur und eine hämostatische Störung durch Thrombozytopenie (Ishizawa et al., 2008). Auf diese Risiken kann konkret präoperativ Einfluss genommen werden. Durch einen endoskopischen Eingriff können zum einen die Varizen therapiert

werden und durch eine Splenektomie mit und ohne Devaskularisation der Bauchspeiseröhre und des oberen Teiles des Magens kann das Risiko einer hämostatischen Störung minimiert werden (Ishizawa et al., 2008). Zweiter bedeutender Risikofaktor ist das postoperative Leberversagen. Dies ist bedingt durch die per se schlechtere Leberfunktion bei Patienten mit PHT (Ishizawa et al., 2008). Es besteht die Möglichkeit das Restlebertvolumen vor der Resektion zu steigern. Ohne Leberzirrhose soll ein Restvolumen der Leber von 20 – 30 % bestehen bleiben, mit Zirrhose von 30 – 40 % (Raschzok et al., 2016). Im Falle einer großen Leberresektion bei absehbar kleinem Restvolumen kann vor der eigentlichen Resektion eine Embolisation des tumortragenden Pfortader- oder Leberarterienastes erfolgen. Auf diese Weise wird eine Hypertrophie des übrigen Lebergewebes bereits vorab induziert und ein geringeres Restlebertversagen erreicht (Schrem et al., 2011).

Wir sind der Ansicht, dass Patienten mit PHT von einer Resektion profitieren könnten. Ein direkter Ausschluss dieser Patienten von einer möglicherweise kurativen Leberresektion kann durch unsere Studie und weitere Publikationen dieser Thematik nicht gerechtfertigt werden. Eine genaue präoperative Evaluierung des Restlebertvolumens ist zwingend notwendig, um eine Leberdekompensation nach Resektion zu vermeiden.

4.4 Fazit

In unserer Studie wurden 50 Patienten innerhalb der Empfehlung der EASL operiert. Weitere 57 Patienten wurden außerhalb dieser Empfehlung operiert. Aufgrund gleichmäßiger Verteilung von Patientencharakteristika beider Patientenkollektive sind die Gruppen miteinander vergleichbar. Unterschiede zeigten sich in Bezug auf die Restleberfunktion und das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Die Auswertung der perioperativen Daten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Vergleichsgruppen. Postoperativ war die Infektionsrate in der *BCLC-Out*-Gruppe deutlich erhöht. Das Gesamtüberleben beider Patientenkollektive zeigte keinen signifikanten Unterschied (*BCLC-In* 61 Monate, *BCLC-Out* 41 Monate, $P=0,247$).

Einschränkungen unserer Studie ergeben sich durch den retrospektiven Charakter und die begrenzte Patientenzahl. Allerdings gibt es hierzu – insbesondere im deutschsprachigen Raum - nicht viele Daten, sodass unsere Arbeit eventuell eine Entscheidungshilfe darstellen kann.

Ebenso wurden nur chirurgisch behandelte Patienten untersucht. Interessant wäre hier ein Vergleich mit anderen Therapieformen, diese Daten liegen am Universitätsklinikum Bonn aber nicht kongregiert vor.

Unsere Untersuchung begründet die Annahme, dass die strenge Indikationsstellung der EASL einigen Patienten die potenziell kurative Behandlung mittels Resektion vorenthält. Dies lässt sich anhand unserer Daten bestätigen, da das Gesamtüberleben der Patienten, die außerhalb der Empfehlung der EASL operiert wurden, nicht signifikant geringer ist. Ein verschlechterter Allgemeinzustand der Patienten oder ein erhöhter MELD-Score als Einzelparameter des BCLC-scores sollten per se kein Ausschlusskriterium für ein operatives Vorgehen darstellen.

Postoperative Wundinfektionen traten vermehrt bei Patienten mit einer verschlechterten Leberfunktion auf und verkürzten das mediane Überleben signifikant. Somit sollte die Prävention von Wundinfektion allerhöchste Priorität haben.

