

Aus der
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß-
und Kinderchirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C.-T. Germer

Präoperative Leberfunktionsevaluation mittels LiMAX Test
beim Hepatozellulären Karzinom

INAUGURAL - DISSERTATION

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

**der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

**Dominique Carolin Schlüter
aus Schorndorf**

Würzburg, März 2021



Referent: Priv.- Doz. Dr. med. Johan Friso Lock

Koreferent: Prof. Dr. med. Andreas Geier

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2021

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	1
1.1. Hepatozelluläres Karzinom	1
1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.2. Behandlungsoptionen	2
1.2. Chirurgische Therapie	7
1.2.1. Evaluation der Resektabilität.....	7
1.2.2. Resektionsarten: anatomische Resektion vs. Atypische Resektion.....	8
1.2.3. Postoperative Morbidität und Mortalität	10
1.2.4. Methoden zur präoperativen Leberfunktionsevaluation.....	12
1.2.5. LiMAx-Test	14
2. FRAGESTELLUNG.....	17
3. MATERIAL UND METHODEN	18
3.1. Studiendesign	18
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
3.1.2. Ethikkommission	19
3.2. Präoperative Patientenevaluation	20
3.2.1. Laborwerte.....	20
3.2.2. Child-Pugh Score.....	22
3.2.3. MELD-Score	23
3.2.4. Barcelona Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC).....	24
3.3. Leberfunktionsevaluation mittels LiMAx-Test	24
3.4. Evaluation der Resektabilität.....	27
3.5. Postoperativer Verlauf.....	28
3.5.1. Postoperative Komplikationen	28
3.5.2. Postoperatives Leberversagen	29
3.6. Statistische Auswertung	31
4. ERGEBNISSE.....	32
4.1. Patientencharakteristika	32

4.2.	Therapieempfehlung	36
4.3.	Gründe für die Entscheidung gegen eine Resektion	39
4.4.	Postoperativer Verlauf	41
5.	DISKUSSION	43
5.1.	Diskussion der Methode	43
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	44
5.2.1.	Deskriptive Ergebnisse	44
5.2.2.	Therapieempfehlung.....	45
5.2.3.	Postoperativer Verlauf.....	47
5.3.	Klinische Bedeutung.....	55
5.4.	Limitationen	60
6.	ZUSAMMENFASSUNG	62
7.	LITERATURVERZEICHNIS	63
8.	ANHANG	77
8.1.	Abkürzungsverzeichnis	77
8.2.	Abbildungsverzeichnis	81
8.3.	Tabellenverzeichnis	82
9.	DANKSAGUNG	83
10.	LEBENS LAUF FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	
11.	EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN	84

1. EINLEITUNG

1.1. Hepatozelluläres Karzinom

1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört neben dem cholangiozellulären Karzinom (CCC) zu den primären Leberneoplasien und ist weltweit die fünfthäufigste maligne Tumorerkrankung mit über 900.000 Neuerkrankungen im Jahr 2020. Mit über 800.000 Todesfällen pro Jahr ist das HCC die dritthäufigste krebbedingte Todesursache weltweit, mit zunehmender Inzidenz (1-3). 2020 hatte Asien die höchste Inzidenzrate mit 72,5% aller HCC-Fälle weltweit, insgesamt 656.992 Erkrankungen (3). Bereits 2012 war hier die Inzidenz aufgrund hoher Hepatitis B Infektionsraten vor allem in Südostasien mit 22,2 Fällen pro 100.000 Einwohnern und im östlichen Teil Asiens mit 31,9 Fällen pro 100.000 am höchsten (2). Die Inzidenzrate in Europa lag 2020 mit insgesamt 87.630 Erkrankungen bei 9,7% aller HCC-Fälle im Mittelfeld (3). Während der Häufigkeitsgipfel in den USA und Europa zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr liegt, erkranken HCC-Patienten in Asien und Afrika schon deutlich früher, zwischen dem 30.-40. Lebensjahr. Insgesamt erkranken Männer zwei- bis dreimal so häufig daran wie Frauen (1).

Die Ursache eines HCCs liegt in der malignen Entartung der Hepatozyten. In 70-90% der Fälle geschieht dies im Rahmen einer chronischen Lebererkrankung mit langsamem Umbau des Leberparenchyms bis hin zu einer Leberzirrhose mit eingeschränkter Leberfunktion. Pro Jahr erkranken bis zu 4% aller Leberzirrhose-Patienten an einem HCC, insgesamt entwickelt ca. ein Drittel aller Leberzirrhosepatienten ein HCC im Laufe ihres Lebens (1). Hauptrisikofaktoren für eine Leberzirrhose und ein daraus entstandenes HCC sind eine chronische Infektion mit dem DNA-Doppelstrang-Hepadna B Virus (HBV), welches weltweit für 50% aller HCC-Erkrankungen ursächlich ist oder eine Hepatitis C Infektion (HCV, Einzelstrang-RNA-Virus). Ca. 80% aller HCC-Fälle weltweit treten in Ostasien und Afrika auf, der wichtigste Risikofaktor dabei ist eine chronische HBV-Infektion. Insgesamt haben Hepatitis B Träger ein Lebenszeitrisiko von 10-25% an einem HCC zu erkranken. Beim HCV entwickeln ca. 80% der Infizierten eine chronische Hepatitis, davon gehen 20% in eine Zirrhose über und wiederum 4% davon entwickeln ein HCC. Ein weiterer Hauptrisikofaktor, der vor allem in der westlichen Welt zur häufigsten Ursache gehört, ist ein jahrelanger,

exzessiver Alkoholabusus, wobei die lebenslang aufgenommene Menge an Alkohol mit der Schwere der Lebererkrankung korreliert. (4-6) Auch Diabetes mellitus gilt als Risikofaktor für die Entwicklung eines HCCs und erhöht das Risiko um das 1,8 bis 4-fache. Grund dafür sind ein gestörter Glukosestoffwechsel und eine Hyperinsulinämie, welche Auslöser für eine chronische Hepatitis, Fettleber, Zirrhose und ein Leberversagen sein können (4). Ein weiterer Risikofaktor vor allem in der westlichen Welt ist die nicht-alkoholische Fettleber (NASH) in Kombination mit einem metabolischen Syndrom (1). Auch Tabakrauch und der Verzehr von Aflatoxin B1 (*Aspergillus fumigatus*) vor allem in Afrika und Asien oder Stoffwechselerkrankungen wie eine Hämochromatose (100-200faches Risiko), ein Morbus Wilson oder ein α -1 anti-Trypsinmangel können ursächlich sein. (1, 4)

1.1.2. Behandlungsoptionen

In Europa richtet sich die Indikationsstellung zur Behandlung eines HCCs, wie von der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) empfohlen, nach den Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) - Kriterien. Diese ermöglichen eine Einteilung des HCCs in insgesamt 5 Stadien und eine jeweils darauf abgestimmte Behandlungsstrategie (7). Anders als bei der TNM/UICC-Klassifikation beziehen die BCLC-Kriterien nicht nur die Größe des Tumors, invasives Wachstum, das Vorhandensein einer Gefäßinfiltration oder die Metastasierung mit ein, sondern auch den Allgemeinzustand des Patienten mit Hilfe des ECOG PST (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) und die aktuelle Leberfunktion anhand des Child Pugh Scores (8, 9). Eine Zusammenfassung der BCLC-Klassifikation mit Therapieempfehlung zeigt Tabelle 1, Seite 3.

Die Therapieoptionen des HCCs reichen von operativen und interventionellen Eingriffen über eine medikamentöse Behandlung bis hin zum Best Supportive Care (BSC) Konzept (Übersicht in Tabelle 2, Seite 6 dargestellt).

Tabelle 1: : BCLC-Klassifikation (7, 10-14)

Stadium	Kriterien	CPS	Empfohlene Therapie	Prognose
0	singulärer Tumor < 2cm (T1), keine Gefäßinfiltration ECOG-0	A	Resektion, Transplantation, perkutane Ablation	5J: 60-80
A (Frühstadium)	singulärer Tumor 2-5cm oder 3 Tumore < 3cm ECOG 0	A-B	Resektion, Transplantation, perkutane Ablation	5J: 60-80
A1	solitärer Tumor < 5cm keine portale Hypertension Bilirubin normwertig			
A2	solitärer Tumor < 5cm portale Hypertension Bilirubin normwertig			
A3	solitärer Tumor < 5cm portale Hypertension erhöhtes Bilirubin			
A4	< 3 Primärtumore < 3cm			
B (Intermediärstadium)	Multifokaler Befall, Herde > 3cm, ohne Gefäßinvasion, ohne extrahepatische Herde ECOG 0	A-B	transarterielle Chemoembolisation (TACE)	M: 19-20
C (fortgeschrittenes Stadium)	Vaskuläre Infiltration des Tumors oder extrahepatische Streuung ECOG 1-2	A-B	Sorafenib	M: 10,7
D (Endstadium)	Jedes Tumorstadium ECOG 3-4	C	symptomatisch-palliative Behandlung	M: 3-4

CPS: Child-Pugh Score; 5J: 5 Jahresüberleben in %, M: medianes Überleben in Monaten

Nach der BCLC-Klassifikation ist die Transplantation in den BCLC Stadien 0-A eine mögliche Therapieform. Hierfür können Patienten in Frage kommen, die aufgrund einer Leberzirrhose und einer schlechten Leberfunktion für eine Leberresektion ungeeignet sind. Da hier das Tumorgewebe komplett beseitigt und gleichzeitig die zirrhotische Leber durch ein neues, funktionsfähiges Organ ersetzt wird, ist eine Transplantation eigentlich die beste Therapie. Allerdings müssen Patienten aufgrund der Organknappheit strenge, von der UNOS (United Network for Organ Sharing) ausgewählte Kriterien erfüllen und fallen oftmals aufgrund langer Wartezeiten und einer Tumorprogression von der Warteliste. Entscheidende Kriterien zur Listung und Priorisierung der Transplantationskandidaten sind der MELD (Model of End Stage Liver Disease) – Score und die MILAN-Kriterien (ein einzelner Tumor $< 5\text{cm}$ oder ≤ 3 Tumore $\leq 3\text{cm}$). Erfüllt ein Patient die Voraussetzungen und wird transplantiert, hat er bei einer erwarteten perioperativen, 1- und 5-Jahresmortalität von ca. 3%, $< 10\%$ und $< 30\%$, eine 5 JÜL von 70% und eine Rezidivrate $< 15\%$. (10, 15, 16)

Ablative Verfahren wurden früher nur als palliative Therapieform eingesetzt, gehören mittlerweile aber auch zu den kurativen Therapieoptionen. Bei der Wärmeablation wird hierbei das Gewebe mittels Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellen- oder Laserablation erhitzt und zerstört. Anwendung finden sie vor allem bei inoperablen Befunden, zur Überbrückung der langen Wartezeit auf ein Spenderorgan und zum Downstaging, aber auch bei Tumoren der BCLC Stadien 0-A in kurativer Absicht (1, 17).

Bei inoperablen HCC-Befunden oder einem BCLC B Stadium ist die TACE (Transarterielle Chemoembolisation), ein minimal-invasives Verfahren, die erste Wahl. Bei dieser Intervention wird unter Bildkontrolle, intraarteriell, ein Chemotherapeutikum, zumeist Doxorubicin oder Cisplatin, über das tumorversorgende Gefäß in den Tumor injiziert. Anschließend werden die zuführenden Gefäße z.B. mit Gelatinepartikel verschlossen. Damit werden die starke zytotoxische und ischämische Wirkung lokal begrenzt und die systemischen Nebenwirkungen möglichst geringgehalten. (10, 11) Nicht alle Patienten mit inoperablem HCC kommen für diese Therapie in Frage, eine wichtige Rolle spielt die Tumorgröße und -form, die arterielle Blutversorgung, der Allgemeinzustand und die Leberfunktion (11). Im besten Fall verlängert eine TACE das mediane Überleben auf 20 Monate, welches ohne TACE in diesem Stadium bei ca. 16 Monaten liegen würde (10). Ebenso wie bei der RFA oder der PEI kann eine TACE auch zur lokalen Tumorkontrolle bei längeren Wartezeiten auf ein Spenderorgan genutzt werden (17). Noch in der

Entwicklungsphase und Inhalt vor allem asiatischer Studien ist die Kombinationstherapie aus RFA und TACE, bei der sich die Wirkungen beider Therapien positiv ergänzen sollen (18-20).

Eine weitere Therapieoption ist Sorafenib (Nexavar, Bayer HealthCare Pharmaceuticals-Onyx Pharmaceuticals), ein oraler Multikinase-Inhibitor der Tumorzellproliferation und Tumorangiogenese. Er wird in der Therapie des fortgeschrittenen HCCs (BCLC C) aber auch in früheren Stadien, in denen keine kurative oder lokal begrenzte Therapie mittels RFA durchgeführt werden kann, eingesetzt (11). Als kleines Molekül inhibiert Sorafenib unter anderem die an der Zelloberfläche liegenden Tyrosin-Kinase-Rezeptoren vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) 1,2,3 und den platelet derived growth factor (PDGFR), sowie die intrazellulären Serin-Threonin-Kinasen der Ras/MAPK-Kaskade 1-Raf und B-Raf, die eine wichtige Rolle in der Tumorzellproliferation und Angiogenese spielen (21, 22). Zudem steigert die Einnahme von Sorafenib die Apoptoserate der Tumorzellen. Laut Llovet et al. kann eine Therapie mit Sorafenib das mediane Überleben von 7,9 Monate ohne systemische Therapie auf durchschnittlich 10,7 Monaten verlängern (12).

Tabelle 2: Therapieoptionen des HCC (1, 10, 23, 24)

Therapie	Kurativ vs. palliativ	Stadien BCLC	Voraus-setzungen	Kontra-indikationen	Rezidiv-rate	Prognose
Resektion	Kurativ	0-A	keine, bzw. nur leichte Leberzirrhose Thrombozyten > 100Tsd/ μ l Bilirubin < 2mg/dl keine Splenomegalie keine portale Hypertension < 10mmHg	schlechter AZ Tumorinfiltration aller 3 Lebervenen nicht resektable extrahepatische Tumor-manifestation nicht ausreichende Leberfunktion postoperativ	Medianes rezidiv-freies ÜL: 33 Monate	5J: 60-80
Transplan-tation	kurativ	0-A	Erfüllung der Milan-Kriterien: 1 Herd max. 5cm oder 3 Herde max. 3cm	Extra-hepatische Metastasierung	< 15%	5J: 70
Ablation (PEI/ RFA)	Kurativ/ palliativ	A/B	Bei RFA: Tumor < 3cm Gesamtbefall < 50% der Leber	Quick <50% Thrombozyten < 60Tsd/ μ l	Nach 2 Jahren: Je nach Verfahren zwischen 2-18% (RFA), 11-45% (PEI)	Je nach Stadium PEI 47-53% RFA 40-70%
TACE	palliativ	A/B	keine Operabilität solitär oder multifokales HCC ohne extrahepatische Metastasierung	ECOG > 2		M: 20
Sorafenib	palliativ	C (A/B)	CPS A			M: 10,7
Best supportive care	palliativ	D				M: < 3

AZ: Allgemeinzustand, PEI: perkutane Ethanolinjektion, RFA: Radiofrequenzablation; 5J: 5 Jahresüberleben in %, M: medianes Überleben in Monaten

1.2. Chirurgische Therapie

Die Therapie der Wahl bei Patienten mit einem HCC und einer durchführbaren R0 Resektion ist jedoch die Leberteileresektion. Ob ein Patient für eine Resektion in Frage kommt, ist abhängig von der Tumorgröße, seiner anatomischen Lage, dem Vorkommen von extrahepatischen Metastasen oder einer Gefäßinvasion, der momentanen Leberfunktion, dem Allgemeinzustand des Patienten und vom voraussichtlichen Restlebertumoren und dessen Funktion nach dem Eingriff. (4) Laut der BCLC-Klassifikation sollten allerdings nur Patienten mit einem kleinen, unifokalen Tumor, ohne portale Hypertension oder Hyperbilirubinämie und erhaltener Leberfunktion in den Stadien 0-A eine Resektion erhalten. Für alle weiter fortgeschrittenen Stadien werden o.g. alternative Behandlungen empfohlen, auch wenn der Tumor resektabel wäre. Mittlerweile gibt es jedoch einige Studien, die zeigen, dass eine Resektion auch in fortgeschrittenen HCC-Stadien im Vergleich mit anderen, laut der BCLC-Klassifikation empfohlenen Therapieoptionen wie beispielsweise einer TACE oder einer RFA ein besseres Gesamtüberleben liefert (23-27). Und auch bei Tumoren größer als 10cm ist die Operation eine Option mit einem vergleichbaren Ergebnis des Gesamtüberleben (overall survival – OS) und Disease Free Survival (DFS) wie bei einem kleinen Herd (28). Eine Metaanalyse von Menahem et al. von 2017 bei der das OS zwischen lebertransplantierten und leberresezierten HCC-Patienten verglichen wurde, ergab im Hinblick auf das 5-Jahresgesamtüberleben (5JÜL) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied beider Therapien (29). Auch wenn eine Transplantation ein besseres DFS bietet und nach einer Resektion bei Leberzirrhosepatienten weiterhin das Risiko für die Entwicklung neuer HCC-Tumoren besteht, bleibt aufgrund der Organknappheit die Resektion die Therapie der Wahl (29-31).

1.2.1. Evaluation der Resektabilität

Laut den Empfehlungen der EASL (European Association for the Study of Liver) und der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) von 2018 sollte die Entscheidung zur Resektion vor allem bei Patienten mit Leberzirrhose anhand mehrerer Faktoren getroffen werden. Es sollte die Leberfunktion, z.B. anhand des Child-Pugh oder MELD-Scores, des ICG-Tests oder einer Leber-Elastographie ermittelt werden und zusätzlich herausgefunden werden ob eine portale Hypertension (Lebervenenenddruck >

10mmHg, Thrombozytenanzahl $< 100.000/\text{mm}^3$) vorliegt (1). Das Ausmaß der Resektion (anatomische Resektion vs. atypische Resektion, Laparotomie vs. Laparoskopie) und das zu erwartende Restlebertvolumen sollte anhand einer Bildgebung mittels CT oder MRT zur Bestimmung der Tumorgröße, Anzahl der Herde, einer vorhandenen Gefäßinvasion oder Satellitenherde bestimmt werden. Zusätzlich sollten der ECOG Performance-Status und die individuellen Komorbiditäten berücksichtigt werden (1).

Kontraindikationen gegen eine Resektion, wie z.B. eine nichtresektable, extrahepatische Metastasierung, ein Tumorbefall aller 3 Lebervenen, ein Thrombus der Vena portae oder der Vena cava, usw. sollten jeweils individuell betrachtet und bewertet werden (32). Stellt ein Befall beider Leberlappen, als Zeichen einer bereits fortgeschrittenen, eventuell multifokalen Erkrankung mit intrahepatischer Metastasierung eigentlich eine Kontraindikation dar, kann bei einem Patienten mit einem einzelnen, kleinen Herd im kontralateralen Leberlappen mit gut erhaltener Leberfunktion eine Resektion des Haupttumors stattfinden und möglicherweise durch eine lokale, ablativ Therapie oder eine atypische Resektion des kontralateralen Herdes ergänzt und so die Lebenszeit des Patienten verlängert werden (32-34).

1.2.2. Resektionsarten: anatomische Resektion vs. atypische Resektion

Bei den Resektionsarten unterscheidet man zwischen einer anatomischen Resektion (AR), bei der eine komplette Resektion autonomer Segmente erfolgt und der atypischen Resektion (NAR), bei der der pathologische Befund ohne Berücksichtigung funktioneller Grenzen reseziert wird. Eine Übersicht über Vor- und Nachteile beider Resektionsarten liefert Tabelle 3 auf Seite 9.

