

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

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. C.-T. Germer

**Einfluss der minimalen Distanz zwischen Tumor und Resektatrand auf
die Prognose kurativ resezierter Patienten mit hepatocellulärem Carcinom**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anna Maria Döring

aus Braunschweig

Würzburg, November 2021



Referent/Referentin: Univ.-Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel

Korreferent/Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Kunzmann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2022

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 <i>Epidemiologie und Ätiologie des hepatocellulären Carcinoms</i>	1
1.2 <i>Pathogenese</i>	3
1.2.1 <i>Leberzirrhose</i>	3
1.2.2 <i>Hepatocelluläres Carcinom</i>	4
1.3 <i>Diagnose</i>	6
1.4 <i>Staging und Therapiealgorithmus</i>	8
1.5 <i>Kurative Therapieoptionen</i>	11
1.5.1 <i>Leberresektion</i>	11
1.5.2 <i>Lebertransplantation</i>	16
1.5.3 <i>Lokale Tumorablation</i>	17
1.6 <i>Ziele der Arbeit.....</i>	18
2. Material und Methoden	19
2.1 <i>Patientenpopulation und Studienzeitraum</i>	19
2.1.1 <i>Datenquellen.....</i>	20
2.2 <i>Die untersuchten Parameter</i>	20
2.2.1 <i>Allgemeine Parameter</i>	20
2.2.2 <i>Tumorstadium.....</i>	21
2.2.3 <i>Postoperative Morbidität und Mortalität.....</i>	23
2.2.4 <i>Hauptgruppenanalyse.....</i>	25
2.2.5 <i>Subgruppenanalyse.....</i>	27
2.3 <i>Therapie.....</i>	27
2.4 <i>Nachsorge.....</i>	28
2.5 <i>Statistische Analyse</i>	29
3. Ergebnisse	30
3.1 <i>Patientencharakteristika</i>	31
3.2 <i>Art der Resektion</i>	33
3.2.1 <i>Sekundäre Resektion</i>	33
3.3 <i>Tumorcharakteristika</i>	34
3.4 <i>Postoperative Morbidität und Mortalität.....</i>	39
3.5 <i>Rezidivfreies Überleben (Disease free survival, DFS).....</i>	42
3.6 <i>Gesamtüberleben (Overall survival, OS).....</i>	46
3.7 <i>Resektionsabstand und AFP</i>	49
3.8 <i>Abhängige und unabhängige Risikofaktoren für das rezidivfreie (DFS) und Gesamtüberleben (OS).....</i>	53
3.8.1 <i>Univariate Analyse</i>	53
3.8.2 <i>Multivariate Analyse</i>	58
4. Diskussion.....	59

4.1	<i>Der Resektionsabstand hat keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben.....</i>	59
4.2	<i>AFP kann als prädiktiver Faktor für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben genutzt werden ...</i>	65
4.3	<i>Limitationen der Arbeit und klinischer Ausblick</i>	69
5.	Zusammenfassung.....	73
6.	Literaturverzeichnis	74
Appendix.....		81
I.	<i>Abkürzungsverzeichnis.....</i>	81
II.	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	82
III.	<i>Tabellenverzeichnis.....</i>	84
IV.	<i>Danksagung</i>	86
V.	<i>Lebenslauf.....</i>	87

1. Einleitung

Das hepatocelluläre Carcinom (HCC) ist der häufigste maligne lebereigene Tumor und die sechst häufigste Tumorerkrankung, zugleich aber die dritt häufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen weltweit [1, 2].

Der Großteil der Patienten (bis zu 70%, [3]) wird in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Zudem liegt bei der Mehrheit der Patienten (> 80%) eine Leberzirrhose als prädisponierende Grunderkrankung vor. Daher sind nur ca. 5-10% aller Patienten mit einem HCC, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, einer potentiell kurativen operativen Resektion zugänglich [2, 4].

Für Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium gibt es nur begrenzte Therapiemöglichkeiten. Bisher gibt es keine wirksame konventionelle systemische Chemotherapie wie bei anderen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Einzig eine Therapie mit den Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib und Lenvatinib zeigt eine moderate Lebenszeitverlängerung von zwei bis drei Monaten im Vergleich zur Placebo-Einnahme [3, 5].