Bei genauer präoperativer Evaluierung und ausreichendem Restlebervolumen könnten auch Patienten außerhalb der Empfehlung der EASL von einer Resektion profitieren.

5. Zusammenfassung

Die Resektion eines hepatozellulären Karzinom ist neben der Ablation und Transplantation ein potenziell kurativer Therapieansatz. Laut Empfehlung der EASL soll eine Leberresektion auf Patienten im frühen Tumorstadium begrenzt werden. Entsprechend der BCLC-Klassifikation inkludiert dies Patienten mit einem solitären Tumor bei ausreichender Restleberfunktion. Patienten mit multiplen Tumormanifestationen, eingeschränkten Performancestatus und Begleitsymptomen der Lebererkrankungen empfiehlt die EASL eine Transplantation oder palliative Verfahren als primäre therapeutische Option (Galle et al., 2018).

Wir untersuchten 107 Patienten, die im Zeitraum von 2013 bis 2020 an der chirurgischen Klinik der Universität Bonn an einem HCC operiert worden sind. 50 Patienten wurden innerhalb der BCLC-guidelines (*BCLC-In*) operiert, weitere 57 Patienten außerhalb der BCLC-guidelines (*BCLC-Out*).

Verglichen wurden die beiden Patientenkohorten anhand epidemiologischer Parameter, Vorerkrankungen, intraoperativem Verlauf, Komplikationen postoperativ und Langzeitüberleben.

Hinsichtlich Altersverteilung, Geschlecht und Vorerkrankungen waren beide Gruppen vergleichbar. Ebenso zeigten sich intraoperativ (Blutverlust, Anzahl an Bluttransfusionen, Operationsdauer) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die nach Clavien-Dindo definierten Major-Komplikationen traten in gleicher Häufigkeit auf ($P=0,658$). Postoperative Wundinfektionen ließen sich fast ausschließlich bei Patienten der Gruppe *BCLC-Out* diagnostizieren ($P=0,007$), konkordant dazu zeigt sich ein signifikant reduziertes Gesamtüberleben ($P=0,002$).

Wir konnten durch unsere Analyse zeigen, dass das mediane Überleben der Gruppe *BCLC-Out* nicht signifikant verringert war gegenüber Patienten der Gruppe *BCLC-In* (*BCLC-In* 61 Monate zu *BCLC-Out* 41 Monate; $P=0,247$). Ein verschlechterter Allgemeinzustand (ECOG > 0), ein MELD-Score größer 10 und eine portale Hypertension führten bei unserer Untersuchung nicht zu einem signifikant verringerten Überleben (ECOG = 0 62 Monaten, ECOG > 0 59 Monate, $P=0,942$; MELD-Score < 10 54 Monate,

MELD-Score > 10 25 Monate, $P=0,138$; PHT 34 Monate, keine PHT 54 Monate; $P= 0,174$).

Somit können wir anhand unserer Kohorte feststellen: eine operative HCC-Resektion kann auch außerhalb der BCLC-guidelines sicher und sinnvoll durchgeführt werden und sollte gerade im Hinblick auf den Organmangel in Deutschland als Therapieoption vor eine Palliation diskutiert werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Modifiziertes BCLC-Staging-System und Behandlungsstrategie 2018	21
Abbildung 2:	Modifiziertes BCLC-Staging-System und Behandlungsstrategie 2022	22
Abbildung 3:	Lebersegmente; Funktionelle Aufteilung Leber	25
Abbildung 4:	Gesamtüberleben abhängig der Klassifikation BCLC-In und BCLC-Out	40
Abbildung 5:	Multiparametrische Bewertung des Risikos einer Leberdekomensation nach Leberresektion bei Patienten mit einem HCC bei Leberzirrhose	55

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kriterien Child-Pugh-Score	17
Tabelle 2:	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	19
Tabelle 3:	Clavien-Dindo-Klassifikation	27
Tabelle 4:	Demografische Daten und Patientencharakteristika, Unterscheidungsmerkmal BCLC-In/-Out	31
Tabelle 5:	Perioperative Daten, Unterscheidungsmerkmal BCLC-In/-Out	35
Tabelle 6:	Komplikationen postoperativ, Unterscheidungsmerkmal BCLC-In/-Out	37
Tabelle 7:	Gesamtüberleben, Kaplan-Meyer-Analyse	39