Tabelle 3: anatomische vs. atypische Resektion (35, 36)

	Anatomische Resektion (AR)	Atypische Resektion (NAR)
Definition	Komplette Resektion autonomer Lebersegmente (nach Couinaud), die alle vom selben Ast der V. portae, A. hepatica und des D. hepaticus versorgt werden	Resektion des pathologischen Befundes, ohne Berücksichtigung funktioneller Grenzen
Arten	Sektororientierte Resektionen: Hemihepatektomie links/rechts Sektorektomie, Trissektorektomie Segmentorientierte Resektionen: Mono-, Bi-, Polysegmentektomie	Keilresektion bei randständigen Tumoren Wedge-Resektion bei kleinen oberflächlichen Herden
Vorteile	Resektion intrahepatischer Metastasen und dadurch längeres DFS und OS	Geringerer Verlust von funktionellem Leberparenchym und deshalb auch bei schlechter Leberfunktion möglich
Nachteile	Je größer das Ausmaß, desto größer die Gefahr eines PHLF Nur bei ausreichender präoperativer Leberfunktion möglich Technisch anspruchsvoll: Identifikation der anatomischen Grenzen, z.B. mittels intraoperativen Ultraschalls	Häufigere Komplikationen (Tumoreinrisse, positive Schnittränder) v.a. bei Wedge-Resektionen Gefahr der Mitverletzung von Gefäßen und Gallengängen und damit Schädigung funktioneller Parenchymsegmente v.a. bei größeren Wedge-Resektionen Stärkere Blutungsneigung Höhere Lokal-Rezidivrate

AR: anatomische Resektion, NAR: atypische Resektion, A.: Arteria, V.: Vena, D.: Ductus, DFS: disease free survival, OS: overall survival

Bei der Wahl des Resektionsverfahren muss unter anderem auf die prä- und die zu erwartende postoperative Leberfunktion geachtet werden. Ist die Leberfunktion schon vor einer Resektion deutlich vermindert, wird eine NAR unter Schonung des noch

funktionsfähigen Leberparenchyms durchgeführt. Eine AR, wie 2012 von der EASL und EORTC empfohlen, scheint vor allem bei einem einzelnen 2-5cm großen Tumor, ohne Gefäßinfiltration und einer ausreichenden Leberfunktion Vorteile gegenüber einer NAR zu haben. Vor allem in Betracht auf die lokale Rezidivrate durch intrahepatische Metastasierung infolge einer vaskulären Infiltration scheint eine AR aufgrund der Resektion autonomer Segmente ein besseres DFS und OS zu liefern als die NAR (5 Jahres DFS-Rate: 34% vs. 16%; OS-Rate: 66% vs. 35%). (36)

1.2.3. Postoperative Morbidität und Mortalität

Galt eine Leberteilektomie früher aufgrund einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate als Hochrisikoeingriff, lag die Mortalitätsrate auch in den 1980er Jahren je nach Zentrum noch zwischen 10-15% (37). Durch eine verbesserte Vorauswahl der Resektionskandidaten und eine Weiterentwicklung chirurgischer Techniken wie z.B. die zur Resektionsplanung genutzte präoperative Bildgebung, die intraoperative Verwendung eines Ultraschall-dissektors, die Durchführung eines intermittierenden Pringlemanövers, die Aufrechterhaltung eines niedrigen zentralvenösen Druckes und ein optimiertes postoperatives Management, hat sich die Morbiditäts- und Mortalitätsrate in erfahrenen Zentren zwar seitdem verringert (Rate schwere Komplikationen: 30%, Mortalitätsrate 3%) (10), die Mortalitätsrate lag aber in Deutschland auch 2019 noch bei 5,3% für alle Leberresektionen, unabhängig der zugrunde liegenden Indikation und speziell bei HCC-Resektionen zwischen 7,7% und 9,3% (38, 39). In anderen Studien, wie z.B. von Farges oder Gilg et al., bei der hauptsächlich erfahrene Zentren in die Auswertung mit eingeschlossen wurden, war die Mortalitätsrate nach 30 Tagen insgesamt niedriger (3,4% und 1,3%) (40, 41).

Ein Hauptgrund für die erhöhte Mortalitätsrate ist die Entwicklung eines PHLF (posthepatectomy liver failure) (42), welches nach Rhabari et al. definiert wird als eine postoperative Verschlechterung der Leberfunktion mit eingeschränkter Synthese-, Entgiftungs- und Exkretionsfunktion, gekennzeichnet durch einen Anstieg der INR und eine Hyperbilirubinämie am 5. postoperativen Tag oder nach den „50-50 Kriterien“ von Balzan et al. als eine Prothrombinzeit von unter 50% und ein Anstieg des Serumbilirubins auf über 3mg/dl ebenfalls am 5. postoperativen Tag (43-46). Je nach Quelle betrifft dies bis zu 15% aller Patienten (47, 48). Hauptrisikofaktoren hierfür sind laut Hammond et al. unter anderem

eine erweiterte Resektion von 4 und mehr Segmenten, ein hoher Blutverlust, ein vorgeschädigtes Parenchym durch eine Zirrhose, Cholestase, NAFLD (nicht-alkoholische Fettleber Erkrankung) oder Chemotherapie-induziert, Diabetes mellitus, eine Mangelernährung, ein Alter über 65 und das männliche Geschlecht (42). In mehreren Studien konnte zudem gezeigt werden, dass das Risiko postoperativer Komplikationen vom postoperativen Restlebertvolumen abhängt, je kleiner das Restvolumen, desto mehr Komplikationen traten auf (49, 50).

Der Erfolg einer Leberteilresektion beruht auf der Regenerationsfähigkeit des Leberparenchyms. Während bei nicht-zirrhatischen Lebern nach einer erweiterten Resektion von 3 oder mehr Segmenten innerhalb von 2-3 Monaten ca. 90% des ursprünglichen Gewebes wieder neu gebildet wird, hat sich bei zirrhatischen Lebern nur 76 bis 82% des früheren Volumens wieder regeneriert. (51). Shoup et al. zeigten, dass bei einem postoperativen Restlebertvolumen von unter 25% insgesamt 90% der resezierten Patienten eine hepatische Dysfunktion (Prothrombinzeit > 18sec oder Bilirubin > 3mg/dl) entwickelten., bei einem Restlebertvolumen von über 25% trat hingegen keine Dysfunktion auf (52). Fraglich ist jedoch die Genauigkeit dieser Methode, vor allem bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und Leberparenchymveränderungen, da hier nicht grundsätzlich vom Lebertvolumen direkt auf die Leberfunktion geschlossen werden kann. Außerdem können multiple Tumore, dilatierte Gallengänge, eine Cholestase oder Gefäßerkrankungen zur fehlerhaften Einschätzung des Lebertvolumens führen. Nach Clavien et al. sollte das postoperative Lebertvolumen zwischen 20 und 25% bei Patienten ohne vorhergehende Lebergewebsschädigung betragen, bei Patienten mit bereits vorgeschädigter Leber, z.B. bei einer Zirrhose oder Hepatitis, mindestens 40%, um das Risiko eines Leberversagens zu minimieren (53). D.h. dass vor einer geplanten Resektion sichergestellt sein sollte, dass das postoperative Restlebertvolumen und dessen Funktion ausreicht, um das Risiko eines postoperativen Leberversagens zu minimieren. Ist das voraussichtliche Restlebertvolumen zu klein, kann vor einem geplanten Eingriff eine Portalvenenembolisation mit dem Ziel eine Hypertrophie der Leber durchgeführt werden (54). So kann ein größeres Volumen reseziert und die perioperative Komplikationsrate, vor allem schwerer Komplikationen (mit PVE 10%, ohne PVE 36%), gesenkt werden (55). Trotzdem sind nur weniger als 30% der Patienten zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose überhaupt operabel (32). Um eine optimale HCC-Therapie und effektive Evaluation zur Resektion zu ermöglichen,

ist es also wichtig eine individualisierte Auswahlmethode zu entwickeln, basierend auf den Risikofaktoren für postoperative Morbidität und Mortalität und prognostischen Faktoren die das OS und DFS beeinflussen (26, 45).

1.2.4. Methoden zur präoperativen Leberfunktionsevaluation

Zur Diagnosestellung und zur Therapieplanung von Lebererkrankungen wird, wie oben bereits erläutert, eine möglichst genaue Einschätzung der momentanen Leberfunktion benötigt. Sind Interventionen geplant, ist es wichtig die präinterventionelle Funktionsfähigkeit der Leber zu kennen um abschätzen zu können, ob und in welchem Umfang eine interventionelle Gewebeschädigung vom Patienten toleriert wird oder ob eine alternative, weniger radikale Behandlung in Betracht gezogen werden sollte, um eine zu große Leberschädigung und das Risiko eines postinterventionellen Leberversagens bis hin zum Tod zu minimieren. Im klinischen Alltag werden vor allem Laborparameter wie Transaminasen, Bilirubin, Albumin und INR zur Einschätzung der Schwere einer bisherigen Gewebsschädigung und der Lebersynthese- und Entgiftungsleistung zur Ermittlung der Leberfunktion genutzt (56). Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass viele „Leberwerte“ nicht nur in der Leber vorkommen und dadurch relativ unspezifisch sein können. So kann z. B. eine Erhöhung der AST (Aspartat-Aminotransferase) nicht nur Folge einer Lebergewebsschädigung sein, sondern auch in Folge eines Herzinfarktes ansteigen. Genauso kann eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) auch bei einer Knochenstoffwechselerkrankung auftreten und muss nicht unbedingt auf die Leber zurückzuführen sein. Außerdem sollten die Werte immer im zeitlichen Verlauf betrachtet werden, da jeder Laborwert unterschiedlich auf eine Gewebeschädigung reagiert, mit individuellen Zeiten bis zum Erreichen des Konzentrationsmaximums und individuellen Halbwertszeiten, weswegen von den aktuellen Laborwerten nicht auf die aktuelle Leberfunktion geschlossen werden kann. Des Weiteren handelt es sich bei den Werten um Messungen von Konzentration oder Enzymaktivitäten im Blut, bei denen weder das Verteilungsvolumen noch die Produktion oder Elimination bekannt sind. Um eine Aussage über die tatsächliche Leistungsfähigkeit der Leber machen zu können, müssten die ermittelten Werte ausschließlich in der Leber synthetisiert und eliminiert werden. (57)

In der Klinik werden die Laborwerte zusätzlich durch bildgebende Diagnostik wie eine CT-Volumetrie, zur Ermittlung des Leber- und Tumorumfanges, ergänzt. So soll die verbleibende Leberleistung anhand des Restleberumfanges nach einer Operation oder Intervention abgeschätzt werden. Allerdings kann man auch hier nicht unbedingt vom Leberumfang automatisch auf die Leberfunktion schließen, vor allem wenn das Leberparenchym bereits durch eine Zirrhose vorgeschädigt ist (56, 58). Weitere Versuche die Funktionsfähigkeit der Leber zu bestimmen und eine Prognose zu geben, bzw. ein PHLF zu verhindern, sind die Erhebung von Scores, wie z.B. der Child-Pugh und MELD-Score, beides statische Leberfunktionstests für die Abschätzung der Prognose eines HCCs, welche von der Tumorausdehnung und der Leberfunktion abhängt. Aber auch diese Klassifikationssysteme liefern nur eine unzureichende Aussage über die postoperative oder postinterventionelle Leberfunktion, da sie unter anderem auf subjektiven Beurteilungen wie der vorhandenen Aszitesmenge oder dem Schweregrad einer Enzephalopathie beruhen. (59-61) Weitere Modelle zur Definition und Vorhersage eines PHLF, wie die 50-50 Kriterien, die International Society Group of Liver Surgery (ISGLS)-Kriterien oder die PeakBil >7 Kriterien, sind ebenfalls limitiert, da sie erst postoperativ, nach Beginn einer Organdysfunktion ein PHLF erkennen und somit keine präoperative Aussage über die Entwicklung eines PHLF ermöglichen. (43, 46, 62, 63) In den letzten Jahren wurde deshalb nach leberspezifischen Tests gesucht und neue quantitative, dynamische Messmethoden entwickelt, wie z.B. der Indocyaningrün-Test, nicht-invasive Atemtests, die Szintigraphie und Blut-Eliminierungstests (64-67). Bereits 1995 bestimmten Yuan et al. bei insgesamt 122 Patienten mit einem primären Leberkarzinom vor einer geplanten Resektion zusätzlich zu den Laborwerten (GPT, GOT, γ -GT) und dem Child-Pugh Score auch die 15 Minuten ICG-Rate zur Evaluation der Leberfunktionsreserve. Von den 122 Patienten zeigten postoperativ insgesamt 87 einen Verlauf ohne Nachweis einer Leberdysfunktion, bei 24 zeigte sich eine milde, bei 11 eine schwere Dysfunktion. Trotzdem waren in den drei Gruppen die Unterschiede der Labor- und der Child-Pugh Werte nicht signifikant, die Unterschiede der 15 Minuten ICG-Retentionsrate hingegen schon. Je höher die ICG-Retentionsrate war, desto höher war auch die Häufigkeit einer Leberdysfunktion. Somit zeigten diese Ergebnisse bereits damals, dass ein dynamischer Leberfunktionstest ein guter Prognosefaktor zur Bestimmung der hepatischen Funktionsreserve darstellt. (68). Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine Studie von Wang et al. 2018 in der ebenfalls die ICG-Retentionsrate mit dem

Child-Pugh und dem MELD-Score verglichen wurde (69). Der Vorteil dieser dynamischen Methoden ist, dass von den ermittelten Daten, direkt auf die aktuelle Leberleistung geschlossen werden kann. Trotzdem gehören dynamische prä-operative Leberfunktionsmessungen bis jetzt noch nicht überall zum klinischen Standard. Der LiMAx-Test ist in dieser Hinsicht eine vielversprechende Methode, die wie in einigen klinischen Studien bereits gezeigt wurde, eine präzise Einschätzung der Leberfunktion und der Möglichkeit einer Resektion erlaubt (70).

1.2.5. LiMAx-Test

Der LiMAx®-Test (Liver Maximum capacity test), 2003 an der Charité Universitätsmedizin Berlin entwickelt, ist ein seit 2011 in ausgewählten Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz verfügbares diagnostisches Verfahren, mit welchem man erstmalig in Echtzeit die maximale Leberfunktionskapazität quantitativ bestimmen kann. Durchgeführt wird eine dynamische Messung des enzymatischen Abbaus von ¹³C-Methacetin durch das leberzellspezifische Enzym Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2), so dass von der Abbaugeschwindigkeit des ¹³C-Methacetins in ¹³CO₂ direkt auf die Leberfunktionskapazität geschlossen werden kann. Diese Methode der Leberfunktionsermittlung erlaubt eine verbesserte präoperative Patientenselektion und eine bessere Planung von leberchirurgischen Eingriffen. (70-73) Zudem verbessert sie das Outcome nach einer Resektion durch Evaluation des postoperativen Risikos eines Leberversagens, vor allem bei Patienten mit einem vorbestehenden Parenchymschaden durch z.B. eine Leberzirrhose, eine Hepatitis oder einer lebertoxischen medikamentösen Therapie und dadurch bedingter verminderter Leberfunktion und eingeschränkter Regenerationsfähigkeit des Leberparenchyms. (70-73) Im Jahr 2009 zeigten Stockmann et al. erstmals anhand von 64 leberteilresezierten Patienten eine lineare Korrelation zwischen dem nach Resektion noch vorhandenen Lebervolumen und dem postoperativen LiMAx-Wert ($r=0,94$, $P<0,001$) und lieferten so eine prognostische Aussage über das postoperative Ergebnis nach einem leberchirurgischen Eingriff (71). Kombiniert man den präoperativen LiMAx-Wert mit einer CT-Volumetrie, kann so das nach einem leberchirurgischen Eingriff noch vorhandene Lebervolumen und dessen verbleibende Funktion vorhergesagt werden. So kann das Risiko eines postoperativen Leberversagens abgeschätzt und das

Resektionsmaß angepasst, bzw. der Eingriff abgelehnt werden. (70-72) Im Jahr 2018 bestätigte eine weitere Studie von Stockmann et al., dass die präoperative Durchführung des LiMAx-Tests zur Ermittlung der Leberfunktion und Kalkulation der postoperativen Restfunktion das Risiko schwerer postoperativer Komplikationen senkt und das postoperative Management verbessert (74). Zudem konnte durch Blüthner et al. gezeigt werden, dass die Berechnung der verbleibenden postoperativen Restleberfunktion mittels LiMAx-Test im Hinblick auf die Entwicklung eines PHLF bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose der Berechnung des zukünftigen postoperativen Restlebervolumens überlegen ist (75). Der LiMAx-Test ist somit eine verlässliche und unabhängige Methode, um ein postoperatives Leberversagen und die Mortalität nach einer Resektion vorherzusagen (70, 71, 76). Seit August 2013 gehört der LiMAx-Test auch im Universitätsklinikum Würzburg bei der präoperativen Evaluation der Patienten zur klinischen Routine. Da viele der an einem HCC erkrankten Patienten aufgrund der Ätiologie ebenfalls an einer Leberzirrhose leiden, erhalten alle im Klinikum betreuten und für eine Resektion in Betracht kommenden Patienten eine präoperative Bestimmung ihrer Leberfunktion durch den LiMAx-Test. Im Anschluss wird in einer interdisziplinären Tumorkonferenz über die Möglichkeit einer Resektion entschieden.

Weitere Anwendung findet der LiMAx-Test zum Beispiel auch bei der Behandlung von hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen. Hier erlaubt der Test die Einschätzung der durch Chemotherapie induzierten Leberschädigung und ermöglicht bei geplanter Resektion der Metastasen nach neoadjuvanter Chemotherapie die Festlegung des richtigen Operationszeitpunktes mit möglichst geringem postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (77). Zudem ermöglicht der LiMAx-Test die Abschätzung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation, die Bestimmung der Funktion einer Spenderleber und das frühzeitige Erkennen eines Transplantatversagens nach einer Lebertransplantation (78-80), sowie die Beurteilung der Leberfunktion und den Krankheitsverlauf bei verschiedenen Lebererkrankungen, wie beispielsweise einer Leberzirrhose, einer viralen Hepatitis, einer alkoholischen oder nicht alkoholischen Steatohepatitis (ASH/NASH) und ermöglicht dadurch eine Optimierung des Patientenmanagements, indem die Behandlung auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden kann (81).

Zusammenfassend ist der LiMAx-Test ein einfach anzuwendender nicht-invasiver Atemtest, der eine genaue Abschätzung der aktuellen Leberfunktion, der postoperativen oder postinterventionellen Leberfunktion und die Abschätzung des Risikos eines PHLF erlaubt und dadurch eine verbesserte Patientenversorgung ermöglicht. Allerdings mangelt es noch an Studien, die die Anwendung des LiMAx-Tests speziell bei HCC-Patienten untersuchen.

2. FRAGESTELLUNG

In dieser retrospektiven Studie wurde untersucht, welche klinische Bedeutung dem LiMAX-Test zur Bestimmung der Leberfunktion in der präoperativen Evaluation von Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom zukommt. Darüber hinaus sollte die postoperative Morbidität und Mortalität nach präoperativer Evaluation mit dem LiMAX Test, insbesondere für Patienten mit Leberzirrhose untersucht werden.

Folgende Fragen sollen dabei durch diese Studie beantwortet werden:

1. Ermöglicht die Evaluation der Leberfunktion mittels LiMAX-Test eine effektive präoperative Patientenselektion?
 - a. Welche Unterschiede finden sich bei vorbestehender Leberzirrhose?
 - b. Spiegelt sich ein schlechter LiMAX-Wert in den Laborwerten wider?
 - c. Welche Faktoren sind für oder gegen eine Resektionsempfehlung entscheidend?
 - d. Welche Faktoren führten zur Bewertung einer (funktionellen) Irresektabilität?
 - e. Wie hoch war der Anteil von Patienten, denen eine Resektion empfohlen wurde?
2. Wie hoch ist die postoperative Morbidität und Mortalität nach der präoperativen Patientenselektion mittels LiMAX-Test?
 - a. Kommt es bei Leberzirrhose häufiger zu postoperativen Komplikationen oder verlängerter Behandlungsdauer?
 - b. Erlaubt der präoperative LiMAX Test eine Vorhersage eines postoperativen Leberversagens?

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Studiendesign

Die Durchführung der Studie erfolgte als retrospektive Kohortenstudie. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert in einer elektronischen Datenbank gesichert. Im Zeitraum 2013 und 2019 erhielten 92 Patienten mit einem HCC in der leberchirurgischen Sprechstunde des Universitätsklinikums Würzburg eine Leberfunktionsmessung mittels LiMAx-Test zur Diagnostik und Evaluation der weiteren Therapie. Vor dem Test erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung über den Ablauf der Untersuchung und die Risiken. Für jeden Patienten wurde das Alter, das Geschlecht, der BMI (Größe, Gewicht), die aktuellen Laborwerte, der Tumormarker AFP (alpha-Fetoprotein), das Vorliegen einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, allgemeine Vorerkrankungen und Vorerkrankungen der Leber, z.B. Leberzirrhose, chronische Hepatitis oder andere Infektionserkrankungen erhoben.

Für jeden Patienten wurde die Indikation zur Resektion individuell in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt. Berücksichtigt wurden hierbei jeweils die Tumorausdehnung, das Vorliegen einer portalen Hypertension, definiert als eine Splenomegalie (gemessen anhand des Längsdurchmessers in der Schnittbildgebung) mit Thrombozytopenie oder Ösophagusvarizen, die funktionelle Leberreserve, ermittelt mit Hilfe des LiMAx-Tests, und der Allgemeinzustand des Patienten mittels ECOG-Performancestatus (ECOG 0: normale bis geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit, kein Hinweis auf Tumorleiden, ECOG 1: verminderte Aktivität und Belastbarkeit, selbständige Versorgung möglich, ECOG 2: gelegentliche Hilfsbedürftigkeit bis dauerhafte Pflege, mehr als 50% der Tageszeit mobil, ECOG 3: überwiegend bis dauerhafte Bettlägerigkeit, spezielle Hilfe erforderlich, weniger als 50% der Tageszeit mobil, ECOG 4: schwerkrank bis sterbend, komplett auf Hilfe angewiesen, ECOG 5: tot) (8, 82). Anschließend wurde anhand der Tumorausdehnung und -lokalisierung, der individuellen Anatomie der Leber, der präoperativen Leberfunktion und dem persönlichen ECOG-Performancestatus das Resektionsausmaß und die -durchführung festgelegt. Im Anschluss an eine Resektion wurden keine planmäßigen Kontrollen mittels LiMAx-Test durchgeführt.

Retrospektiv erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen, Patienten mit Leberzirrhose (LZ-Gruppe), entweder histopathologisch diagnostiziert mittels Leberbiopsie

oder anhand der tumorfreien Ränder der resezierten HCCs oder falls eine Probengewinnung nicht möglich war mittels Fibroscan, Ultraschall, CT oder MRT (83, 84) und Patienten ohne nachgewiesene Zirrhose (NL-Gruppe). Im Anschluss wurden beide Gruppen (NL-Gruppe vs. LZ-Gruppe) hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts, BMI, den Laborwerten, der Milzgröße, der BCLC-Klassifikation, dem Child-Pugh und MELD-Score, der Tumorgröße und der Anzahl der Herde, ihrer LiMAx-Werte und der Therapieentscheidung verglichen. Bei den Patienten, welche eine Resektion erhalten haben, wurden zusätzlich noch die postoperativen Komplikationen nach Clavien und Dindo (85), das PHLF nach Rhabari (43), die Krankenhausverweildauer und die Verweildauer auf einer Intensivstation ausgewertet. Alle Variablen wurden pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle gesammelt und anonymisiert in SPSS übertragen.

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten, entweder mit einem histologisch gesicherten HCC oder dem radiologischen Verdacht auf ein HCC nach Durchführung eines Drei-Phasen-CTs mit Kontrastmittel oder eines hochauflösenden MRTs, die im Universitätsklinikum Würzburg zur weiteren Diagnostik und Therapie aufgenommen wurden und zwischen 18 und 99 Jahre alt waren.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen postoperativ ein HCC histologisch ausgeschlossen wurde.

3.1.2. Ethikkommission

Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß den ethischen Standards des Ethikgremiums (Ethikgenehmigungsnummer 20190603 01) und entsprechend der Erklärung von Helsinki von 1964, eingeschlossen späterer Änderungen. Eine Einverständniserklärung aller Patienten zur Durchführung des LiMAx-Tests lag vor. Ebenso wurde die Einverständniserklärung vor Durchführung einer Resektion eingeholt. Die Datenerhebung erfolgte pseudonymisiert.

3.2. Präoperative Patientenevaluation

3.2.1. Laborwerte

Bilirubin (Referenzbereich Bilirubin_{gesamt} < 1,1mg/dl)

Bilirubin entsteht zu 80% beim Abbau der Hämgruppe des Hämoglobins der Erythrozyten und zu 20% durch den Abbau anderer Proteine mit einem Häm-Anteil wie beispielsweise Cytochrom P-450. Man unterscheidet indirektes Bilirubin, das im Blut an Albumin gebunden vorkommt, direktes Bilirubin (Glucuronsäure), nach der Verstoffwechslung mittels Glukuronidierung in der Leber (Referenzbereich <0,3mg/dl) und die Summe aus beidem, das Gesamtbilirubin. Nach der Verstoffwechslung in der Leber wird es über die Galle ausgeschieden. Eine Erhöhung des Bilirubinwertes kann eine prähepatische (z.B. Hämolyse), intrahepatische (z.B. Hepatitis) und posthepatische (z.B. Cholestase) Ursache haben und in Zusammenschau mit anderen Laborparametern und der klinischen Erscheinung zur Diagnosestellung beitragen. (86)

Aspartat-Aminotransferase (AST) (Referenzbereich ♀ 10-50U/l; ♂ 10-35U/l)

Das zu den Transaminasen gehörende Enzym kommt vor allem in den Mitochondrien aber auch im Zytoplasma von Skelettmuskel-, Herzmuskel- und Leberzellen vor. Es katalysiert die Umwandlung von Aspartat und alpha-Ketoglutarat zu Oxalacetat und Glutamat und ist somit ein wichtiges Enzym des Aminosäurestoffwechsels und der Atmungskette. Eine Erhöhung des AST-Wertes im Plasma tritt bei einer Zellschädigung auf, bei der AST aus den Zellen in den Extrazellularraum gelangt, und kann Hinweis auf einen Herzinfarkt oder eine Leberzellschädigung sein. (86)

Alanin-Aminotransferase (ALT) (Referenzbereich ♀ 10-50U/l; ♂ 10-35U/l)

Die ALT gehört ebenfalls zu den Transaminasen und ist ein leberspezifisches Enzym, da es hauptsächlich im Zytosol von Hepatozyten vorkommt. Katalysiert wird die Umwandlung von L-Alanin und alpha-Ketoglutarat zu L-Glutamat und Pyruvat. Eine erhöhte ALT-Konzentration deutet auf eine Schädigung der Hepatozyten. (86)

Albumin (Normwert 3,5-4,5g/l)

Albumin ist ein Transportprotein z.B. für Bilirubin, Kalzium oder Medikamente im Blutplasma und ist aufgrund seiner hohen Konzentration im Blut wichtig für den kolloidosmotischen Druck. Die Synthese findet in der Leber statt und ermöglicht dadurch ebenso wie der Quick-Wert und die Cholinesterase eine Einschätzung der Leberfunktion. (86)

Quick-Wert/INR (bzw. Gerinnungsfaktoren) (Normwert Quick > 70%; INR 1,0)

Mit dem Quick-Wert (%) überprüft man den extrinsischen Arm der Blutgerinnung, genauer gesagt die Bildung von Prothrombin. Gemessen werden vor allem Faktor I, II, V, VII und X. Da viele Gerinnungsfaktoren in der Leber synthetisiert werden, ist er ein guter Parameter zur Abschätzung der Lebersyntheseleistung. Er wird aber auch zur Einstellung und Therapiekontrolle bei Patienten unter Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten eingesetzt. Da die Untersuchung des Quick-Wertes stark laborabhängig und damit nicht standardisiert und übertragbar ist, wurde die standardisierte INR (International Normalized Ratio) eingeführt. Die INR verhält sich umgekehrt proportional zum Quickwert, nimmt der Quick-Wert ab, wird die INR größer, nimmt der Quick-Wert zu, wird die INR kleiner. Eine normwertige Blutgerinnung hat eine INR bei 1,0, der therapeutische Bereich liegt zwischen 2,0 und 3,0. (86)

Thrombozytenzahl (150.000-4000.000/ μ l)

Thrombozyten sind neben den Gerinnungsfaktoren des Blutplasmas für die Blutgerinnung zuständig. Gebildet werden sie im Knochenmark und abgebaut nach ca. 5-12 Tagen in der Milz. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose, portaler Hypertension und einer Splenomegalie findet man häufig auch eine Thrombozytopenie. Diese wird mit einer höheren Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht (87). Andere Studien bringen eine Thrombozytose in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für extrahepatische Metastasen eines HCCs, wohingegen eine Thrombozytopenie bei Zirrhosepatienten eine niedrigere Inzidenz für Metastasen aufweist (88, 89).

Alpha-Fetoprotein (AFP) (< 15-20µg/l)

AFP ist ein Serummarker, der vor allem zum Screening von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und zur Verlaufsbeurteilung einer Behandlung bzw. zur Rezidivkontrolle bei HCC-Patienten verwendet wird. Trotz einiger Studien, die dem AFP-Wert nur eine Sensitivität zwischen 21-64% und eine Spezifität von 82-93% geben, gehört die Bestimmung von AFP zur klinischen Diagnostik bei HCC-Patienten. (4, 90, 91)

Gründe für seine geringe Sensitivität und Spezifität sind, dass erhöhte AFP-Werte auch bei akuten Hepatitiden, einer Leberzirrhose aber auch bei anderen Malignomen wie dem cholangiozellulären Karzinom oder hepatischen Metastasen erhöht sein kann, zudem gibt es Unterschiede der AFP-Sensitivität zwischen unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen. (4)

2001 führten Trevisani et al. eine Fall-Kontrollstudie zur Sensitivität der AFP-Bestimmung in der Diagnostik des HCC durch. Hier zeigte sich, dass der AFP-Wert am sensitivsten bei lebergesunden Patienten ist und bei chronischen Lebererkrankungen eine hohe Anzahl an HCC übersehen oder eigentlich HCC negative Patienten als falsch positiv gewertet werden. (92) Der Cut-off Wert in der Diagnostik eines HCC liegt bei $> 20\mu\text{g/l}$ (93). Allerdings wird dieser Wert in einigen Studien, so z.B. von Gopal et al. vor allem bei Lebergesunden, bei denen schon geringere AFP-Werte auf ein HCC hinweisen können als zu hoch angesehen und ein Wert von $> 11\mu\text{g/l}$ als Grenzwert vorgeschlagen. Für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, z.B. mit einer chronischen Hepatitis C Infektion, wird ein AFP-Wert von $> 59\mu\text{g/l}$ als Grenzwert empfohlen. Gopal et al. wiesen aber auch darauf hin, dass ihre Ergebnisse in weiteren Studien überprüft werden sollten. (93) Ein Wert von über $400\mu\text{g/l}$ gilt generell als beweisend für die Diagnose eines HCC (4, 92). Einige Studien, wie z.B. von Liu et al. entdeckten einen Zusammenhang zwischen der Höhe des AFP-Wertes und der Tumorgröße, seinem Differenzierungsgrad und einer vorliegenden Gefäßinvasion (94).

3.2.2. Child-Pugh Score

Der Child-Pugh Score (CPS) oder auch Child-Turcotte-Pugh Score, ein statischer Leberfunktionstest, wurde 1964 das erste Mal von C. G. Child und J. G. Turcotte veröffentlicht und über die Jahre modifiziert. Ursprünglich wurde er zur Abschätzung des operativen Risikos bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen mit portaler Hypertension und Ösophagusvarizenblutung entwickelt und dient heute unter anderem zur Prognoseabschätzung einer Leberzirrhose, eines leberchirurgischen Eingriffs, eines HCCs und auch

zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Ösophagusvarizenruptur, dem Auftreten von Aszites oder einer Enzephalopathie. (60) Der Score beinhaltet die Laborparameter Albumin, Bilirubin, die INR und klinisch Faktoren wie das Vorhandensein von Aszites oder einer Enzephalopathie und liefert damit einen Anhaltspunkt über die Leberfunktion des Patienten. Einen Überblick zeigt Tabelle 4, Seite 22. Da das operative Risiko stark von der präoperativen Leberfunktion abhängt, ist der Child-Pugh Score ein wichtiger Parameter in der Therapieplanung eines HCC oder einer Leberzirrhose. (95)

Tabelle 4: Child-Pugh Kriterien (95)

Punkte	1	2	3
Albumin_{Serum} (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirubin_{Serum} (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Quick (%)	> 70	40-70	< 40
Aszites (sonographisch)	Kein	mäßig	viel
Hep. Enzephalopathie	0	I-II	III-IV

Child A = 5-6 Punkte, Child B = 7-9 Punkte, Child C = 10-15 Punkte

3.2.3. MELD-Score

Der MELD-Score gehört wie der CPS ebenfalls zu den statischen Leberfunktionstests. Ursprünglich wurde er entwickelt um eine Abschätzung des Mortalitätsrisikos bei Patienten mit Leberzirrhose nach einer transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shuntanlage (TIPS) zu ermöglichen (60). Heutzutage verwendet man den Score auch zur Einstufung der Schwere einer Lebererkrankung und der Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb einer sehr kurzen Zeit. (60) Damit erlaubt der Score eine Aussage über die Dringlichkeit einer Lebertransplantation und Priorisierung bei der Organverteilung. Berechnet wird der MELD-Score aus den Laborparametern Bilirubin_{gesamt} (mg/dl), Kreatinin (mg/dl) und INR. Die errechnete Punktzahl geht von mindestens 6 bis maximal 40 Punkten. Je niedriger die Werte, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, die nächsten 3 Monate zu überleben. Bei 40 Punkten ist die Wahrscheinlichkeit die nächsten 3 Monate zu überleben bei nahezu 0. (96, 97)

Der Score berechnet sich wie folgt: (60)

$$MELD = 9,6 \log_e (\text{Kreatinin}) + 3,8 \log_e (\text{Bilirubin}) + 11,2 \log_e (\text{INR}) + 6,4$$

3.2.4. Barcelona Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC)

Die im klinischen Alltag heutzutage am häufigsten eingesetzten und von der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) empfohlene Einteilung sind die Barcelona Kriterien. Zusätzlich zur Tumorgröße, Invasion, dem Lymphknotenbefall und der Fernmetastasierung berücksichtigen sie außerdem noch den Allgemeinzustand des Patienten durch Einbeziehen des ECOG PST und die aktuelle Leberfunktion anhand des Child-Pugh Scores. Bereits 1999 veröffentlichten Llovet et al. die neue BCLC-Klassifikation, die sowohl das Krankheitsstadium, eine darauf abgestimmte Behandlungsstrategie, als auch prognostische Faktoren enthielt (7). Aufgrund der Entwicklung weiterer Therapiemöglichkeiten wurden diese Kriterien 2010 überarbeitet (98). Mittlerweile unterscheiden die BCLC Kriterien 5 Stadien (0, A, B, C, D) (10). Eine Übersicht zeigt Tabelle 1, Seite 3.

3.3. Leberfunktionsevaluation mittels LiMAX-Test

Der nicht-invasive Atemtest zur Bestimmung der Leberfunktion mit dem FLIP[®]-Messgerät (Humedics GmbH, Berlin) wird am liegenden Patienten durchgeführt und dauert circa 60 bis 75 Minuten. Um die Messergebnisse aufgrund von resorptiven Schwankungen nicht zu verfälschen, sollte der Patient mindestens 3 Stunden vorher nüchtern sein. Nachdem der Patient über die Untersuchung und die Verwendung der Patientendaten zu wissenschaftlichen Zwecken aufgeklärt wurde und sein Einverständnis gegeben hat, wird nach dem Anbringen und Fixieren der Atemmaske über Nase und Mund und dem Verbinden des Atemschlauchs mit dem FLIP-Gerät die Messung gestartet. In den ersten 10 bis 20 Minuten wird anhand mehrerer Atemproben ein Basiswert (Baseline) des ¹³CO₂/¹²CO₂-Verhältnisses in der Atemluft des Patienten ermittelt. Anschließend wird dem Patienten über einen peripheren Venenzugang einen vom Gerät berechneten, gewichtsadaptierten (2mg/kg Körpergewicht, Humedics GmbH) Bolus einer ¹³C-Methacetin-Lösung innerhalb von 20

Sekunden injiziert. Danach misst das Gerät maximal weitere 60 Minuten die Ausatemluft des Patienten, berechnet das Delta-over-Baseline (DOB)-Maximum, analysiert die Daten und erstellt, noch während der Messung, eine Delta-over-Baseline-Kurve. Da für die Berechnung des LiMAx-Wertes der maximale DOB-Wert benötigt wird, kann man die Messung vor allem bei lebergesunden Patienten bei Erreichen einer Plateauphase und Erreichen des höchsten Wertes vorzeitig beenden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der DOB-Werte mit ihrem Maximum nach 60 Minuten (siehe Abbildung 2). Nach Stockmann et al. liegt eine normale Leberfunktion bei einem LiMAx-Wert von $> 315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ vor. (70, 99)

Eine Abbildung des Testprinzips zeigen Abbildung 1 und 2.

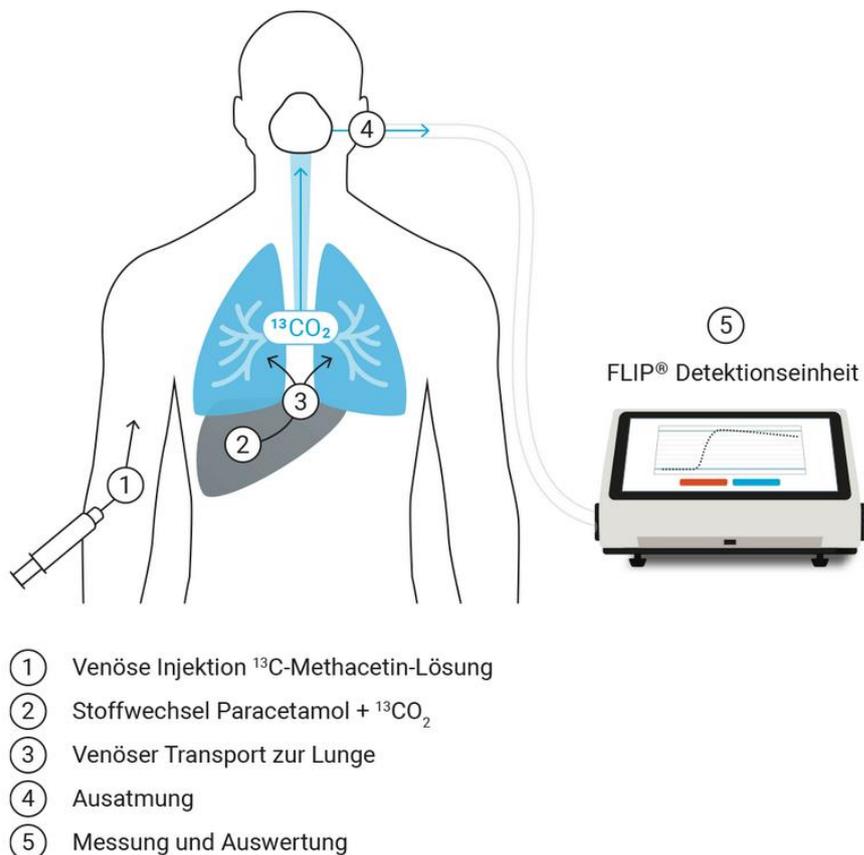
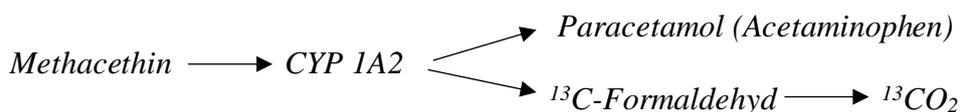


Abbildung 1: Testprinzipien des LiMAx-Tests

(mit freundlicher Genehmigung durch Humedics GmbH, Bundesallee 23, 10717 Berlin)

Das bei der Messung intravenös verabreichte Substrat Methacetin enthält eine mit ^{13}C markierte Methylgruppe und ist ein Derivat des Phenacetins. Verstoffwechselt wird Methacetin durch das ausschließlich in den Hepatozyten vorkommende Enzym Cytochrom P450 1A2, welches eine große Bedeutung bei der Verstoffwechslung von Östrogenen und Xenobiotika, wie z.B. Koffein, Aflatoxin B1 und auch Methacetin bzw. Paracetamol hat.



Der enzymatische Umsatz von ^{13}C -Methacetin zu $^{13}\text{CO}_2$ durch CYP 1A2 ist geschwindigkeitsbestimmend, weshalb man vom Konzentrationsanstieg des $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft direkt auf die Umsatzrate des CYP 1A2 und somit auf die Leberfunktion rückschließen kann. (71)

Der LiMAX-Wert wird wie folgt berechnet (71):

$$\text{LiMAX} = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} \times \text{R}_{\text{PDB}} \times \text{P} \times \text{M}}{\text{BW}}$$

(Die Einheit wird in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ angegeben)

DOB_{max}: maximale Delta-over-Baseline innerhalb 60 Minuten, **R_{PDB}**: Pee Dee Belemnite-Standard des natürlichen $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses ($\text{R}_{\text{PDB}} = 0,011237$), **P**: geschätzte CO_2 -Produktionsrate ($300\text{ml}/\text{h} \times \text{Körperoberfläche in m}^2$), **M**: molare Masse von ^{13}C -Methacetin, **BW**: body weight (Körpergewicht in kg)

Falls keine anderen Kontraindikationen vorliegen, kann hier eine Resektion durchgeführt werden. Hat der Patient zusätzlich weder eine Hyperbilirubinämie ($< 2\text{mg}/\text{dl}$), noch eine portale Hypertension (Thrombozytenanzahl $< 100.000/\mu\text{l}$, keine Splenomegalie), können bei dieser Leberfunktion insgesamt bis zu 4 Lebersegmente reseziert werden. Eine Ablehnung der Operation sollte bei einem LiMAX-Wert von unter $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ als Zeichen einer stärker beeinträchtigten Leberfunktion erfolgen, da hier selbst bei kleineren Resektionen das Risiko eines postoperativen Leberversagens zu hoch ist. Als absolute Kontraindikation einer Resektion gelten noch schlechtere LiMAX-Werte in Kombination mit einer Leberzirrhose.