8. Literaturverzeichnis

Abedin N, Trojan J. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Gastroenterologie up2date* 2020; 16: 221–233

Aehling NF, Seehofer D, Berg T. Aktuelle Entwicklungen bei der Lebertransplantation – Wo stehen wir? *Dtsch Med Wochenschr* 2020; 145: 1124–1131

Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, Al-Raddadi R, Alvis-Guzman N, Amoako Y, Artaman A, Ayele TA, Barac A, Bensenor I, Berhane A, Bhutta Z, Castillo-Rivas J, Chitheer A, Choi J-Y, Cowie B, Dandona L, Dandona R, Dey S, Dicker D, Phuc H, Ekwueme DU, Zaki MES, Fischer F, Fürst T, Hancock J, Hay SI, Hotez P, Jee SH, Kasaeian A, Khader Y, Khang Y-H, Kumar A, Kutz M, Larson H, Lopez A, Lunevicius R, Malekzadeh R, McAlinden C, Meier T, Mendoza W, Mokdad A, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nguyen Q, Nguyen G, Ogbo F, Patton G, Pereira DM, Pourmalek F, Qorbani M, Radfar A, Roshandel G, Salomon JA, Sanabria J, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou S, Shackelford K, Shore H, Sun J, Mengistu DT, Topór-Mądry R, Tran B, Ukwaja KN, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wakayo T, Weiderpass E, Werdecker A, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Zaidi Z, Zhu L, Murray CJL, Naghavi M, Fitzmaurice C. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1683–1691

Angermayr B, Peck-Radosavljevic M. Portale Hypertension. *Wien. Klin. Wochenschr. Educ* 2013; 8: 1–13

Barros, Andrea Zaidan de Almeida, Fonseca GM, Kruger JAP, Coelho FF, Herman P. Liver resection for hepatocellular carcinoma beyond the BCLC: are multinodular disease, portal hypertension, and portal system invasion real contraindications? *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 3123–3134

Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982; 6: 3–9

Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LRA, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer* 2003; 89: 1022–1027

Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodes J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018–1022

Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2005; 42: 1208–1236

Bundesärztekammer, 2017: Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueber_uns/Richtlinien_Leitlinien_Empfehlungen/RiliOrgaWIOvLeberTx20211102.pdf (Zugriffsdatum : 10.01.2024)

Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: 47-64

Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World J. Surg.* 2006; 30: 992–999

Chiesa R, Donato F, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Nardi G, Gelatti U, Bucella E, Tomasi E, Portolani N, Bonetti M, Bettini L, Pelizzari G, Salmi A, Savio A, Garatti M, Callea F. Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 213–216

Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. Hierarchic Interaction of Factors Associated With Liver Decompensation After Resection for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg* 2016; 151: 846–853

Deery SE, Cavallaro PM, McWalters ST, Reilly SR, Bonnette HM, Rattner DW, Mort EA, Hooper DC, Del Carmen MG, Bordeianou LG. Colorectal Surgical Site Infection Prevention Kits Prior to Elective Colectomy Improve Outcomes. *Ann Surg* 2020; 271: 1110–1115

Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–213

El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118–1127

Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018; 69: 896–904

Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: 35-50

Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, Schirmacher P, Vilgrain V. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182–236

Glowka TR, Karlstetter C, Weismüller TJ, Vilz TO, Strassburg CP, Kalff JC, Manekeller S. Intensified Endoscopic Evaluation for Biliary Complications After Orthotopic Liver Transplantation. *Ann Transplantation* 2021; 26: e928907

Gressner AM, Gressner OA. Child-Turcotte-Pugh-Score. In: Gressner AM, Arndt T, Hrsg. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Berlin - Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2019a: 564

Gressner AM, Gressner OA. MELD-Score. In: Gressner AM, Arndt T, Hrsg. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Berlin - Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2019b: 1603–1604