(70) Die größte Herausforderung betrifft jedoch die Entscheidungsfindung bei LiMAX-Werten zwischen 140 und 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Hier muss die Resektionsdurchführung, die angewandte Technik und das Ausmaß genau angepasst und eine individuelle Entscheidung getroffen werden.(70, 100)

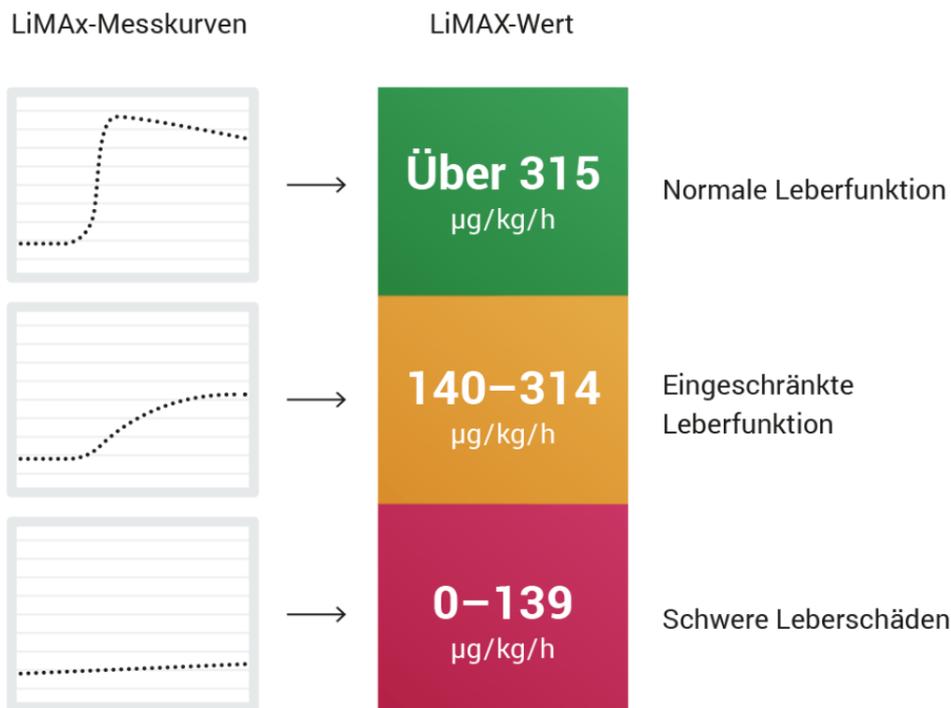


Abbildung 2: Echtzeitanalyse der Leberfunktionskapazität anhand von LiMAX-Werten
(mit freundlicher Genehmigung durch Humedics GmbH, Bundesallee 23, 10717 Berlin)

3.4. Evaluation der Resektabilität

In Europa wird die Indikation zur Resektion eines HCCs anhand der BCLC-Kriterien gestellt. Hier wird die momentane Leberfunktion des Patienten nur anhand des Child-Pugh Scores bewertet und so, trotz seiner relativ ungenauen Aussage über das postoperative Ergebnis, eine Entscheidung für oder gegen eine Resektion getroffen. In unserer Studie wurde die Indikation zur Resektion für jeden Patienten individuell gestellt. Jeder Fall wurde in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen und die Therapie anhand des Allgemeinzustandes, der Tumorausbreitung, der zu erwartenden Restleberfunktion und dem Vorhandensein einer portalen Hypertension festgelegt. Jeder Patient erhielt deshalb präoperativ einen LiMAX-Test, ein LiMAX-Wert über 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ wurde als normwertig

betrachtet (101), zusätzlich wurde die Leberfunktion anhand spezifischer Laborparameter wie den Transaminasen, Bilirubin, Albumin, Quick, INR und Kreatinin bestimmt. Zur klinischen Routine gehörte auch die Bestimmung des AFP und die volumetrische Bildgebung mittels CT oder MRT. Diese ist wichtig zur Beurteilung des Leber- und Tumolvolumens, seiner anatomischen Lage zu wichtigen Strukturen, wie Gefäßen oder Gallengängen und zur Abschätzung des verbleibenden Lebervolumens nach Resektion und dem Risiko eines postoperativen Leberversagens (1). Zusätzlich wurden die individuellen Komorbiditäten der Patienten erhoben.

3.5. Postoperativer Verlauf

3.5.1. Postoperative Komplikationen

Angelehnt an eine bereits 1992 von Clavien et al. publizierte Klassifikation postoperativer Komplikationen, liefert die Clavien und Dindo-Klassifikation von 2004 eine überarbeitete und verbesserte Version über die Definition und Einteilung dieser Komplikationen. In der Studie von Dindo et al. wurden 6336 Patienten, die einen elektiven allgemeinchirurgischen Eingriff erhalten hatten, anhand von postoperativen Komplikationen und deren Behandlung eingestuft. Die Klassifizierung beinhaltet fünf Schweregrade. Grad 1 betrifft alle Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf, ohne dass ein therapeutisches Eingreifen notwendig wird. Erlaubt sind Medikamente wie Analgetika, Antipyretika, Antiemetika, Diuretika und Elektrolyte. Ebenso zählen Wundinfekte, die am Krankenbett behandelt werden zu Grad I. Grad II umfasst Patienten, die andere Medikamente als bei Grad I erlaubt, Bluttransfusionen oder parenterale Ernährung benötigen. Patienten mit Grad III Komplikationen erhalten aufgrund von potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen eine radiologische, endoskopische oder chirurgische Intervention, entweder ohne (Grad IIIa) oder mit Vollnarkose (Grad IIIb). Grad IV beinhaltet alle lebensbedrohlichen Komplikationen, die eine Verlegung auf eine Intensivstation erfordern. Grad IVa klassifiziert dabei das Versagen eines einzigen Organs, Grad IVb das Multiorganversagen. Auch Langzeitschäden, wie zum Beispiel eine Lähmung des N. recurrens nach einer Schilddrüsenoperation werden berücksichtigt und in der Dindo-Klassifikation mit einem d bezeichnet. Verstirbt ein Patient, handelt es sich um Grad V. (85, 102) Eine Übersicht zeigt Tabelle 5, Seite 28.

Tabelle 5: postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo (85)

	Definition
Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, ohne Notwendigkeit einer Behandlung Wundinfekte, die am Patientenbett behandelt werden Erlaubt: Analgetika, Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie
Grad II	Andere medikamentöse Behandlung notwendig, Bluttransfusion, parenterale Ernährung
Grad III	Radiologische, endoskopische, chirurgische Intervention notwendig
IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
IIIb	Intervention unter Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, Verlegung auf Intensivstation notwendig
Iva	Versagen eines einzigen Organs
Ivb	Multiorganversagen
Grad V	Tod
„d“	Langzeitschäden

3.5.2. Postoperatives Leberversagen

Rahbari et al. recherchierten 5 Jahre lang in englischen Publikationen nach Definitionen für ein „posthepatectomy liver failure (PHLF)“ (43) und veröffentlichten 2010 eine standardisierte Definition und Einteilung der Schweregrade eines PHLF der International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Diese Einteilung soll zusammen mit dem MELD-Score Patienten mit einem erhöhten Risiko für perioperative Mortalität identifizieren (103). Laut der ISGLS ist ein PHLF definiert als eine postoperative Verschlechterung der Leberfunktion mit eingeschränkter Synthese-, Entgiftungs- und Exkretionsfunktion, was sich in einer erhöhten INR und einer Hyperbilirubinämie am fünften postoperativen Tag zeigt (43). Die Schweregrade orientieren sich an Laborparametern und Therapiebedarf. Zu Schweregrad A zählen symptomlose Patienten mit einem Anstieg der spezifischen

Laborparameter als Zeichen einer postoperativen Verschlechterung der Leberfunktion, die keine weitere Diagnostik oder Therapie benötigen. Patienten mit Grad B können Zeichen von Aszites, eine leichte respiratorische Insuffizienz oder eine milde Enzephalopathie aufweisen und benötigen eine nicht-invasive Therapie, wie beispielsweise die Gabe von Albumin, FFP oder Diuretika. Eine zusätzliche Diagnostik, z.B. ein Abdomen-Ultraschall oder ein CT-Bild zum Ausschluss intraabdomineller Flüssigkeit oder einer Gallengangsobstruktion, ist erforderlich. Bei Zeichen eines Infekts sollte ebenfalls eine umfassende Diagnostik erfolgen. Patienten in kritischem Zustand, eventuell respiratorisch insuffizient und hämodynamisch instabil, mit Zeichen einer Enzephalopathie oder generalisierten Ödemen gehören zu Grad C des PHLF und sollten auf eine Intensivstation verlegt werden. Sie benötigen invasive Therapiemaßnahmen, dazu zählen eine Hämodialyse, eine Intubation und Beatmung oder auch eine Transplantation. (43) Eine Übersicht zeigt Tabelle 6, Seite 29.

Faktoren, die das Risiko für ein PHLF erhöhen, können auf die Operation bezogen ein zu kleines hepatisches Restvolumen, ein zu hoher operativer Blutverlust oder eine verlängerte OP-Zeit sein. Auch eine vorbestehende Lebererkrankung, wie z.B. eine Leberzirrhose, eine Cholestase oder eine Steatose erhöhen das Risiko, ebenso wie ein fortgeschrittenes Alter >65, die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht, eine Mangelernährung, weitere Vorerkrankungen oder eine Infektion. (45)

Tabelle 6: „Posthepatectomy liver failure“ PHLF nach Rahbari (43)

	Definition
Grad A	Abnormales Labor (5. postop. Tag: INR erhöht, Hyperbilirubinämie) keine Änderungen im klinischen Management notwendig
Grad B	Abnormales Labor (wie bei Grad A) Änderungen im klinischen Management, aber keine invasiven Maßnahmen notwendig
Grad C	Abnormales Labor (wie bei Grad A) Änderungen im klinischen Management, invasive Maßnahmen notwendig

3.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der IBM SPSS Statistics Version 25 Software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und Excel (Office XP Microsoft Cooperation, Washington, USA). Die deskriptiven Daten werden, sofern nicht anders angegeben, in Prozent oder als Median mit Spannweite dargestellt. Die univariate Analyse wurde je nach Datenumfang und -verteilung entweder mit dem Chi-Quadrat (χ^2) Test, dem exakten Fisher Test (Fisher-Yates-Test) oder dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Prä- und intraoperative Variablen, die in der univariaten Analyse statistisch signifikant waren ($p < 0,05$), wurden in ein schrittweise rückwärtsgerichtetes multivariates logistisches Regressionsmodell aufgenommen. Die „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) – Kurvenanalyse wurde verwendet um den prognostischen Wert von Leberfunktionsvariablen, die eine unzureichende Leberfunktionsreserve vorhersagen, zu ermitteln. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

4. ERGEBNISSE

4.1. Patientencharakteristika

In unserer Studie wurden von 2013 bis 2019 insgesamt 92 Patienten mit histologisch diagnostiziertem HCC ausgewertet. Das Patientenkollektiv bestand aus 73 Männern und 19 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren (43-88 Jahre) und einem BMI von 26,5 (18-46) kg/m². Zur Evaluation der chirurgischen oder konservativen Therapiemethoden erhielten alle Patienten eine präoperative Leberfunktionsmessung mittels LiMAX-Test. Der mediane LiMAX-Wert lag bei 354 (Spannweite 19-841) µg/kg/h. Eine postoperative Follow-up-Messung wurde nicht durchgeführt. Bei 43 (46,7%) der Patienten wurde histologisch oder radiologisch eine Leberzirrhose diagnostiziert, diese wurden der LZ-Gruppe zugeteilt, bei den restlichen 49 (53,3%) konnten keine zirrhotischen Leberparenchymveränderungen nachgewiesen werden, diese bildeten die NL-Gruppe.

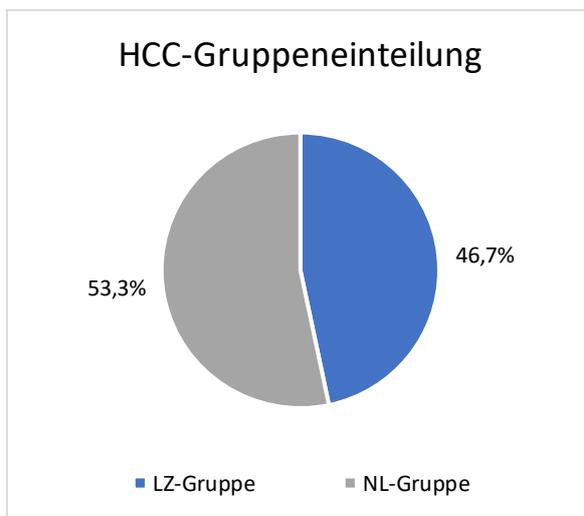


Abbildung 3: HCC-Gruppeneinteilung: LZ-Gruppe vs. NL-Gruppe

In beiden Gruppen waren das Geschlecht, das Alter und der BMI gleich verteilt. Die LiMAX-Werte der LZ-Gruppe waren mit 265 (19-523) µg/kg/h signifikant niedriger als die der NL-Gruppe mit 431 (163-841) µg/kg/h ($p < 0,001$) und auch die Laborwerte wie Serumbilirubin, Albumin und die INR waren in der LZ-Gruppe schlechter als in der NL-Gruppe ($p < 0,001$) und bestätigten damit eine eingeschränkte Leberfunktion der LZ-Gruppe. In der LZ-Gruppe

ließ sich zudem eine niedrigere Anzahl an Thrombozyten (131 (51-340) $\times 10^3/\mu\text{l}$ vs. 203 (128-534) $\times 10^3/\mu\text{l}$ in der NL-Gruppe, $p < 0,001$) und eine im Vergleich zur NL-Gruppe größere Milz (12,5 (7,9-16,6) cm vs. 10,1 (6,9-15,3) cm, $p < 0,001$) nachweisen. Bei der Einteilung anhand des MELD-Scores zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied beider Gruppen (LZ-Gruppe: MELD 8, NL-Gruppe: MELD 7, ($p = 0,001$)). Die Bestimmung des Tumormarkers alpha-Fetoprotein (AFP) ergab höhere Werte in der LZ-Gruppe als in der NL-Gruppe (20 (2,2-60500) $\mu\text{g/l}$ vs. 4,8 (1,7-21000) $\mu\text{g/l}$, ($p = 0,001$)).

Table 7: Allgemeine Patientencharakteristika

	Gesamt	LZ-Gruppe	NL-Gruppe	Statistik
	92 (100%)	43 (46,7%)	49 (53,3%)	Man-Whitney-U-Test
Geschlecht ♂	73 (79,3%)	34 (79,1%)	39 (79,6%)	
Alter (Jahre)	65 (43-88)	63 (43-85)	68 (47-88)	$p = 0,068$
BMI (kg/m²)	26,5 (18-46)	28 (18-46)	26 (18-35)	
LiMax (μg/kg/h)	354 (19-841)	265 (19-523)	431 (163-841)	$p < 0,001$
Bilirubin (mg/dl)	0,7 (0,2-7,0)	1,0 (0,2-4,1)	0,5 (0,2-7,0)	$p < 0,001$
Albumin (g/dl)	4,2 (2,8-5,1)	4,1 (3,8-4,9)	4,4 (3,1-5,1)	$p < 0,001$
INR	1,05 (0,88-2,4)	1,15 (0,97-2,43)	1,0 (0,88-2,15)	$p < 0,001$
Thrombozytenanzahl ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	184 (51-534)	131 (51-340)	203 (128-534)	$p < 0,001$
Milzgröße (cm)	11,2 (6,9-16,6)	12,5 (7,9-16,6)	10,1 (6,9-15,3)	$p < 0,001$
MELD-Score	7 (6-19)	8 (6-19)	7 (6-15)	$p = 0,001$
AFP (μg/l)	7,3 (1,7-60500)	20 (2,2-60500)	4,8 (1,7-21000)	$p = 0,001$

Von den 92 HCC-Patienten litten 29 (31,5%) unter einer Alkoholabhängigkeit, davon stammten 24 (55,8%) aus der LZ-Gruppe und 5 (10,2%) aus der NL-Gruppe (Fisher Exact

Test: $p < 0,001$). Bei insgesamt 28 Patienten (30,4%) konnte eine Hepatitis nachgewiesen werden, 12 (27,9%) davon hatten eine nachgewiesene Leberzirrhose, 16 (32,7%) stammten aus der NL-Gruppe (χ^2 -Test: $p = 0,57$). Bei den restlichen 35 Patienten (38,1%) war die Ätiologie unklar.

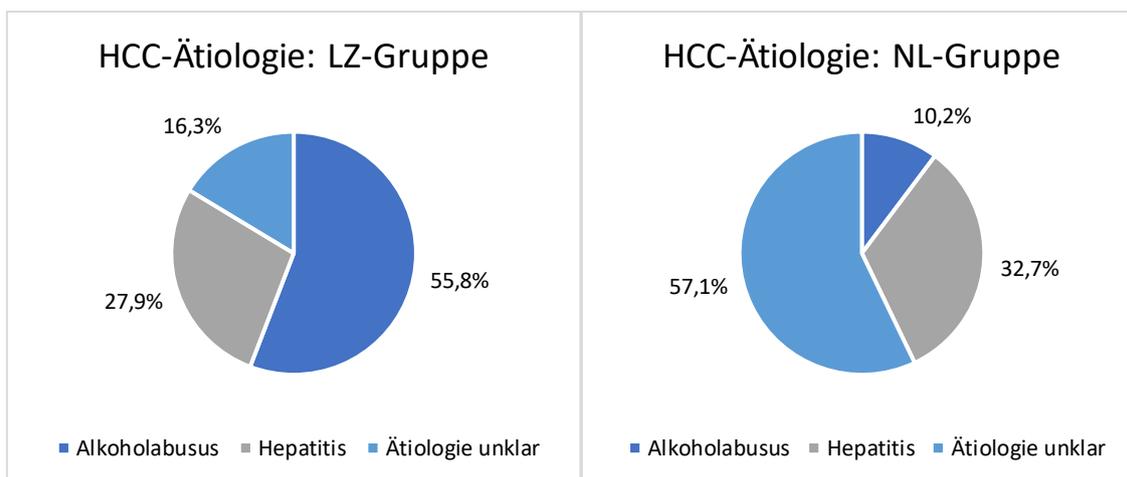


Abbildung 4: HCC-Ätiologie (LZ-Gruppe vs. NL-Gruppe)

Die Einteilung anhand der BCLC-Klassifikation in verschiedene Stadien war in beiden Gruppen gleichverteilt.

Tabelle 8: Patientencharakteristika: BCLC-Klassifikation

	Gesamt 92 (100%)	LZ-Gruppe 43 (46,7%)	NL-Gruppe 49 (53,3%)	Statistik χ^2 -Test
BCLC				p = 0,211
0	2 (2,2%)	1 (2,3%)	1 (2%)	
A	41 (44,6%)	23 (53,5%)	18 (35,7%)	
B	36 (39,1%)	12 (30,2%)	23 (46,9%)	
C	11 (12%)	4 (9,3%)	7 (14,3%)	
D	2 (2,2%)	2 (4,7%)	0	

Bei der Verteilung der Anzahl der Tumorherde zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,19$). Einen unifokalen Herd hatten 64 Patienten, davon 27 Patienten aus der LZ-Gruppe und 37 aus der NL-Gruppe. Eine multifokale Erkrankung trat bei 28 Patienten auf, 16 stammten aus der LZ-Gruppe und 12 aus der NL-Gruppe. Signifikant hingegen war, dass die Tumorherde in der NL-Gruppe größer als in der LZ-Gruppe waren (6,5cm vs. 3,95cm, $p = 0,004$).

Tabelle 9: Patientencharakteristika: unifokale und multifokale Läsionen

	Alle	LZ-Gruppe	NL-Gruppe	Statistik
	92 (100%)	43 (46,7%)	49 (53,3%)	
Unifokal	64 (69,6%)	27 (62,8%)	37 (75,5%)	χ^2 -Test $p = 0,19$
Multifokal	28 (30,4%)	16 (37%)	12 (24,5%)	
Größe der Läsion (cm)	5,2 (1-22)	3,95 (1-17,4)	6,5 (1,3-22)	Man-Whitney-U-Test $p = 0,004$

In der LZ-Gruppe wurde zusätzlich noch der Child-Pugh Score berechnet: 34 Patienten (81%) wurden in Gruppe A, 7 (16,7%) in Gruppe B und 1 Patient (2,4%) in Gruppe C eingeteilt.

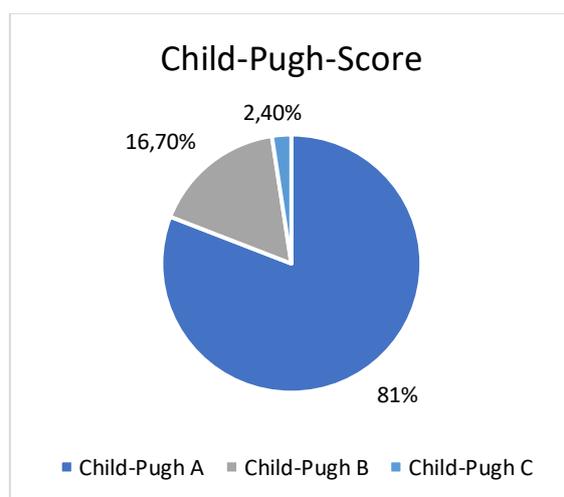


Abbildung 5: Verteilung des Child-Pugh Scores in der LZ-Gruppe

4.2. Therapieempfehlung

Nach der Durchführung eines präoperativen LiMAx-Tests zur Leberfunktionsevaluation und ausführlicher Diskussion jedes einzelnen Falles im interdisziplinären Tumorboard, erhielten 46 Patienten (50%) aufgrund einer ausreichenden Leberfunktion eine explorative Laparotomie und eine Resektion, 13 stammten dabei aus der LZ-Gruppe, 33 aus der NL-Gruppe ($p = 0,004$). 24 Patienten (52,2%), 6 aus der LZ-Gruppe und 18 aus der NL-Gruppe, erhielten eine Resektion von 4 oder mehr Lebersegmenten, bei den restlichen 22 Patienten (47,8%) wurde eine anatomische Resektion von 1 bis 3 Lebersegmenten durchgeführt.

Tabelle 10: Patientencharakteristika: Resektion (LZ-Gruppe vs. NL-Gruppe)

	Alle	LZ-Gruppe	NL-Gruppe	Statistik
	92 (100%)	43 (46,7%)	49 (53,3%)	χ^2 -Test
Resektion	46 (50%)	13 (30,2%)	33 (67,3%)	$p < 0,001$
1-3 Lebersegmente	22 (47,8%)	7 (54%)	15 (45,2%)	$p = 0,61$
Hemihepatektomie (≥ 4 Lebersegmente)	24 (52,2%)	6 (46%)	18 (54,6%)	$p = 0,61$

Alter und BMI waren in der Gruppe der Resezierten und der Gruppe, die abgelehnt und eine andere Behandlung erhielt, gleich verteilt. Das Durchschnittsalter der Resektionskandidaten lag bei 65 (43-81) Jahren. Die LiMAx-Werte der Resektionsgruppe waren mit 388 (127-841) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ höher als in der Gruppe der Nicht-Resezierten (322 (19-674) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, $p = 0,004$). Auch bei den Laborwerten zeigten sich signifikante Unterschiede in beiden Gruppen. Das Albumin war in der Gruppe der Resezierten mit 4,4 g/dl höher als in der Gruppe der Nicht-Resezierten (4,0 g/dl), die INR war niedriger (1,02 (reseziert) vs. 1,15 (nicht reseziert)), ebenso das Serumbilirubin mit 0,6 mg/dl (reseziert) vs. 0,95mg/dl (nicht reseziert), die Thrombozytenanzahl der Resezierten war höher als die der Nicht-Resezierten ($209 \times 10^3 \mu\text{L}$ vs. $149 \times 10^3 \mu\text{L}$, $p < 0,001$). Ein Unterschied zeigte sich auch in der Milzgröße, hier war die Größe in der Gruppe der Resezierten signifikant kleiner (10,5cm vs. 12,2cm, $p < 0,001$). Das AFP war in der Resektionsgruppe niedriger als in der Gruppe der Nicht-Resezierten (4,9 (1,7-21000) vs. 19,9 (2,1-60500) $\mu\text{g}/\text{l}$ ($p = 0,0024$)). Auch die Einteilung anhand des MELD-Scores ergab einen signifikanten Unterschied, die Resektionsgruppe

hatte einen MELD-Score von 7 (6-13) und die Gruppe der Nicht-Resezierten einen von 8 (6-19) ($p < 0,001$).

Tabelle 11: Patientencharakteristika (reseziert vs. nicht-reseziert)

	Reseziert	Nicht-reseziert	Statistik
	46 (50%)	46 (50%)	Man-Whitney-U-Test
Alter (Jahre)	65 (43-81)	65,5(48-88)	$p = 0,26$
BMI (kg/m²)	26 (18-46)	27 (18-37)	$p = 0,65$
LiMAx (µg/kg/h)	388 (127-841)	322 (19-674)	$p = 0,004$
Bilirubin (mg/dl)	0,6 (0,2-2,0)	0,95 (0,2-7)	$p < 0,001$
Albumin (g/dl)	4,4 (3,6-5,1)	4,0 (2,8-4,8)	$p < 0,001$
INR	1,02 (0,88-1,18)	1,15 (0,9-2,4)	$p < 0,001$
Thrombozytenanzahl (x10³/µl)	209 (103-534)	149 (51-390)	$p < 0,001$
Milzgröße (cm)	10,5 (6,9-16,0)	12,2 (7,0-16,6)	$p < 0,001$
AFP (µg/l)	4,9 (1,7-21000)	19,9 (2,1-60500)	$p = 0,0024$
MELD-Score	7 (6-13)	8 (6-19)	$p < 0,001$

Wesentliche Unterschiede gab es auch bei der Anzahl der Herde und der Tumorgröße beider Gruppen. Durchschnittlich gab es in der Gruppe der Resezierten mehr unifokale Herde als in der Gruppe, die eine andere Behandlung erhielten (38 (82,6%) vs. 26 (56,6%)), bei den multifokalen Herden war es genau umgekehrt (Gruppe der Resezierten: 8 (17,4%) vs. Gruppe der Nicht-Resezierten: 20 (43,5%)) ($p = 0,007$). Keinen statistisch signifikanten Unterschied hingegen gab es in der Tumorgröße beider Gruppen (Resektionsgruppe 5,4 (1,3-22) cm vs. Gruppe der Nicht-Resezierten 5,0 (1-17,4) cm ($p = 0,33$)).

Tabelle 12: Anzahl und Größe der Herde (reseziert vs. nicht-reseziert)

	Reseziert 46 (50%)	Nicht-reseziert 46 (50%)	Statistik
Läsionen			
Unifokal	38 (82,6%)	26 (56,5%)	χ^2 -Test p = 0,007
Multifokal	8 (17,4%)	20 (43,5%)	χ^2 -Test p = 0,007
Läsionsgröße (cm)	5,4 (1,3-22)	5,0 (1-17,4)	Man-Whitney-U-Test p = 0,33

Eine BCLC-Einteilung der beiden Gruppen (Resektionsgruppe und Gruppe der Nicht-Resezierten) zeigt Tabelle 11. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verteilung der BCLC-Stadien und der gewählten Therapie (reseziert vs. nicht reseziert) (p = 0,12 nach χ^2 -Test).

Tabelle 13: BCLC-Klassifikation (reseziert vs. nicht-reseziert)

	Reseziert 46 (50%)	Nicht-reseziert 46 (50%)	Statistik χ^2 -Test
BCLC			
0	2 (4,3%)	0	p = 0,12
A	20 (43,5%)	21 (45,7%)	
B	21 (47,5%)	15 (32,6%)	
C	3 (6,5%)	8 (17,4%)	

Von den insgesamt 46 resezierten Patienten stammten 13 (30%) aus der LZ-Gruppe und 33 (70%) aus der NL-Gruppe (χ^2 -Test $p = 0,004$). Der mediane LiMAx-Wert in der Gruppe der Resezierten mit Leberzirrhose war dabei mit 328 (127-512) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ signifikant niedriger als in der NL-Gruppe mit 431 (242-841) ($p = 0,03$). Die Tumorgröße in der LZ-Gruppe war auch hier mit durchschnittlich 3,9 cm kleiner als in der NL-Gruppe (6,5 cm, $p = 0,014$).

Tabelle 14: Resektionsgruppe: Vergleich LZ vs. NL-Gruppe

	LZ-Gruppe	NL-Gruppe	Statistik Man-Whitney-U- Test
Resezierte Patienten	13 (30%)	33 (70%)	$p = 0,004$
Alter (Jahre)	64 (43-79)	65 (47-81)	ns
LiMAx ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)	328 (127-512)	431 (242-841)	$p = 0,03$
Unifokale Läsion	9 (69,2%)	20 (60,6%)	ns
Tumorgröße (cm)	3,9 (1,6-7,5)	6,5 (1,3-22)	$p = 0,014$
Außerhalb der Milan-Kriterien	8 (54%)	23 (70%)	$P = 0,73$ (χ^2 -Test)

4.3. Gründe für die Entscheidung gegen eine Resektion

In 46 Fällen (50%) wurde keine Resektion durchgeführt, Gründe hierfür waren entweder eine zu stark eingeschränkte Leberfunktion, die Anatomie, das Alter, Komorbiditäten oder eine Ablehnung der Operation durch den Patienten. 17 Patienten (37%) erhielten keine Resektion aufgrund einer zu schlechten Leberfunktion (LiMAx 198 (19-247) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$).

Bis auf einen Fall wiesen dabei alle als funktionell irresektabel bewerteten Patienten klare Zeichen einer Leberzirrhose auf. Der Patient ohne Zeichen einer Zirrhose hatte eine eingeschränkte Leberfunktion (LiMAx 163 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) infolge einer biliären Obstruktion.

In 7 Fällen (15%) konnte aufgrund der anatomischen Lage oder der technischen Machbarkeit keine Resektion durchgeführt werden. Bei weiteren 16 Patienten (35%) war der Grund für die Entscheidung gegen eine Resektion das Vorhandensein von Komorbiditäten, Alter oder

auch die Ablehnung der Operation durch den Patienten. Insgesamt 6 Patienten (13%) waren zur Transplantation gelistet.

Tabelle 15: Gründe für die Entscheidung gegen eine Resektion

	Nicht-reseziert	
	46 (50%)	
Gründe		
Eingeschränkte Funktion	17 (37%)	LiMAx 198 (19-247) µg/kg/h 16/17 mit Zirrhose, 1 funktionell irresektabler Patient ohne Zeichen einer Leberzirrhose mit biliärer Obstruktion und eingeschränkter Leberfunktion (LiMAx 163µg/kg/h)
Anatomie/ Techn. Machbarkeit	7 (15%)	
Allgemeinzustand/ Komorbidität	16 (35%)	u.a. 1 gleichzeitig NSCLC, 1 Operation verweigert, 2 ältere Patienten mit reduziertem Performance Status
LTX-gelistet	6 (13%)	

NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, LTX: Lebertransplantation

Um den Einfluss verschiedener Leberfunktionsparameter, ob eine funktionelle Irresektabilität vorliegt, auf die Entscheidungsfindung in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz zu bewerten, haben wir verschiedene Parameter in eine ROC-Analyse eingeschlossen. Diese ergab, dass das LiMAx-Testergebnis (AUC 0,97, $p < 0,0001$), das Serumbilirubin (AUC 0,78, $p = 0,002$) und das Albumin (AUC 0,73, $p = 0,01$) starke Prädiktoren einer unzureichenden funktionellen Leberreserve sind. Die ROC-Analyse ergab einen Grenzwert des LiMAx-Ergebnisses von 221 µg/kg/h mit einer Sensitivität von 0,88 und einer Spezifität von 0,97.

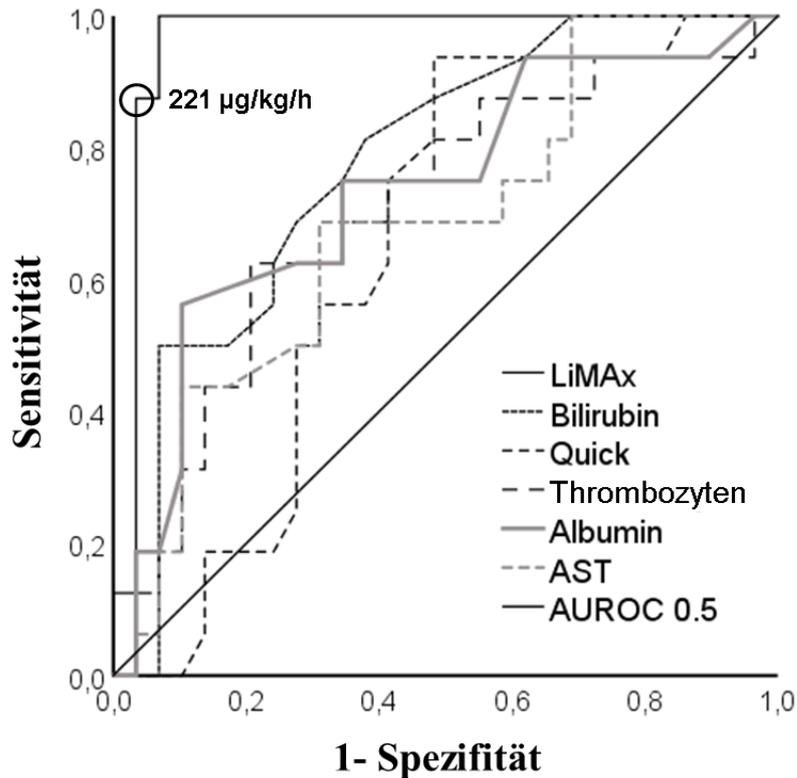


Abbildung 6: ROC-Analyse der Risikofaktoren zur Vorhersage einer funktionellen Irresektabilität

4.4. Postoperativer Verlauf

Bei 8 (17%) der resezierten Patienten konnte eine Leberzirrhose (Ishak 5-6) histologisch nachgewiesen werden, die präoperativen LiMAx-Werte lagen hier im Durchschnitt bei 349 (127-512) µg/kg/h. Zwei der 8 Patienten, bei welchen eine Leberzirrhose histologisch nachgewiesen werden konnte, hatten präoperativ weder bildmorphologisch noch anhand der Laborwerte Anzeichen einer Leberzirrhose, die LiMAx-Werte zeigten mit 481 und 364 µg/kg/h ebenfalls eine normale Leberfunktion.

Ein Vergleich der Liegezeit auf einer Intensivstation (LOI) ergab, dass diese in der LZ-Gruppe mit 3 (0-20) Tagen länger war als in der NL-Gruppe (1 (0-14) Tag) ($p = 0,042$). Keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen gab es in der gesamten Krankenhausverweildauer (LOS) mit jeweils durchschnittlich 9 Tagen (LZ-Gruppe) und 12 Tagen (NL-Gruppe). Bei einem medianen LiMAx-Wert aller resezierten Patienten der LZ-Gruppe von 349 (127-512) µg/kg/h, hatten 6 LZ-Patienten einen so hohen LiMAx-Wert,

dass sie eine Resektion von mehr als 4 Segmenten erhielten. Diese 6 Patienten wurden nach insgesamt 11 (5-28) Tagen aus dem Krankenhaus entlassen.

Die Auswertung der Komplikationsrate und der Schweregrade der Komplikationen nach Clavien und Dindo ergab, dass Patienten in der LZ-Gruppe nicht mehr oder schwerere Komplikationen erlitten als Patienten der NL-Gruppe (siehe Tabelle 16, Seite 41). Die postoperative Mortalität lag bei 4%. Ebenso zeigte sich bei der Analyse individueller postoperativer Komplikationen, wie dem postoperativen Leberversagen, eine nahezu gleiche Verteilung in beiden Gruppen. Insgesamt lag die PHLF-Rate bei 22%, 10 der 46 resezierten Patienten hatten ein PHLF, 7 davon stammten aus der NL-Gruppe und nur 3 aus der LZ-Gruppe, 9 von ihnen erhielten eine Resektion von 4 oder mehr Segmenten. 2 Patienten der LZ-Gruppe mit einem präoperativen LiMAX-Wert von 127 und 165µg/kg/h sind aufgrund eines PHLF verstorben und wurden nachträglich als funktionell nicht resektabel eingestuft. Die durchschnittlichen LiMAX-Werte der Patienten mit PHLF lagen bei 397 (127-721) vs. 388 (223-814) µg/kg/h bei Patienten ohne PHLF.

Tabelle 16: *postoperative Komplikationen und Liegedauer*

	LZ-Gruppe 13 (30%)	NL-Gruppe 33 (70%)	Statistik Man-Whitney-U-Test
LOI (Tage)	3 (0-20)	1 (0-14)	p = 0,042
LOS (Tage)	9 (5-28)	12 (6-33)	ns
Clavien-Dindo			
IIIa-Ivb	1 (8%)	2 (6%)	ns
V	2 (15%)	0 (0%)	
PHLF			
0	10 (77%)	26 (78,7%)	ns
A	1 (8%)	5 (15,2%)	
B	0 (0%)	1 (3%)	
C	2 (15,4%)	1 (3%)	

LOI: length of ICU stay, LOS: length of hospital stay

5. DISKUSSION

Ziel der durchgeführten Studie war es, anhand eines nicht invasiven, dynamischen Leberfunktionstests eine präzise Aussage über die aktuelle Leberfunktion und gleichzeitig eine möglichst genaue Abschätzung der verbleibenden postoperativen Restleberfunktion zu erhalten. Dadurch sollte die Auswahl der Patienten, die für eine Resektion in Frage kommen vereinfacht und gleichzeitig durch eine effizientere Vorauswahl die Anzahl der Patienten mit schwerem postoperativen Leberversagen reduziert werden. Außerdem sollten in dieser Studie auch Patienten mit hepatischer Vorerkrankung wie einer Leberzirrhose und einer damit verbundenen schlechteren Leberfunktion, welche normalerweise laut BCLC-Klassifikation keine Resektion erhalten sollten, die Chance auf eine operative Therapie mit Verbesserung des OS und des DFS bekommen.

5.1. Diskussion der Methode

In unsere Studie wurden 92 Patienten mit einem histologisch gesicherten HCC aufgenommen und in eine Gruppe mit Zirrhose (LZ-Gruppe) und eine ohne (NL-Gruppe) eingeteilt. Individuelle Unterschiede gab es beim Alter, dem Allgemeinzustand, bisherigen Vorerkrankungen, dem Schweregrad bei vorhandener Leberzirrhose, vorab durchgeführten Therapien und bei der Anzahl und Größe der Tumorherde, was die Heterogenität onkologischer Patienten untermauert. Da es sich um eine Studie von kleinem bis mittlerem Umfang des Patientenkollektivs handelt, wie auch in vergleichbaren Studien von Stockmann et al. von 2009 mit 64 oder Jara et al. von 2014 mit 86 Patienten (71, 101), wurde auf weitere Limitationen verzichtet.

Routinemäßig wurden in dieser Studie sowohl präoperativ als auch im Verlauf die konventionellen Laborparameter erhoben um eine Gewebeschädigung und die Entgiftungs- und Syntheseleistung der Leber beurteilen und in Kombination mit klinischen Symptomen eine Veränderung der Leberfunktion feststellen und bewerten zu können. Diese Werte sind allerdings partiell unspezifisch, da sie teilweise nicht nur in der Leber vorkommen und dadurch auch von anderen Faktoren beeinflusst werden, zudem hat jeder Laborwert individuelle Zeiten bis zum Erreichen des Konzentrationsmaximums und sollte deshalb stets im zeitlichen Verlauf beurteilt werden (57). Um eine Aussage über die tatsächliche

Leberfunktion machen zu können, müssten die ermittelten Laborwerte ausschließlich in der Leber synthetisiert und eliminiert werden. Zusätzlich wurden bei allen Patienten der Child-Pugh und MELD-Score zur Einschätzung der Schwere einer Leberschädigung und des Kurzzeitüberlebens berechnet. Doch auch diese Scores sind bei der Risikoeinschätzung eines PHLF eher ungenau und beruhen zum Teil auf subjektiven Einschätzungen wie die Einschätzung der Schwere einer hepatischen Enzephalopathie oder der vorhandenen Aszitesmenge (60, 104), weshalb in unserer Studie neben den Standardlaborparametern und der Berechnung der Scores zusätzlich eine quantitative Messung der Leberfunktion mittels LiMAx-Test durchgeführt und als Ergänzung der präoperativen Diagnostik genutzt wurde.

Neben einer Studie von Blüthner et al. ist unsere Studie, nach jetzigem Kenntnisstand, erst die zweite Studie, die günstige Daten zur präoperativen Verwendung des LiMAx-Tests zur Evaluation speziell von HCC-Patienten zur Resektion liefert (75, 105).

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Deskriptive Ergebnisse

Weltweit erkranken durchschnittlich mehr Männer als Frauen am hepatozellulären Karzinom. Auch in unserer Studie ist der männliche Anteil der Patienten mit 79% deutlich höher als die Anzahl der betroffenen Frauen. Das durchschnittliche Alter liegt mit 65 Jahren leicht über dem gewöhnlichen Erkrankungsalter in Europa und den USA (50-60 Jahre) (106). Obwohl man davon ausgeht, dass bei 70-90% aller HCC Erkrankungen eine vorausgegangene Leberparenchymschädigung mit zirrhotischem Umbau ursächlich ist, spiegelt sich das in unserer Studie nicht wider (107). Insgesamt 47% der HCC Patienten stammten aus der LZ- und 53% aus der NL-Gruppe. Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose in der westlichen Welt und damit Ursache von ca. 40% aller HCC Erkrankungen in Europa gilt langjähriger, exzessiver Alkoholkonsum (4, 6). Auch in unserer Studie litten 29 (32%) Patienten unter chronischem Alkoholabusus, 24 von ihnen entwickelten eine Leberzirrhose. Ein weiterer Risikofaktor ist eine chronische Hepatitis-Infektion (4, 6), diese war bei 30% (28) der Patienten nachweisbar.

Schon Malinowski et al. zeigten, dass eine Leberzirrhose zu einer Schädigung der Hepatozyten mit eingeschränkter Entgiftungs- und Syntheseleistung der Leber führt und sich

das durch signifikant schlechtere Labor- und LiMAx-Werte belegen lässt (81). In unserer Studie haben Patienten der LZ-Gruppe im Vergleich zur NL-Gruppe insgesamt signifikant höhere Bilirubinwerte, niedrigere Albuminwerte und eine höhere INR. Und auch in den LiMAx-Werten spiegelt sich die eingeschränkte Leberfunktion wider. Der mediane LiMAx-Wert aller Patienten lag mit $345\mu\text{g/kg/h}$ im normalen Bereich ($> 315\mu\text{g/kg/h}$) (70). Während die NL-Gruppe aber mit $431\mu\text{g/kg/h}$ durchschnittlich höhere LiMAx-Ergebnisse hatte, waren die LiMAx-Werte der LZ-Gruppe mit $265\mu\text{g/kg/h}$ deutlich niedriger und bestätigen somit die Abnahme der Leberfunktion bei einem zirrhotischen Umbau der Leber. Das bestätigt sich auch bei der Einteilung anhand des MELD Scores. Einen weiteren Unterschied gab es in der Thrombozytenanzahl, welche in der LZ-Gruppe signifikant niedriger war als in der NL-Gruppe und bei der Milzgröße, die ebenfalls in der LZ-Gruppe größer war, beides Zeichen einer portalen Hypertension bei einem zirrhotischen Umbau der Leber (108, 109). Vergleicht man zusätzlich noch das Alpha-Fetoprotein als wichtigsten Serummarker für die Diagnostik und Überwachung eines HCC, ist es mit $20\mu\text{g/l}$ in der LZ-Gruppe deutlich höher als mit durchschnittlich $4,8\mu\text{g/l}$ in der NL-Gruppe. Dieses Ergebnis wird durch bisherige Studien, die feststellten, dass Patienten mit chronischen Lebererkrankungen höhere AFP-Werte aufweisen als lebergesunde Patienten, ebenfalls bestätigt (92, 93).