Guba M, Angele M, Rentsch M, Jauch KW, Zachoval R, Kolligs F, Gerbes A, Bruns CJ. Therapie des hepatozellulären Karzinoms vor Lebertransplantation. Chirurg 2013; 84: 385–390

Hasegawa T, Takeda D, Tanaka M, Amano R, Saito I, Kakei Y, Kimoto A, Fukumoto T, Akashi M. Effects of preoperative dental examination and oral hygiene instruction on surgical site infection after hepatectomy: a retrospective study. Support Care Cancer 2021; 29: 653–659

Hsu C-Y, Lee Y-H, Hsia C-Y, Huang Y-H, Su C-W, Lin H-C, Lee R-C, Chiou Y-Y, Lee F-Y, Huo T-I. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. Hepatology 2013; 57: 112–119

Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. Gastroenterology 2008; 134: 1342–1351

Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 938-945, 945.e1-4

Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908–1916

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2001; 33: 464–470

Kokudo T, Ishizawa T, Nagata R, Ichida A, Mihara Y, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Arita J, Kokudo N, Hasegawa K. Optimal tumor numbers in surgical candidates for multiple hepatocellular carcinomas. *Surgery* 2022: 1174–1178

Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995; 221: 291–298

Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–338

Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10: 115–120

Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Ghany MG, Morishima C, Goodman ZD. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 138–148

Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology* 2015; 61: 1056–1065

Müller C. Operationsrisiko bei chronischen Lebererkrankungen. *J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr.* 2019; 17: 18–24

Neeff H, Makowiec F, Harder J, Gump V, Klock A, Thimme R, Drognitz O, Hopt UT. Leberresektion beim Hepatozellulären Karzinom - Eigene Ergebnisse und Literaturübersicht. *Zentralbl Chir* 2009; 134: 127–135

Oldhafer F, Vondran FWR, Mittler J, Lang H. Aktueller Stand der operativen Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Onkologie* 2022; 28: 278–286

Penzkofer L, Mittler J, Heinrich S, Wachter N, Straub BK, Kloeckner R, Stoehr F, Gairing SJ, Bartsch F, Lang H. Outcome after Resection for Hepatocellular Carcinoma in Noncirrhotic Liver-A Single Centre Study. *J Clin Med* 2022; 11: 5802

Raschzok N, Schmelzle M, Pratschke J. Leberresektion vs. Lebertransplantation bei HCC. *Gastroenterologie* 2016; 11: 383–390

Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2018; 22: 141–150

Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76: 681–693

Ringe KI, Hinrichs JB. State-of-the-art in der Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms und aktuelle therapeutische Optionen. *Radiologie* 2021; 61: 213–226

Ritschl PV, Wiering L, Dziodzio T, Jara M, Kruppa J, Schoeneberg U, Raschzok N, Butz F, Globke B, Seika P, Maurer M, Biebl M, Schöning W, Schmelzle M, Sauer IM, Tacke F, Öllinger R, Pratschke J. The Effects of MELD-Based Liver Allocation on Patient Survival and Waiting List Mortality in a Country with a Low Donation Rate. *J Clin Med* 2020; 9: 1929

Robert Koch-Institut, 2019: Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Leber C22. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c22_leber.pdf?__blob=publicationFile. (Zugriffsdatum: 10.01.2024)

Sapisochin G, Castells L, Dopazo C, Bilbao I, Minguez B, Lázaro JL, Allende H, Balsells J, Caralt M, Charco R. Single HCC in Cirrhotic Patients: Liver Resection or Liver Transplantation? Long-term Outcome According to an Intention-to-treat Basis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1194–1202

Scherber PR, Gäbelein G, Eisele RM, Igna D, Glanemann M. Frühkarzinom der Leber: Hepatozelluläres Karzinom. *Chirurg* 2018; 89: 281–288

Schmid S, Scherm S, Haderer M, Gülow K, Müller-Schilling M. Infektionen bei Leberzirrhose – von bakterieller Translokation über spontan-bakterielle Peritonitis und Pneumonie zum akut-auf-chronischen Leberversagen. *Gastroenterologie* 2020; 15: 201–210