5.2.2. Therapieempfehlung

Wie bereits von Stockmann et al. und Jara et al. empfohlen, erfolgte auch in unserer Studie die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Resektion nicht nur anhand der BCLC-Kriterien und des Child-Pugh Scores, sondern auch mithilfe der präoperativen Leberfunktionsmessung und Abschätzung der postoperativen Restfunktion mit Hilfe des LiMAx-Tests und einer Besprechung jedes einzelnen Falles in einer interdisziplinären Tumorkonferenz (70, 71, 101). Auch Patienten mit weiter fortgeschrittenen BCLC-Stadien als 0 und A, insgesamt 24 mit einem BCLC-Stadium B oder C, wurden bei ausreichender Leberfunktion von einer Operation nicht ausgeschlossen. Zusätzlich lagen 30 der insgesamt 46 Resektionskandidaten außerhalb der Milan-Kriterien, 8 davon aus der LZ-Gruppe. Laut BCLC-Klassifikation sollten diese Patienten eine TACE und keine Resektion erhalten. Einige Studien belegen allerdings, dass das OS mit vergleichbarer Morbidität auch in

fortgeschrittenen BCLC-Stadien nach einer Resektion besser ist als nach einer TACE (23, 25, 26, 28).

In unserer Studie erhielt insgesamt die Hälfte aller Patienten eine Resektion, die andere Hälfte wurde abgelehnt und erhielt eine andere Therapie. Laut EASL sind allerdings nur ca. 30% der HCC-Patienten nach Diagnosestellung überhaupt operabel (1). Hier zeigt sich, dass durch die Anwendung des LiMAx-Tests zur präoperativen Diagnostik und Therapieevaluation mehr Patienten für eine Resektion in Frage kommen. In beiden Gruppen (reseziert vs. nicht-reseziert) lag das mediane Alter bei durchschnittlich 65 Jahren, was zumindest in dieser Studie die Annahme widerlegt, dass vor allem jüngere Patienten eine chirurgische Therapie erhalten und bei älteren Patienten aufgrund eines höheren Operationsrisikos auf weniger invasive Therapieverfahren zurückgegriffen wird (39, 110). Einige Studien untersuchten bereits das Outcome älterer Patienten (je nach Quelle > 70 oder 75 Jahre) nach Leberresektionen mit dem Outcome jüngerer Patienten und zeigten im Hinblick auf Morbidität und Mortalität vergleichbare Ergebnisse (110-112).

Wie erwartet waren die LiMAx-Werte in der Gruppe der Resezierten signifikant höher als in der Gruppe der Nicht-Resezierten ($388\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ vs. $322\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) und die Laborwerte ebenfalls besser. Zusätzlich war die Thrombozytenzahl in der Gruppe der Resezierten höher und die Milz kleiner als Zeichen der Abwesenheit einer portalen Hypertension. Während 67% der NL-Gruppe mit einem durchschnittlichen LiMAx-Wert von $431\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ eine Resektion erhielten, kamen nur 30% der LZ-Patienten mit einem ausreichenden LiMAx-Ergebnis von durchschnittlich $328\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ für eine Resektion in Frage.

Wie bereits in früher veröffentlichten Publikationen beschrieben, können bei einem LiMAx-Wert $> 315\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, als Zeichen einer normalen Leberfunktion, bis zu 4 Lebersegmente reseziert werden (70). Bei 24 Patienten wurden deshalb 4 oder mehr Segmente reseziert, davon stammten 18 Patienten aus der NL-Gruppe. Die restlichen 22 Patienten erhielten eine anatomische Resektion eines oder mehrerer Lebersegmente. Bei LiMAx-Werten unter $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ oder einer portalen Hypertension sollte auf eine Resektion verzichtet werden, da hier das Risiko eines postoperativen Leberversagens zu hoch ist (70, 75). Dies war bei 17 Patienten der Fall. Bei 16 konnte eine Leberzirrhose nachgewiesen werden, nur bei einem Patienten war nicht eine Leberzirrhose Grund für eine stark eingeschränkte Leberfunktion, sondern eine biliäre Obstruktion. Es bestätigt sich, dass Patienten ohne Leberzirrhose

häufiger eine operative Therapie und zudem ein aggressiveres Operationsverfahren erhielten, unter anderem auch, weil die Tumorherde in der NL-Gruppe deutlich größer waren als in der LZ-Gruppe und so wird auch in unserer Studie deutlich, dass das Vorhandensein einer Leberzirrhose mit der Folge einer reduzierten Leberfunktion starken Einfluss auf die generelle Therapieentscheidung und das Ausmaß der Operation hat (73, 113). Starke Prädiktoren für eine unzureichende postoperative Restleberfunktion und somit einer funktionellen Irresektabilität waren in unserer Studie neben dem Serumbilirubin und dem Serumalbumin, das LiMAx-Testergebnis (ROC-Analyse). Bestätigt wird diese Annahme unter anderem von Stockmann et al. und Blüthner et al., die bereits zeigten, dass der LiMAx-Test ein unabhängiger Prädiktor für ein postoperatives Leberversagen und die Mortalität ist (70, 71, 75). Weitere Gründe für die Ablehnung einer Operation waren, wie von der EASL empfohlen, die individuelle Leberanatomie, die technische Machbarkeit, der Allgemeinzustand der Patienten oder eine Listung zur Transplantation (1).

5.2.3. Postoperativer Verlauf

Insgesamt 13 der 46 resezierten Patienten hatten eine nachgewiesene Leberzirrhose mit LiMAx-Werten zwischen 127 und 512 μ g/kg/h. Dennoch zeigt unsere Studie, dass sich die Rate und der Schweregrad der Komplikationen in der LZ-Gruppe nicht von der NL-Gruppe unterscheiden. In der LZ-Gruppe traten weder mehr Komplikationen auf noch höhere Komplikationsgrade nach Clavien und Dindo. Ebenso ließ sich kein Unterschied beider Gruppen bei der gesamten Krankenhausverweildauer feststellen. Lediglich bei der Liegezeit auf einer Intensivstation zeigte sich, dass Patienten mit Leberzirrhose etwas länger überwacht werden mussten (3 Tage vs. 1 Tag). Auch beim Vergleich beider Gruppen in Bezug auf ein postoperatives Leberversagen nach Rabhari, gab es keinen signifikanten Unterschied. Nur 10 Patienten (22%), davon 9 mit einer Resektion von mehr als 4 Segmenten, hatten Anzeichen eines PHLF, 7 davon stammten aus der NL-Gruppe. Die durchschnittlichen LiMAx-Werte der Patienten ohne PHLF waren dabei niedriger als bei Patienten mit PHLF (388 μ g/kg/h vs. 397 μ g/kg/h). Somit waren die LiMAx-Werte in unserer Studie zwar unabhängige Faktoren für das Vorliegen einer Leberzirrhose, eine Aussage auf die Entwicklung eines PHLF war allerdings nicht möglich. Der wahrscheinlichste Grund hierfür liegt vermutlich im aggressiveren operativen Vorgehen bei NL-Patienten mit

signifikant größeren Tumorherden als bei LZ-Patienten und sollte daher in weiteren Studien noch untersucht werden (105). Dass eine Resektion von 4 oder mehr Segmenten im Vergleich zu einer kleineren Segmentresektion mit einer höheren Komplikations- und Mortalitätsrate verbunden ist, wird in einigen retrospektiven Analysen demonstriert (39, 63, 114), auch in unserer Studie konnten anhand einer multivariaten Regressionsanalyse nur eine Resektion von 4 oder mehr Lebersegmenten und das Serumbilirubin als Prädiktoren eines PHLF identifiziert werden.

Insgesamt verstarben zwei Patienten (4%), beide aus der LZ-Gruppe mit einem präoperativen LiMAx-Wert von 127 und 165 μ g/kg/h an einem PHLF. Bei einem LiMAx-Wert von 127 μ g/kg/h und einer bekannten Leberzirrhose hätte eine Resektion abgelehnt werden müssen. Der Patient mit einem LiMAx-Wert von 165 μ g/kg/h fällt in den Bereich (LiMAx-Werte zwischen 140-315 μ g/kg/h), bei welchem eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden muss (70). Eventuell wurde der Allgemeinzustand des Patienten überschätzt oder das Resektionsmaß zu hoch angesetzt. Im Nachhinein müssen beide Patienten jeweils als nicht resektabel eingestuft werden. Passend dazu ergab die durchgeführte ROC-Analyse einen LiMAx-Wert von 221 μ g/kg/h als unteren Grenzwert, bei welchem auch bei Leberzirrhosepatienten eine Resektion noch sicher durchgeführt werden kann. Mit angepasstem LiMAx-Grenzwert ließen sich keine Unterschiede beider Gruppen in postoperativer Morbidität und Mortalität beobachten.

Insgesamt war die Mortalitätsrate mit 4% verglichen mit den Mortalitätsraten anderer in Deutschland durchgeführten Studien mit durchschnittlich 7,7%-9,3% eher niedrig (38, 39). Ein Grund hierfür liegt sicherlich darin, dass das Universitätsklinikum Würzburg ein spezialisiertes Zentrum für Leberresektionen ist, während die Mortalitätsdaten der anderen Studien auch Kliniken in Deutschland miteinschließen, die nur geringe Fallzahlen für einen solchen Eingriff nachweisen können. Vergleicht man die postoperative Mortalität in Deutschland mit anderen Ländern, wie z.B. Schweden, Frankreich oder den USA ist diese ebenfalls erhöht (7,7%-9,3% vs. 1,3%, 3,4% und 0,9-2,2%) (40, 115), (116). Auch in diesen Ländern werden die meisten Leberresektionen in spezialisierten Zentren mit höheren Resektionsraten und besserem Outcome durchgeführt. (39). Inzwischen gibt es prospektive Daten, die eine Reduktion der postoperativen Komplikationen bei Anwendung des LiMAx-Tests vor einer geplanten Resektion bei HCC Patienten ohne das Vorliegen einer Parenchymschädigung zeigen. Stockmann et al. verglichen 2018 zum einem das

postoperative Outcome und auch die Liegedauer auf Intensiv- und Normalstation von HCC Patienten nach einer Resektion, bei der randomisiert die Hälfte der Patienten vor und nach der Operation einen LiMAx-Test zur Erhebung der Leberfunktion erhielten, bei der anderen Hälfte der Patienten (Kontrollgruppe) wurde die Leberfunktion ohne dynamischen Leberfunktionstest erhoben. Es zeigte sich, dass die postoperative Rate schwerer Komplikationen mit 14% vs. 28% signifikant niedriger in der LiMAx-Gruppe als in der Kontrollgruppe ausfiel, ebenso waren die Liegezeiten auf Intensiv- und Normalstation deutlich kürzer. Es bestätigt sich auch hier, dass die Durchführung eines LiMAx-Tests das postoperative Management verbessert und die Inzidenz schwerer postoperativer Komplikationen verringert. (74)

Mittlerweile wurden verschiedene dynamische Leberfunktionstest zur Ermittlung der Leberfunktion entwickelt, wie z.B. der Aminopyrin-Atemtest, die Galactose-Eliminierungskapazität, oder die ICG-Clearance-Rate (81, 117). Eine Studie von Schwarz et al. über die ICG-Clearance-Rate zur Vorhersage eines PHLF konnte zeigen, dass durch diese Patienten mit hohem Risiko eines postoperativen Leberversagens und somit einem schlechten postoperativen Outcome identifiziert werden können (118). Allerdings wird hier die Plasma-Clearance-Rate und nicht die Stoffwechselfunktion der Leber ermittelt und die Clearance-Rate kann durch eine verminderte Perfusion und eine erhöhte Cholestase beeinflusst werden (81).

Eine weitere Möglichkeit zur präoperativen Leberfunktionsevaluation ist die Berechnung von Scores, wie zum Beispiel der ABLI-, ALICE- oder APRI-Score. Eine Studie in der der ALBI (Albumin-Bilirubin)- und der Child-Pugh Score in Bezug auf das Vorhersagen des postoperativen Outcomes bei HCC-Patienten miteinander verglichen wurde, konnte zeigen, dass je höher beide Scores waren, desto höher war die Inzidenz eines PHLF und desto gravierender war das PHLF. Insgesamt hatte dabei der ALBI-Score eine größere Aussagekraft in der Vorhersage eines PHLF als der Child Pugh Score. (104) In einer anderen Studie wurde der ALICE-Score, ermittelt aus dem Serumalbumin und der ICG-Retentionsrate nach 15min, zur Vorhersage des postoperativen Outcomes getestet. Hier hatte die ALICE-Klassifikation dabei die gleiche Aussagekraft wie der Child-Pugh Score auf das OS (119). Ein Vergleich beider Scores miteinander und mit dem Child-Pugh Score im Hinblick auf das postoperative Outcome zeigte, dass die ALICE-Klassifikation effektiv postoperative Komplikationen wie Aszites und ein PHLF vorhersagen kann, vergleichbar

mit den Ergebnissen des ALBI-Scores, aber keine verlässliche Vorhersage zur postoperativen Mortalität liefert. Insgesamt hatten hier der ALICE- und ALBI-Score dennoch eine höhere Aussagekraft als der Child Pugh Score. (120) Ein weiterer Score zur Vorhersage eines PHLF und in einer Studie von Mai et al. jeweils genauer als der Child-Pugh, MELD und ALBI-Score, ist der APRI (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index)-Score, dieser wird anhand des GOT, bzw. AST-Werts und der Thrombozytenzahl berechnet (121). Allerdings werden diese Scores teilweise nur anhand zweier Laborwerte ermittelt, was zwar den Vorteil hat, dass diese zwei Werte im Gegensatz zum Child-Pugh Score objektiv erhoben werden können, andererseits sind nur zwei Laborwerte zur Leberfunktionsevaluation sehr wenig. Ist nur ein Wert erhöht, ist der Score hoch, auch wenn die Leberfunktion eigentlich besser wäre. (104) So wird eventuell die tatsächliche Leberfunktion einzelner Patienten unterschätzt und dadurch die Therapieoptionen limitiert.

Ein Nomogramm zur frühzeitigen Abschätzung des Risikos eines PHLF, bei dem präoperativ der ALBI-Score, die Prothrombinzeit und der Logarithmus aus dem Verhältnis des Bilirubinwerts am 1. postoperativen Tag zum präoperativen Bilirubinwert erhoben wird, wurde von Chin et al. entwickelt und ermöglicht eine verbesserte postoperative Überwachung und ein frühzeitiges Eingreifen bei der Entwicklung eines PHLF. (63) Allerdings wird das Ergebnis des Nomogramms erst postoperativ ermittelt und hilft somit nicht bei der präoperativen Evaluation der Patienten.

Auch bildgebende Methoden können zur Leberfunktionsevaluation und der zu erwartenden Restleberfunktion nach Resektion eingesetzt werden. De Graaf et al. zeigten, dass eine ^{99m}Tc-Mebrofenin hepatobiliäre Szintigraphie (HBS), bei der mit Hilfe eines intravenös verabreichten Tracers (^{99m}Tc-Mebrofenin) und dessen hepatobiliärer Elimination, Hochrisikopatienten für das Entwickeln eines PHLF nach Major-Resektionen identifizieren kann und diese aussagekräftigere Ergebnisse liefert als nur die CT-Volumetrie (122). Weitere Studien untersuchten die Möglichkeit durch Kombination der totalen Leberfunktion, ermittelt durch die ^{99m}Tc-Mebrofenin-HBS, und dem zukünftigen Restvolumen der Leber, gemessen mittels MRT, auf die geschätzte postoperative Restleberfunktion zu schließen und so eine genaue Vorhersage über die Entwicklung eines PHLF treffen zu können (122). Diese Kombination erlaubt genauere Aussagen zur geschätzten Restleberfunktion nach Resektion als nur das geschätzte Restlebervolumen anhand einer MRT- oder CT-Volumetrie, vor allem bei vorher unklarer Schädigung des

Leberparenchyms. (58) Auch Blüthner et al. demonstrierten, dass die zukünftige Restleberfunktion dem zukünftigen Restlebervolumen in der Vorhersage eines PHLF überlegen ist (75).

Vergleicht man nun die postoperative Komplikationsrate und die Mortalitätsrate unserer Studie mit Studien, die andere Methoden der Leberfunktionsevaluation und deren Aussagekraft auf das postoperative Outcome untersuchten, so ist die Rate schwerer Komplikationen nach Dindo in unserer Studie mit 11% eher niedrig. Mit 22% ist die PHLF-Rate je nach verglichener Studie etwas höher, ebenfalls die Mortalitätsrate von 4%. Ein Grund hierfür ist sicherlich, dass in unserer Studie auch Patienten eine Resektion erhalten haben, bei welchen eigentlich laut BCLC-Klassifikation von einer Resektion hätte abgesehen werden müssen und die in den anderen Studien somit auch keine Resektion erhalten haben. Zudem wurden nicht in allen Studien ausschließlich HCC-Patienten reseziert, in der Studie von Schwarz et al. beispielsweise erhielten auch Patienten mit Lebermetastasen oder benignen Lebererkrankungen eine Resektion, so dass auch die Komorbiditäten der untersuchten Patientenpopulationen nicht unbedingt miteinander vergleichbar sind. Vergleicht man unsere PHLF- und Mortalitätsrate beispielweise mit der von Blüthner et al., bei welcher ebenfalls nur HCC-Patienten jeweils mit und ohne Zirrhose eingeschlossen wurden, ist diese sogar etwas niedriger (22% vs. 25,3%, bzw. 4% vs. 6,1%) (75). Weitere Limitationen beim Vergleich der einzelnen Studien miteinander sind zudem, dass jede Studie ihre eigenen Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt hat und dass das operative Vorgehen, das Ausmaß der Resektionen und teilweise auch die Endpunkte in jeder Studie unterschiedlich waren. Trotzdem soll ein Vergleich der einzelnen Studien in Tabelle 17 auf Seite 51 einen Überblick bieten.

Tabelle 17: Vergleich der postoperativen Komplikationsrate, PHLF und Mortalitätsrate einzelner Studien

AutorInnen	Jahr	Titel	Fazit	Patientenanzahl	Ergebnis
Anger et al. (105)	2019	Preoperative Liver Function Guiding HCC Resection in Normal and Cirrhotic Liver	Der LiMax- Test erlaubt die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Leberzirrhose, aber liefert keine Aussage auf die Entwicklung eines PHLF	46	KR: 11% PHLF: 22% MR: 4%
Baum et al. (38)	2019	Mortality and Complications Following Visceral Surgery	Vergleich der Komplikationsraten und der Mortalität viszeraler Eingriffe in Deutschland	18 849 Patienten mit Leberresektion	KR: 24,3% PHLF: - MR: 7,7%
Stockmann et al. (74)	2018	Randomized clinical trial comparing liver resection with and without perioperative assessment of liver function	Der LiMax-Test verringert postoperative Komplikationen und verbessert das postoperative Management	148	KR: Mit LiMax: 14% Ohne LiMax: 28% PHLF: - MR: 2%
Blüthner et al. (75)	2019	The predictive value of future liver remnant function after liver resection for HCC in noncirrhotic and cirrhotic patients	Die zukünftige Restleberfunktion ist dem Restlebervolumen in der Vorhersage postoperativer Komplikationen und eines PHLF bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung überlegen	261	KR: 16% PHLF: 25,3% MR: 6,1%

Schwarz et al. (118)	2019	The value of indocyanine green clearance assessment to predict postoperative liver dysfunction in patients undergoing liver resection	Der ICG-Test ist eine aussagekräftige Methode zur Vorhersage einer postoperativen Leberdysfunktion	698	KR: - PHLF: 15,3% MR: -
Wang et al. (69)	2018	Comparison of the ability of Child-Pugh score, MELD score, and ICG-R15 to assess preoperative hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma	Die ICG-R15 liefert genauere Aussagen über die Leberfunktionsreserve vor einer Resektion als der CP und MELD-Score	185	KR: - PHLF: 12,4% MR: -
Wang et al. (104)	2016	Albumin–bilirubin (ALBI) - versus Child Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma	Der ALBI-Score ermöglicht eine genauere Aussage zum PHLF und OS als der CP Score	1242	KR: 51,8% (alle Dindo-Stadien) PHLF: 13,4% MR: 1%
Russolillo et al. (120)	2019	Validation of the albumin-indocyanine green evaluation model in patients with resected hepatocellular carcinoma and comparison with the albumin-bilirubin score	Der ALICE- und ALBI-Score haben die gleiche Effizienz in der Einschätzung der Leberfunktion und des postoperativen Outcomes, beide sind jeweils aussagekräftiger als der CP Score	400	KR: 9,7% PHLF: 20,5% MR: 2,2%

Mai et al. (121)	2019	Preoperative aspartate aminotransferase-to-platelet-ratio index as a predictor of posthepatectomy liver failure for resectable hepatocellular carcinoma	Der APRI-Score liefert eine genauere Vorhersage eines PHLF als der CP, MELD oder ALBI-Score	1044	KR: - PHLF: 20,4% MR: 2,7%
Chin et al. (63)	2020	Early Prediction of Post-hepatectomy Liver Failure in Patients Undergoing Major Hepatectomy Using a PHLF Prognostic Nomogram	Das PHLF-Nomogramm ist nützlich zur frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko eines PHLF	472	KR: 11,7% PHLF: 4,7% MR (nach 90 Tagen): 5,1%
Nishio et al. (123)	2016	Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma	Die LSM ermöglicht die Vorhersage eines PHLF und die Abschätzung des sicheren Restlebertolumens	177	KR: - PHLF: 21,5% MR: -
De Graaf et al. (122)	2010	Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection	^{99m} Tc-mebrofenin HBS kann Hochrisikopatienten für das Entwickeln eines PHLF nach Major-Leberresektion identifizieren und ist aussagekräftiger als eine CT-Volumetrie	55	KR: 51% PHLF: 16% MR: 15%

Chapelle et al. (58)	2016	Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure?	Die Kombination der TLC (ermittelt durch HBS) mit dem FLRV% (MRT) liefert genauere Aussagen zur geschätzten Restleberfunktion nach Resektion als nur das geschätzte Restlebervolumen anhand einer MRT- oder CT-Volumetrie	88	KR: - PHLF: 13% MR: 5,7%
----------------------	------	--	---	----	--------------------------------

KR: Komplikationsrate nach Dindo > IIIa, PHLF: posthepatic liver failure, MR: Mortalitätsrate, TLC: totale Leberfunktion, HBS: hepatobiliäre Szintigraphie, FLRV%: zukünftiges Restvolumen der Leber

5.3. Klinische Bedeutung

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms nimmt in den letzten Jahren in Europa und den USA stetig zu und ist mittlerweile die dritthäufigste durch Krebs verursachte Todesfolge weltweit. Die Therapie ist Stadien abhängig und orientiert sich an den BCLC-Stadien. Die Resektion gilt vor allem in frühen Stadien als Goldstandard. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind nach aktueller Therapieempfehlung allerdings weniger als 30% der Patienten überhaupt noch operabel (32), denn laut den BCLC-Kriterien kommen Patienten für eine partielle Hepatektomie nur in Frage, solange sie einen einzelnen, kleinen Tumorherd aufweisen, ohne Hyperbilirubinämie und ohne Hinweis auf einen portalen Hochdruck (124). Werden diese Kriterien nicht erfüllt, sollte laut BCLC Kriterien weder eine Transplantation noch eine Resektion durchgeführt und auf ein palliatives Prozedere zurückgegriffen werden, auch wenn der Tumor prinzipiell resektabel wäre. D.h. dass Patienten, die nach den BCLC-Kriterien den weiter fortgeschrittenen Stadien zugeordnet werden als prinzipiell inoperabel eingestuft werden, auch wenn sie, wie bereits in einigen Studien gezeigt werden konnte, von einer Resektion profitieren würden. (23, 26, 27, 29, 125, 126) Furukawa et al. beispielsweise demonstrierten, dass bei Patienten mit einem HCC in den BCLC-Stadien A, B, C und auch bei multifokaler Erkrankung im Stadium A nach einer Resektion die postoperativen Komplikationen und die Mortalitätsrate im Verhältnis zum BCLC-Stadium vergleichbar

waren und das 5JÜL in allen BCLC-Stadien deutlich dem 5JÜL der eigentlich laut BCLC empfohlenen Therapieoptionen überlegen war (25). Dass man sich bei der Selektion zur Operation möglicherweise nicht nur an den BCLC-Kriterien orientieren sollte und dass auch Patienten mit einer leichten Zirrhose und weiter fortgeschrittenen Tumorstadien trotz erhöhtem Risiko einer postoperativen hepatischen Dekompensation durchaus von einer Resektion profitieren können, erwähnten schon 1996 Bruix et al. (127) Die Indikationsstellung einer Resektion bei HCC-Patienten ist jedoch schwierig. Es gilt die Patienten herauszufiltern, die einen solchen operativen Eingriff gut tolerieren und dabei ein geringes Risiko eines schweren postoperativen Leberversagens haben, denn dieses ist ein Hauptgrund der postoperativen Mortalität vor allem, wenn bereits eine eingeschränkte Leberfunktion aufgrund einer Leberzirrhose vorliegt. (44, 45, 59, 128) In spezialisierten Zentren ist die Morbidität und Mortalität zwar mittlerweile auf 20% bzw. 1-3% gesunken, das PHLF ist aber weiterhin eine gefürchtete Komplikation (118, 129). Risikofaktoren hierfür sind neben den Vorerkrankungen des Patienten, einem reduzierten ECOG-Performancestatus, dem Tumorstadium, einer vorab durchgeführten Chemotherapie und dem Vorliegen einer portalen Hypertonie vor allem die aktuelle Leberfunktion und das zu erwartende postoperative Restlebervolumen mit dessen verbliebener Funktion, sowie die Resektionsart, das Ausmaß und intraoperative Faktoren, wie z.B. ein erhöhter Blutverlust. (1, 42, 118, 128) Aufgrund der Heterogenität der Patienten vor allem im Intermediärstadium angesichts der unterschiedlichen Tumorlast und Leberfunktion (Child-Pugh Score 5-9), welche durch die BCLC-Klassifikation nicht wirklich abgedeckt wird, gab es einige Versuche einer weiteren Unterteilung des BCLC B Stadiums zur Erweiterung und Verbesserung der Therapieoptionen, beispielsweise durch Bolondi et al. mit einem neuen Klassifikationssystem mit 4 Subklassen bei welchen der Child-Pugh Score, der ECOG-Performance Status, das Vorhandensein einer Portalvenenthrombose und die „up-to-seven Kriterien“ (Summe aus der Anzahl und maximaler Tumorgröße ≤ 7) zur Einteilung ermittelt werden (130) oder von Kudo et al. durch die Kinki-Kriterien (Child-Pugh Score und „up-to-seven Kriterien“) (131). Hier konnte bereits gezeigt werden, dass eine weitere Unterteilung anhand der Kinki-Kriterien und die dadurch mögliche Ausweitung des Therapieangebotes für Patienten im BCLC B Stadium ein verbessertes medianes OS liefert, allerdings werden diese Kriterien bis jetzt nicht flächendeckend angewendet. (132)

Ein enorm wichtiger und begrenzender Faktor bei der Entscheidung für oder gegen ein chirurgisches Vorgehen sind Lebererkrankungen mit einhergehenden Parenchymschäden, da das Prinzip der Leberteilresektion auf der Regenerationsfähigkeit der Leber basiert, welche bei zirrhotisch veränderten Organen stark eingeschränkt sein kann und deswegen ein erhöhtes Risiko für ein PHLF vorliegt (51). Dank der stetigen Verbesserung und Weiterentwicklung der operativen Techniken und der präoperativen Diagnostik zur Identifikation der Patienten, die von einer solchen Operation profitieren, ist eine Resektion auch bei bereits fortgeschrittener Zirrhose möglich. Bedeutsam ist hierbei die Schwere der Leberzirrhose, eingeteilt anhand des Child-Pugh und des MELD-Scores, sowie die Schwere einer portalen Hypertension, ermittelt unter anderem mit Hilfe der Thrombozytenanzahl oder einer vorhandenen Splenomegalie und vorbestehende Komorbiditäten. (26, 133)

Eine Erweiterung der Kriterien zur Optimierung der Vorauswahl der für eine Resektion in Frage kommenden Patienten scheint nun ein nächster wichtiger Schritt. Nicht nur die Kriterien der BCLC-Klassifikation mit dem ermittelten Child-Pugh Score sollten in Zukunft ausschlaggebend sein, sondern vielmehr auch die akkurate Bestimmung der aktuellen Leberfunktion und die kalkulierte postoperative Leberfunktion. (104) Ansonsten besteht auch weiterhin die Gefahr, dass bei manchen Patienten die Leberfunktion überschätzt und deshalb zu radikal reseziert wird oder aber auch, dass die Leberfunktion unterschätzt und eine Resektion trotz eigentlicher Durchführbarkeit abgelehnt wird. (100) Trotz der großen klinischen Bedeutung eines Tests, der eine präzise Einschätzung der postoperativen Restfunktion vor einer Resektion erlaubt und dadurch die Therapieevaluation erleichtert, wird bis jetzt noch kein Testverfahren flächendeckend angewendet. (76, 100) Ein Test, der diesen Ansprüchen gerecht werden kann, ist der LiMAx-Test. Als nicht invasiver Atemtest bietet er die Möglichkeit die Leberfunktion dynamisch und in Echtzeit zu ermitteln und ermöglicht eine präzise Evaluation der postoperativen Restleberfunktion. Dadurch wird eine verbesserte Auswahl der für eine Resektion geeigneten HCC Patienten durch den Chirurgen möglich und so die postoperative Morbidität und Mortalität, selbst bei einer vorhandenen Leberzirrhose, niedrig gehalten. In einigen Studien konnte bereits belegt werden, dass der LiMAx-Test ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung eines PHLF und der damit verbundenen Mortalität darstellt. (70, 71) In unserer Studie spiegelt sich das allerdings aufgrund unterschiedlich aggressiver Resektionsausmaße nicht wider. Es konnte aber, wie auch von Blüthner et al., demonstriert werden, dass der präoperative LiMAx-Test

zur Bestimmung der Restleberfunktion nach Resektion speziell bei HCC-Patienten mit und ohne Zirrhose eine zuverlässige Beurteilung der funktionellen Resektabilität ermöglicht (75). Zudem konnte in weiteren Studien gezeigt werden, dass der LiMAx-Test eine zuverlässige Methode ist, die Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose zu bestimmen und so den Schweregrad der Lebererkrankung einzustufen. Außerdem war er ein unabhängiger Prädiktor für das Risiko des Kurzzeitüberlebens bei Leberzirrhosepatienten. (81, 134) In unserer Studie waren die LiMAx-Werte ein unabhängiger Faktor für das Vorhandensein einer Leberzirrhose. Wie bereits erwähnt, ist das Ausmaß der Leberzirrhose dabei enorm wichtig für die Vorhersage eines PHLF (123), denn trotz stetig verbessertem perioperativem Management und chirurgischem Vorgehen bleibt das Risiko eines PHLF erhöht (135). Einige Methoden zur Vorbeugung und Behandlung eines PHLF, die momentan in Studien untersucht werden und einen positiven Einfluss zu haben scheinen, sind z.B. eine Injektion von Stammzellen, immortalisierten Hepatozyten oder Thrombopoetin, eine medikamentöse Verlangsamung der Proliferation und eine Modulation des Portalvenenflusses (128, 136, 137). Trotzdem fehlen zu den Behandlungsmethoden eines PHLF bisher strukturierte Auswertungen. Wittauer et al. untersuchten deshalb an einem Schweinemodell die Regeneration der Leber nach einer großen Leberteilesektion mit geringer Morbidität und Mortalität. Sie konnten zeigen, dass der LiMAx-Test auch am Schweinemodell angewendet werden kann und sie bestätigten, dass die LiMAx-Ergebnisse mit dem Ausmaß der Leberresektion korrelieren (135). Allerdings gibt es mehrere Faktoren, die einen Einfluss auf die tatsächliche Leberfunktion haben, so können z.B. die LiMAx-Werte je nach Ätiologie der chronischen Lebererkrankung individuell unterschiedlich hoch sein. Bei Patienten mit einer Cholestase als Ursache der Leberzirrhose waren die LiMAx-Werte signifikant besser als bei Patienten mit einer Hepatitis als Ursache (81). Zwei weitere Kofaktoren, die das LiMAx-Ergebnis beeinflussen sind laut Rubin et al. das männliche Geschlecht und Rauchen (138). Diese Einflüsse gilt es in weiteren Studien zu identifizieren und die Berechnung der LiMAx-Werte daran anzupassen.

Bis 2019 waren die bisher festgelegten LiMAx-Cut-Off-Werte, mit $315\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ als Normwert, Werte unter $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ oder das Vorliegen einer portalen Hypertension als absolute Kontraindikation für eine Resektion und Werte zwischen $140-315\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, bei welchen jeweils individuell entschieden und die Therapiestrategie angepasst werden muss, allerdings nur von Patienten ohne Leberzirrhose, weshalb diese Werte nicht für HCC-

Patienten mit Leberzirrhose gelten (70, 71, 75). In unserer Studie wurde ein LiMAx-Wert über 221 μ g/kg/h, ohne portale Hypertension und Hyperbilirubinämie als Cut-Off-Wert ermittelt, bei welchem gute chirurgische Ergebnisse mit niedriger PHLF-Rate erzielt werden konnten, ohne Unterschiede der postoperativen Komplikationen und Mortalität bei HCC-Patienten mit und ohne Zirrhose. So konnten in dieser Studie auch Patienten reseziert werden, die laut BCLC-Kriterien eigentlich eine andere Therapie erhalten hätten.

Durch die Anwendung des LiMAx-Tests in der präoperativen Diagnostik kann das Patientenkollektiv, welchem man eine Resektion als Behandlungsoption anbieten kann, erweitert werden, ohne ein zu großes Risiko einzugehen. Durch die verbesserte Vorauswahl kommen nun auch Patienten für eine Resektion in Frage, die früher aufgrund der BCLC-Klassifikation abgelehnt wurden. Trotz der Ergebnisse dieser Studie, die für einen routinemäßigen Einsatz des LiMAx-Tests in der präklinischen Diagnostik eines HCCs aber auch bei anderen Lebermalignomen sprechen, sollten diese Ergebnisse in weiteren prospektiven, randomisierten Kontrollstudien verifiziert werden. Zudem ist noch nicht klar, ob der LiMAx-Test auch die perioperative Sicherheit von HCC-Patienten verbessert.

Ein weiterer Einsatz des LiMAx-Tests untersuchten Reichert et al. in einer Studie von 2020. Hier wurde der Test vor der Behandlung eines HCCs mittels TACE eingesetzt, um so das Risiko eines postinterventionellen Leberversagens vor allem bei Zirrhosepatienten besser abschätzen zu können (139). Dadurch könnte in Zukunft das Patientenmanagement im Hinblick auf die Prävention eines Leberversagens auch bei einer TACE verbessert werden (139). Des Weiteren konnte von Blüthner et al. demonstriert werden, dass die präoperative Leberfunktion, ermittelt mit dem LiMAx-Test, und der Schweregrad der Lebererkrankung einen signifikanten Einfluss auf das rezidiv-freie Überleben nach einer Leberteileresektion haben. D.h. dass eine eingeschränkte präoperative Leberfunktion mit einem frühzeitigen Auftreten eines HCC-Rezidivs korreliert, weshalb diese Patienten eine engere onkologische Nachsorge oder wenn möglich eine Transplantation anstatt einer Resektion erhalten sollten (140). Der LiMAx-Test kann also nicht nur zur Beurteilung der funktionellen Resektabilität und zur Abschätzung des Risikos eines PHLF nach Resektion oder einer TACE genutzt werden, sondern könnte in Zukunft auch eine Aussage zum generellen onkologischen Outcome von Patienten liefern.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der LiMAx-Test als einfach durchzuführender Echtzeittest zur Ermittlung der aktuellen Leberfunktion vielfältig eingesetzt werden kann. Er ermöglicht dem behandelnden Arzt durch eine präzise Einschätzung der Leberfunktion und eine genaue Ermittlung des Schweregrads einer Lebererkrankung, eine optimale Therapieentscheidung zu treffen und den Therapieverlauf zu beurteilen. Zudem erlaubt der LiMAx-Test eine Prognoseeinschätzung und bietet auch ökonomische Vorteile. Durch eine verbesserte Diagnostik, eine sichere Therapieevaluation und ein gezieltes Therapiemonitoring können Komplikationen vermieden werden (70, 141).

5.4. Limitationen

Die Studie weist allerdings auch einige Limitationen auf. Es handelt sich um eine unkontrollierte, retrospektive Studie, bei der eine gewisse Befangenheit bei der Patientenauswahl nicht ausgeschlossen werden kann. Gerade bei der Vorauswahl der Patienten, die für eine Resektion in Frage kommen, spielt nicht nur die ermittelte Leberfunktion eine Rolle, sondern auch das Alter, der Allgemeinzustand und die Vorerkrankungen. Da man bei jüngeren und gesünderen Patienten eher davon ausgehen kann, dass eine solche Operation, bei geringer Morbidität und Mortalität, toleriert wird, wird bei ihnen häufiger eine Resektion durchgeführt als bei älteren Patienten mit einem schlechteren Performance-Status. In unserer Studie waren allerdings die Patienten, die reseziert wurden, gleich alt wie die, die abgelehnt wurden, ebenso wie die Patienten mit und ohne Leberzirrhose, die eine Resektion erhalten haben.

Des Weiteren kann man nicht nur von einem präoperativ durchgeführten Leberfunktionstest und der angenommenen Restfunktion nach Resektion auf das postoperative Behandlungsergebnisse schließen, selbst wenn die postoperative Restfunktion einen wichtigen Parameter bei der Entscheidung für oder gegen einen leberchirurgischen Eingriff darstellt. Auch intraoperative Ereignisse, wie z.B. der Blutverlust, haben Einfluss auf die postoperative Leberfunktion. Solche beeinflussenden Faktoren können vom LiMAx-Test nicht prognostiziert werden. Das bedeutet, dass neben der Funktion des restlichen Lebervolumens, welche sicherlich einen wesentlichen Einfluss bei der Therapieplanung haben sollte, auch einige andere Parameter, wie z.B. Patientenalter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand und weitere klinische Faktoren berücksichtigt werden sollten. Außerdem

wäre es sinnvoll bei Patienten mit zu erwartenden Schwierigkeiten einen Spielraum für Fehler in die Planung mit aufzunehmen.

Zudem sollten in Zukunft alle bisher festgelegten LiMAx-Cut-off-Werte und die Korrelation zwischen vorhergesagtem postoperativen Volumen und Funktion bei Leberzirrhose mit tatsächlichen Werten in der postoperativen Phase durch prospektive Studien mit größeren Patientenkollektiven belegt werden und eine allgemeine Indikationsstellung für den klinischen Alltag erarbeitet werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Therapieentscheidung beim HCC wird derzeit anhand der BCLC-Klassifikation getroffen. Eine Resektion ist die effektivste Therapieoption, wird allerdings nur in den frühen BCLC-Stadien empfohlen. Um postoperative Komplikationen wie ein PHLF zu vermeiden, benötigt man eine effiziente Auswahl der Resektionskandidaten, unter anderem anhand der Bestimmung der präoperativen Leberfunktion und der funktionellen Reserve. Bereits frühere Studien konnten zeigen, dass der LiMAx-Tests hierfür effektiv und sicher ist. Da aber Daten speziell zu HCC-Patienten noch fehlen, war das Ziel dieser Studie zu untersuchen, ob die Anwendung des LiMAx-Tests zur Bestimmung der Leberfunktion die präoperative Evaluation von HCC-Patienten erleichtert und so die postoperative Morbidität und Mortalität insbesondere für Patienten mit Leberzirrhose gesenkt werden kann. Von 2014 bis 2019 erhielten 92 HCC Patienten zur Therapieevaluation eine LiMAx-Messung und wurden in eine Gruppe mit Zirrhose (LZ-Gruppe) und eine ohne (NL-Gruppe) eingeteilt und miteinander verglichen. Jeder Fall wurde in einer multidisziplinären Tumorkonferenz besprochen und anhand der erhobenen Leberfunktionsparameter entschieden. 46 Patienten erhielten eine Resektion, 46 wurden abgelehnt, 17 davon aufgrund zu schlechter LiMAx-Ergebnisse. Die LiMAx-Ergebnisse der Resektionsgruppe waren mit 388 vs. $322 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ höher als die der abgelehnten Patienten ($p=0,004$). In einer multivariaten Analyse waren die LiMAx-Werte ein unabhängiger Risikofaktor für eine Leberzirrhose. In einer ROC-Analyse waren sie zudem Prädiktoren für eine unzureichende Leberfunktionsreserve. Ein LiMAx-Wert von $221 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ wurde dabei als unterer Grenzwert ermittelt, bei welchem auch bei Zirrhosepatienten eine Resektion noch sicher durchgeführt werden kann. Insgesamt 10 der 46 resezierten Patienten entwickelten ein PHLF, nur 3 davon stammten aus der LZ-Gruppe. Generell gab es in der LZ-Gruppe nicht mehr postoperative Komplikationen als in der NL-Gruppe. Eine Vorhersage zur Entwicklung eines PHLF durch den LiMAx-Test, wie bereits in anderen Studien demonstriert, konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden, hierzu benötigt es eine passende Kohorte zum Vergleich.

Präoperativ eingesetzt, ermöglicht der LiMAx-Test somit eine effektive und sichere Evaluation von HCC Patienten, die von einer Resektion profitieren, mit niedriger postoperativer Morbiditäts- und Mortalitätsrate, sowohl bei Patienten mit oder ohne Leberzirrhose.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69: 182-236.
2. Cancer-Fact-Sheets: Liver cancer (Internet) <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=7&type=0&sex=02018>).
3. Cancer-Fact-Sheets: Liver cancer (Internet) <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> (last accessed on 05.01.2021).
4. Balogh J, Victor D, 3rd, Asham EH, et al.: Hepatocellular carcinoma: a review. J Hepatocell Carcinoma 2016; 3: 41-53.
5. Forner A, Llovet JM, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. The Lancet 2012; 379: 1245-55.
6. Turati F, Galeone C, Rota M, et al.: Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol 2014; 25: 1526-35.
7. Llovet JM, Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999; 19: 329-38.
8. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al.: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology 1982; 5: 649-55.
9. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, Group EGW: Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7: vii41-8.
10. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908-43.
11. Bruix J, Reig M, Sherman M: Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2016; 150: 835-53.

12. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
13. Greten T.F., Malek N.P., Schmidt S., et al.: S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. 2013.
14. Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2003; 37: 429-42.
15. Llovet JM, Fuster J, Bruix J: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-40.
16. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al.: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
17. Feng K, Ma KS: Value of radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5987-98.
18. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N: Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 477-89.
19. Yang W, Chen MH, Wang MQ, et al.: Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy compared with single treatment. *Hepatol Res* 2009; 39: 231-40.
20. Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K: Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; 116: 5452-60.
21. Keating GM, Santoro A: Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs* 2009; 69: 223-40.