Schönfeld I, Kraywinkel K. Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland. *Onkologie* 2018; 24: 653–658

Schrem H, Kleine M, Bektas H, Reichert B, Klempnauer J. Primäre maligne Lebertumoren. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2011; 5: 191–210

Schulte K, Borzikowsky C, Rahmel A, Kolibay F, Polze N, Fränkel P, Mickle S, Alders B, Kunzendorf U, Feldkamp T. Decline in Organ Donation in Germany. *Dtsch Arztl Int* 2018; 115: 463–468

Schultheiß M, Bettinger D, Neeff HP, Brunner TB, Thimme R. Das hepatozelluläre Karzinom--Therapieoptionen 2015. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1063–1068

Seehofer D, Jonas S, Ulrich F, Rayes N, Berg T, Steinmüller T, Neuhaus P. Karzinogenese und chirurgische Therapie des hepatozellulären Karzinoms bei Virushepatitis und Leberzirrhose. *Viszeralmedizin* 2002; 18: 141–147

Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, Yang JD, Reig M, Cabibbo G, Nahon P, Parikh ND, Marrero JA. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol* 2022; 77: 128–139

Sok M, Zavrl M, Greif B, Srpčič M. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer* 2019; 27: 3793–3798

Takayama T, Aramaki O, Shibata T, Oka M, Itamoto T, Shimada M, Isaji S, Kanematsu T, Kubo S, Kusunoki M, Mochizuki H, Sumiyama Y. Antimicrobial prophylaxis for 1 day versus 3 days in liver cancer surgery: a randomized controlled non-inferiority trial. *Surg Today* 2019; 49: 859–869

Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797–1801

Vitale A, Burra P, Frigo AC, Trevisani F, Farinati F, Spolverato G, Volk M, Giannini EG, Ciccarese F, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Cabibbo G, Felder M, Gasbarrini A, Sacco R, Foschi FG, Missale G, Morisco F, Svegliati Baroni G, Virdone R, Cillo U. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study. *J Hepatol* 2015; 62: 617–624

Wang Y-Y, Zhong J-H, Su Z-Y, Huang J-F, Lu S-D, Xiang B-D, Ma L, Qi L-N, Ou B-N, Li L-Q. Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2016; 103: 725–734

Wei T, Zhang X-F, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Silva S, Soubrane O, Lam V, Poultsides GA, Popescu I, Grigorie R, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Postoperative Infectious Complications Worsen Long-Term Survival After Curative-Intent Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 315–324

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91–96

Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94: 2511–2516

Wu H, Xing H, Liang L, Huang B, Li C, Lau WY, Zhou Y-H, Gu W-M, Wang H, Chen T-H, Zhang Y-M, Zeng Y-Y, Pawlik TM, Wang M-D, Wu M-C, Shen F, Yang T. Real-world role of performance status in surgical resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 2360–2368

Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, You S-L, Sun C-A, Wang L-Y, Hsiao CK, Chen P-J, Chen D-S, Chen C-J. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168–174

Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 589–604

Zhong J, Ke Y, Gong W, Xiang B, Ma L, Ye X, Peng T, Xie G, Li L. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2014; 260: 329–340

9. Danksagung

Ich bedanke mich besonders bei meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Tim Glowka für die Bereitstellung des Themas und seine umfassende Unterstützung.

Ein großes Dankeschön gilt meinem Betreuer Dr. med. Alexander Kania, der meine Dissertation umfassend betreut hat und mir während der Bearbeitung mit wertvollen Hinweisen und Hilfestellungen stets zur Seite stand.

Zudem möchte ich mich bei meiner Mama für ihre emotionale Unterstützung bedanken, ohne ihre Zuwendung und Motivation wären mein Studium und meine Promotion nicht in dieser Art möglich gewesen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinem Partner Yannik, meinem Bruder Fabian und seiner Freundin Sabrina, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mir mit zahlreichen Tipps weiterhelfen konnten.

Unvergessen bleibt für immer mein Papa.