22. Josep M. Llovet MD, Sergio Ricci, M.D., Vincenzo Mazzaferro, M.D., Philip Hilgard MD, Edward Gane, M.D., Jean-Frédéric Blanc, M.D., Andre Cosme de Oliveira MD, Armando Santoro, M.D., Jean-Luc Raoul, M.D., et al.: Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2008.
23. Hsu CY, Liu PH, Hsia CY, et al.: Surgical Resection is Better than Transarterial Chemoembolization for Patients with Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria: A Prognostic Nomogram Study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 994-1002.
24. Liu H, Wang ZG, Fu SY, et al.: Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *The British journal of surgery* 2016; 103: 348-56.
25. Furukawa K, Shiba H, Horiuchi T, et al.: Survival benefit of hepatic resection for hepatocellular carcinoma beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer classification. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 199-205.
26. Vitale A, Burra P, Frigo AC, et al.: Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study. *J Hepatol* 2015; 62: 617-24.
27. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al.: The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015; 62: 440-51.
28. Allemann P, Demartines N, Bouzourene H, Tempia A, Halkic N: Long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *World J Surg* 2013; 37: 452-8.
29. Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, et al.: Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. *Liver Transpl* 2017; 23: 836-44.
30. Sasaki K, Shindoh J, Margonis GA, et al.: Effect of Background Liver Cirrhosis on Outcomes of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA surgery* 2017; 152: e165059.
31. Schoenberg MB, Bucher JN, Vater A, et al.: Resection or Transplant in Early Hepatocellular Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 519-26.

32. Belghiti J, Kianmanesh R: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 42-9.
33. Liu C, MS, FRCS, Fan ST, MS, MD, FRCS, Lo CM, MS, FRACS, FRCS, Ng IO, MD, FRCPATH, Poon RT, MS, FRCS, Wong J, PhD, FRACS, FRCS: Hepatic Resection for Bilobar Hepatocellular Carcinoma: Is It Justified? . *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2003; 138: 100-4.
34. Chi-Leung Liu M, FRCS;, Sheung-Tat Fan M, MD, FRCS;, Chung-Mau Lo M, FRACS, FRCS;, Irene Oi-Lin Ng M, FRCPATH;, Ronnie Tung-Ping Poon M, FRCS;, John Wong P, FRACS, FRCS: Hepatic Resection for Bilobar Hepatocellular Carcinoma: Is It Justified? *Arch Surg* 2003: 100-4.
35. Birth M., P. H: Klassifikation und Technik der Leberresektion. In: Birth M., Ittel T. H., L. PP, (eds.): *Hepatobiliäre Pankreastumoren*. Berlin Heidelberg: Springer 2010; p. 157-67.
36. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al.: Prognostic Impact of Anatomic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery* 2005; 242: 252-9.
37. Thompson Hilary H. FRCS, Tompkins Ronald K. MD, Longmire William P. J, M.D.: Major Hepatic Resection. *Anal of surgery* 1983; 197.
38. Baum P, Diers J, Lichthardt S, et al.: Mortality and Complications Following Visceral Surgery: A Nationwide Analysis Based on the Diagnostic Categories Used in German Hospital Invoicing Data. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 739-46.
39. Filmann N, Walter D, Schadde E, et al.: Mortality after liver surgery in Germany. *Br J Surg* 2019; 106: 1523-9.
40. Farges O, Goutte N, Bendersky N, Falissard B: Incidence and risks of liver resection: an all-inclusive French nationwide study. *Ann Surg* 2012; 256: 697-704; discussion - 5.
41. Gilg S, Sparrelid E, Isaksson B, Lundell L, Nowak G, Strömberg C: Mortality-related risk factors and long-term survival after 4460 liver resections in Sweden-a population-based study. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 105-13.

42. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN: Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Br J Surg* 2011; 98: 1188-200.
43. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al.: Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011; 149: 713-24.
44. Yang T, Zhang J, Lu JH, Yang GS, Wu MC, Yu WF: Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. *World J Surg* 2011; 35: 2073-82.
45. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, et al.: Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008; 28: 767-80.
46. Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al.: The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005; 242: 824-8, discussion 8-9.
47. Schreckenbach T, Liese J, Bechstein WO, Moench C: Posthepatectomy liver failure. *Dig Surg* 2012; 29: 79-85.
48. Skrzypczyk C, Truant S, Duhamel A, et al.: Relevance of the ISGLS definition of posthepatectomy liver failure in early prediction of poor outcome after liver resection: study on 680 hepatectomies. *Ann Surg* 2014; 260: 865-70; discussion 70.
49. Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J: The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl* 2003; 9: S18-25.
50. Alizai PH, Haelsig A, Bruners P, et al.: Impact of liver volume and liver function on posthepatectomy liver failure after portal vein embolization- A multivariable cohort analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2018; 25: 6-11.
51. Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, et al.: Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology* 1993; 18: 79-85.

52. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al.: Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 325-30.
53. Clavien PA, Emond J, Vauthey JN, Belghiti J, Chari RS, Strasberg SM: Protection of the liver during hepatic surgery. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 313-27.
54. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V: Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 181-200.
55. Palavecino M, Chun YS, Madoff DC, et al.: Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: Perioperative outcome and survival. *Surgery* 2009; 145: 399-405.
56. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, et al.: Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Ann Surg* 2013; 257: 27-36.
57. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M: Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 16-22.
58. Chapelle T, Op De Beeck B, Huyghe I, et al.: Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB (Oxford)* 2016; 18: 494-503.
59. Schneider PD: Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 355-73.
60. Durand F, Valla D: Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S100-7.
61. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC: Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006; 243: 373-9.
62. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, et al.: Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 854-62; discussion 62-4.

63. Chin KM, Koh YX, Syn N, et al.: Early Prediction of Post-hepatectomy Liver Failure in Patients Undergoing Major Hepatectomy Using a PHLF Prognostic Nomogram. *World J Surg* 2020; 44: 4197-206.
64. Brockmoller J, Roots I: Assessment of liver metabolic function. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 216-48.
65. Erdogan D, Heijnen BH, Bennink RJ, et al.: Preoperative assessment of liver function: a comparison of ^{99m}Tc-Mebrofenin scintigraphy with indocyanine green clearance test. *Liver Int* 2004; 24: 117-23.
66. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J: Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *The British journal of surgery* 1997; 84: 1255-9.
67. Wakabayashi H, Ishimura K, Izuishi K, Karasawa Y, Maeta H: Evaluation of liver function for hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the liver with damaged parenchyma. *The Journal of surgical research* 2004; 116: 248-52.
68. Yuan Y, Li G, Li J: [Preoperative evaluation of hepatic functional reserve for patients with primary liver carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1995; 17: 377-80.
69. Wang YY, Zhao XH, Ma L, et al.: Comparison of the ability of Child-Pugh score, MELD score, and ICG-R15 to assess preoperative hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of surgical oncology* 2018; 118: 440-5.
70. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P: The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 139-46.
71. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, et al.: Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg* 2009; 250: 119-25.
72. Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, et al.: Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 1297-304.

73. Jara M, Reese T, Malinowski M, et al.: Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 651-8.
74. Stockmann M, Vondran FWR, Fahrner R, et al.: Randomized clinical trial comparing liver resection with and without perioperative assessment of liver function. *BJS Open* 2018; 2: 301-9.
75. Blüthner E, Jara M, Shrestha R, et al.: The predictive value of future liver remnant function after liver resection for HCC in noncirrhotic and cirrhotic patients. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 912-22.
76. Morris-Stiff G, Gomez D, Prasad R: Quantitative assessment of hepatic function and its relevance to the liver surgeon. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 374-85.
77. Jara M, Bednarsch J, Malinowski M, Pratschke J, Stockmann M: Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on liver function--an analysis of impact and functional recovery using the LiMAx test. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401: 33-41.
78. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, et al.: How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int* 2010; 23: 1023-32.
79. Jara M, Malinowski M, Luttgert K, Schott E, Neuhaus P, Stockmann M: Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: a prospective study with the LiMAx test. *Transpl Int* 2015; 28: 52-8.
80. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, et al.: Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16: 172-80.
81. Malinowski M, Jara M, Luttgert K, et al.: Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAx test. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2983-91.
82. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al.: Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol* 2015; 1: 778-84.

83. Lubner MG, Pickhardt PJ: Multidetector Computed Tomography for Retrospective, Noninvasive Staging of Liver Fibrosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 569-84.
84. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ: Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11567-83.
85. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A: Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery* 2004; 240: 205-13.
86. Giannini EG, Testa R, Savarino V: Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Cmaj* 2005; 172: 367-79.
87. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al.: Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21: 656-66.
88. Xue TC, Ge NL, Xu X, Le F, Zhang BH, Wang YH: High platelet counts increase metastatic risk in huge hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Hepatol Res* 2016; 46: 1028-36.
89. Lee CH, Lin YJ, Lin CC, et al.: Pretreatment platelet count early predicts extrahepatic metastasis of human hepatoma. *Liver Int* 2015; 35: 2327-36.
90. Sherman M, Peltekian KM, Lee C: Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995; 22: 432-8.
91. Collier J, Sherman M: Screening for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-8.
92. Trevisani F, D'Intino P, Morselli-Labate A, et al.: Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *Journal of Hepatology* 2001; 34: 570-5.
93. Gopal P, Yopp AC, Waljee AK, et al.: Factors that affect accuracy of alpha-fetoprotein test in detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 870-7.

94. Liu C, Xiao GQ, Yan LN, et al.: Value of alpha-fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1811-9.
95. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
96. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al.: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
97. Yang JD, Kim WR, Park KW, et al.: Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 614-21.
98. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J: Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 61-74.
99. Lock JF, Taheri P, Bauer S, et al.: Interpretation of non-invasive breath tests using (13)C-labeled substrates--a preliminary report with (13)C-methacetin. *Eur J Med Res* 2009; 14: 547-50.
100. Jara M, Bednarsch J, Lock JF, et al.: [Enhancing safety in liver surgery using a new diagnostic tool for evaluation of actual liver function capacity - The LiMAx test]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 387-91.
101. Jara M, Bednarsch J, Valle E, et al.: Reliable assessment of liver function using LiMAx. *J Surg Res* 2015; 193: 184-9.
102. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM: Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111: 518-26.
103. Rahbari NN, Reissfelder C, Koch M, et al.: The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3640-9.
104. Wang YY, Zhong JH, Su ZY, et al.: Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2016; 103: 725-34.
105. Anger F, Klein I, Löb S, et al.: Preoperative Liver Function Guiding HCC Resection in Normal and Cirrhotic Liver. *Visceral Medicine* 2020: 1-7.

106. Herold G, Mitarbeiter: Innere Medizin. 1st ed. Köln: Herold; 2014.
107. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F: Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-50.
108. Scheiner B, Kirstein M, Popp S, et al.: Association of Platelet Count and Mean Platelet Volume with Overall Survival in Patients with Cirrhosis and Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2019; 8: 203-17.
109. Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A: Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 144-50.
110. Kumari S, Semira C, Lee M, et al.: Resection of colorectal cancer liver metastases in older patients. *ANZ J Surg* 2020; 90: 796-801.
111. Keiner R, Ardelt M, Settmacher U: [Laparoscopic liver resection in older patients]. *Chirurg* 2019; 90: 760.
112. Nardo B, Serafini S, Ruggiero M, et al.: Liver resection for metastases from colorectal cancer in very elderly patients: New surgical horizons. *Int J Surg* 2016; 33 Suppl 1: S135-41.
113. Zhang EL, Liang BY, Chen XP, Huang ZY: Severity of liver cirrhosis: a key role in the selection of surgical modality for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 148.
114. Shehta A, Farouk A, Fouad A, et al.: Post-hepatectomy liver failure after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a single center experience. *Langenbecks Arch Surg* 2020.
115. Gilg S, Sandstrom P, Rizell M, et al.: The impact of post-hepatectomy liver failure on mortality: a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1335-9.
116. Shubert CR, Habermann EB, Bergquist JR, et al.: A NSQIP Review of Major Morbidity and Mortality of Synchronous Liver Resection for Colorectal Metastasis Stratified by Extent of Liver Resection and Type of Colorectal Resection. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1982-94.

117. Giannini EG, Fasoli A, Borro P, et al.: ¹³C-galactose breath test and ¹³C-aminopyrine breath test for the study of liver function in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 279-85.
118. Schwarz C, Plass I, Fitschek F, et al.: The value of indocyanine green clearance assessment to predict postoperative liver dysfunction in patients undergoing liver resection. *Sci Rep* 2019; 9: 8421.
119. Kokudo T, Hasegawa K, Amikura K, et al.: Assessment of Preoperative Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma - The Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) Grade. *PLoS One* 2016; 11: e0159530.
120. Russolillo N, Forchino F, Conci S, et al.: Validation of the albumin-indocyanine green evaluation model in patients with resected hepatocellular carcinoma and comparison with the albumin-bilirubin score. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26: 51-7.
121. Mai RY, Ye JZ, Long ZR, et al.: Preoperative aspartate aminotransferase-to-platelet-ratio index as a predictor of posthepatectomy liver failure for resectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 1401-14.
122. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, et al.: Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 369-78.
123. Nishio T, Taura K, Koyama Y, et al.: Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2016; 159: 399-408.
124. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, et al.: Hepatocellular carcinoma: surgical perspectives beyond the barcelona clinic liver cancer recommendations. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7525-33.
125. Zhong JH, Xiang BD, Gong WF, et al.: Comparison of long-term survival of patients with BCLC stage B hepatocellular carcinoma after liver resection or transarterial chemoembolization. *PLoS One* 2013; 8: e68193.
126. Liu W, Wang K, Bao Q, Sun Y, Xing BC: Hepatic resection provided long-term survival for patients with intermediate and advanced-stage resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 62.

127. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al.: Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-22.
128. Golse N, Bucur PO, Adam R, Castaing D, Sa Cunha A, Vibert E: New paradigms in post-hepatectomy liver failure. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 593-605.
129. Hashimoto DA, Bababekov YJ, Mehtsun WT, et al.: Is Annual Volume Enough? The Role of Experience and Specialization on Inpatient Mortality After Hepatectomy. *Ann Surg* 2017; 266: 603-9.
130. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al.: Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 348-59.
131. Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, Sakurai T, Kitano M, Nishida N: Subclassification of BCLC B Stage Hepatocellular Carcinoma and Treatment Strategies: Proposal of Modified Bolondi's Subclassification (Kinki Criteria). *Dig Dis* 2015; 33: 751-8.
132. Arizumi T, Ueshima K, Iwanishi M, et al.: Validation of Kinki Criteria, a Modified Substaging System, in Patients with Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis* 2016; 34: 671-8.
133. Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, Lang SA: Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2725-35.
134. Jara M, Dziodzio T, Malinowski M, et al.: Prospective Assessment of Liver Function by an Enzymatic Liver Function Test to Estimate Short-Term Survival in Patients with Liver Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 576-84.
135. Wittauer EM, Oldhafer F, Augstein E, et al.: Porcine model for the study of liver regeneration enhanced by non-invasive ¹³C-methacetin breath test (LiMAX test) and permanent portal venous access. *PLoS One* 2019; 14: e0217488.
136. Wabitsch S, Benzing C, Krenzien F, et al.: Human Stem Cells Promote Liver Regeneration After Partial Hepatectomy in BALB/C Nude Mice. *J Surg Res* 2019; 239: 191-200.

137. Takahashi K, Liang C, Oda T, Ohkohchi N: Platelet and liver regeneration after liver surgery. *Surg Today* 2020; 50: 974-83.
138. Rubin TM, Heyne K, Luchterhand A, et al.: Kinetic validation of the LiMAx test during 10 000 intravenous (13)C-methacetin breath tests. *Journal of breath research* 2017; 12: 016005.
139. Reichert MC, Massmann A, Schulz A, et al.: Volume-Function Analysis (LiMAx Test) in Patients with HCC and Cirrhosis Undergoing TACE-A Feasibility Study. *Dig Dis Sci* 2020.
140. Blüthner E, Bednarsch J, Malinowski M, et al.: Dynamic liver function is an independent predictor of recurrence-free survival after curative liver resection for HCC - A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2019; 71: 56-65.
141. Lock JF, Reinhold T, Malinowski M, Pratschke J, Neuhaus P, Stockmann M: The costs of postoperative liver failure and the economic impact of liver function capacity after extended liver resection--a single-center experience. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 1047-56.

8. ANHANG

8.1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
Abb.	Abbildung
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALBI	Albumin-Bilirubin
ALICE	Albumin-Indocyanin Green Evaluation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	Aspartate to Platelet Ratio Index
AR	Anatomische Resektion
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
AZ	Allgemeinzustand
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
BW	body weight
Bzw.	Beziehungsweise
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
Cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
CPS	Child-Pugh Score

CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P
D	Langzeitschäden
D.	Ductus
d.h.	Das heißt
DFS	Disease free survival
dl	Deziliter
DANN	Desoxyribonukleinsäure
DOB	Delta over Baseline
EASL	European Association 78ft he78 Study 78ft he Liver
ECOG PST	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Et al.	Und andere
FFP	Fresh Frozen Plasma
Fibroscan	Transiente Elastographie
FLIP	Fluorescence Loss in Photobleaching
FLRV%	Future liver remnant volume
G	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H	Stunde
HBS	Hepatobiliäre Szintigraphie
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Carcinom
HCV	Hepatitis C Virus

Hep.	Hepatisch
IBM	International Business Machines
ICG	Indocyanin green
ICG-R15	Indocyanin green retention test (after 15min)
Inc.	Incorporated
INR	International Normalized Ratio
ISGLS	International Society Group of Liver Surgery
JÜL	Jahresüberleben
Kg	Kilogramm
KR	Komplikationsrate
L	Liter
LiMAx-Test	Liver Maximum capacity Test
Log	Logarithmus
LOI	Length of ICU stay
LOS	Length of hospital stay
LSM	Liver stiffness measurement
LTX	Lebertransplantation
LZ	Leberzirrhose
M	molare Masse
m ²	Quadratmeter
MAPK	Mitogen activated protein kinase
Med.ÜL	Medianes Überleben
MELD	Model of End Stage Liver Disease
Mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR	Mortalitätsrate

MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease
NAR	Atypische Resektion
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NL	Normales Leberparenchym, bzw. ohne nachgewiesene Leberzirrhose
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
OP	Operation
OS	Overall survival
P	geschätzte CO ₂ -Produktionsrate (300ml/h x Körperoberfläche in m ²)
P	Signifikanzwert
PDGFR	Platelet derived growth factor
PeakBil	Peak Bilirubin
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PHLF	Posthepatectomy liver failure
Postop.	Postoperativ
PVE	Portalvenenembolisation
Raf	Rapidly accelerated fibrosarcoma oder rat fibrosarcoma
Ras	Rat sarcoma
RFA	Radiofrequenzablation
ROC	Receiver Operating Characteristic
R _{PDB}	Pee Dee Belemnite-Standard des natürlichen ¹³ CO ₂ / ¹² CO ₂ -Verhältnisses
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
Tbl.	Tabelle
techn.	Technisch
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

TLC	Total liver capacity
TNM	Tumor, Node, Metastasis
UICC	Union internationale contre le cancer
UNOS	United Network for Organ Sharing
USA	United States of America
V.	Vena
v.a.	Vor allem
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel
γ GT	Gamma-Glutamyltransferase
X^2	Chi-Quadrat
μ g	Mikrogramm
μ l	Mikroliter
^{99m}Tc	Technetium 99m

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Testprinzipien des LiMAx-Tests.....	25
Abbildung 2: Echtzeitanalyse der Leberfunktionskapazität anhand von LiMAx-Werten ..	27
Abbildung 3: HCC-Gruppeneinteilung: LZ-Gruppe vs. NL-Gruppe	32
Abbildung 4: HCC-Ätiologie (LZ-Gruppe vs. NL-Gruppe)	34
Abbildung 5: Verteilung des Child-Pugh Scores in der LZ-Gruppe	35
Abbildung 6: ROC-Analyse der Risikofaktoren zur Vorhersage einer funktionellen Irresektabilität.....	41

8.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: : BCLC-Klassifikation (7, 10-14).....	3
Tabelle 2: Therapieoptionen des HCC (1, 10, 23, 24).....	6
Tabelle 3: anatomische vs. atypische Resektion (35, 36).....	9
Tabelle 4: Child-Pugh Kriterien (95).....	23
Tabelle 5: postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo (85).....	29
Tabelle 6: „Posthepatectomy liver failure“ PHLF nach Rahbari (43).....	30
Tabelle 7: Allgemeine Patientencharakteristika	33
Tabelle 8: Patientencharakteristika: BCLC-Klassifikation	34
Tabelle 9: Patientencharakteristika: unifokale und multifokale Läsionen	35
Tabelle 10: Patientencharakteristika: Resektion (LZ-Gruppe vs. NL-Gruppe).....	36
Tabelle 11: Patientencharakteristika (reseziert vs. nicht-reseziert).....	37
Tabelle 12: Anzahl und Größe der Herde (reseziert vs. nicht-reseziert).....	38
Tabelle 13: BCLC-Klassifikation (reseziert vs. nicht-reseziert).....	38
Tabelle 14: Resektionsgruppe: Vergleich LZ vs. NL-Gruppe	39
Tabelle 15: Gründe für die Entscheidung gegen eine Resektion.....	40
Tabelle 16: postoperative Komplikationen und Liegedauer.....	42
Tabelle 17: Vergleich der postoperativen Komplikationsrate, PHLF und Mortalitätsrate einzelner Studien	52

9. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. Johan Lock für die Themenvergabe dieser Arbeit und die Betreuung während meiner Dissertation bedanken. Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Katrin Bischof für die Unterstützung bei der Erhebung der Studiendaten danken.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern und an Thomas und Aline für ihre stete Geduld und die moralische Unterstützung während meines Studiums und der Vollendung meiner Dissertation.

10. EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

Anger F, Klein I, Löb S, Wiegering A, Singh G, Sperl D, et al. Preoperative Liver Function Guiding HCC Resection in Normal and Cirrhotic Liver. *Visceral Medicine*. 2020:1-7.