Nach einer Leberresektion in kurativer Absicht kommt es häufig zu einem Rezidiv (50-70% innerhalb von fünf Jahren) [6]. Die Gründe für die hohen Rezidivraten sind u.a. Mikrometastasen und frühe Gefäßinvasion (meist innerhalb der ersten zwei Jahre nach Resektion, sog. Frührezidive), aber auch der tumorfreie Abstand vom Tumor zum Absetzungsrand wird als potentieller Einflussfaktor diskutiert. Zudem entstehen neue (*de novo*) HCC-Herde in der verbliebenen Leber, da die prädisponierende Lebererkrankung weiter fortbesteht (häufig mehr als zwei Jahre nach der Resektion, sog. Spätrezidive) [7-9]. Bisher gibt es keine einheitliche Empfehlung für einen nach Möglichkeit einzuhaltenden Sicherheitsabstand zum Resektatrand.

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des hepatocellulären Carcinoms

Das HCC tritt deutlich häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Im Jahr 2019 wurde die weltweite Inzidenz des HCC in Männern mit 13,9 pro 100.000 erfasst und bei Frauen weltweit mit lediglich 4,9 pro 100.000 [10]. In den

Industrienationen hat die Erkrankung einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [11]. In Ländern mit einer hohen Prävalenz an Hepatitis B-Infektionen, z.B. Asien oder viele Länder Afrikas, tritt das HCC dagegen bereits ab dem 30. Lebensjahr auf [1].

Die Inzidenz des HCCs ist in Asien und Afrika wesentlich höher als in den westlichen Nationen. Allerdings ist in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Inzidenz in den westlichen Ländern zu verzeichnen und auch weiter zu erwarten [11]. Die geografischen Unterschiede in der Inzidenz sind im Wesentlichen auf die verschiedenen ätiologischen Risikofaktoren des HCCs zurückzuführen. Die größten Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC sind eine Infektion mit dem Hepatitis B (HBV) und Hepatitis C Virus (HCV), sowie das Vorliegen einer Leberzirrhose z.B. ausgelöst durch chronischen Alkoholkonsum [1, 12].

Zudem ließ sich in Afrika und Südasien als weiterer Risikofaktor die nahrungsmittelbedingte Aufnahme fungaler Aflatoxine identifizieren. Die Aflatoxine werden von Aspergillen gebildet, finden sich z.B. in Nüssen oder Getreide und gelten als kanzerogen in der Leber [3, 13].

Die häufigsten Ursachen einer chronischen Lebererkrankung in den USA sind die Nichtalkoholische Fettleberkrankheit (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) und die entzündliche, fortgeschrittene Form der NAFLD, die Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH). Die steigende Inzidenz der Fettlebererkrankung ist auf die westliche Lebensweise und eine Koinzidenz im Rahmen des metabolischen Syndroms zurückzuführen. Die nicht alkoholischen Fettlebererkrankungen können ebenfalls zur Entwicklung eines HCCs führen [8, 12]. Dabei ist anzumerken, dass bei den meisten Patienten mit einem NAFLD-/NASH-assoziierten HCC histologisch keine Leberfibrose oder -zirrhose nachweisbar ist [8, 14]. Auch Nikotinabusus konnte als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs identifiziert werden [1].

1.2 Pathogenese

Die Entwicklung des hepatozellulären Carcinoms ist ein mehrstufiger Prozess. In der Regel entsteht das HCC auf dem Boden einer chronischen Leberschädigung, meistens im Rahmen einer Leberzirrhose (bis zu 90%) [4, 15].

1.2.1 Leberzirrhose

Vor allem chronische Virushepatitiden B und C, sowie die alkoholbedingte und nicht-alkoholbedingte Fettleber können zu einer Leberzirrhose führen, aber auch seltenere Erkrankungen wie z.B. die Hämochromatose [11].

Die Leberzirrhose entsteht durch den fortgeschrittenen Verlust der Hepatozyten und den dadurch bedingten fibrotischen Umbau des Leberparenchyms. Dadurch geht die typische Organarchitektur der Leber mit ihrer speziellen Gefäßarchitektur verloren [15]. So kommt es einerseits zu einem Verlust der Synthese- und Stoffwechselfunktion der Leber, auf der anderen Seite führt das zunehmende Bindegewebe mit Verlust der typischen Gefäßarchitektur zu einer Steigerung des portalvenösen Drucks. Als Folge der portalen Hypertension entwickeln die Patienten eine Splenomegalie mit konsekutiver Thrombozytopenie. Es bilden sich portokavale Umgehungskreisläufe entlang der Venengeflechte des Ösophagus, Rektums, der Nabelvenen und des Retroperitoneums aus. Mit einer Rekanalisierung der Vena umbilicalis im Ligamentum teres hepatis, kann im fortgeschrittenen Stadium das klinisch eindrückliche Caput medusae als Erweiterungen der subkutanen periumbilikalen Venen auftreten. Mit steigendem physikalischen, aber sinkenden onkotischen Druck aufgrund einer reduzierten Albuminsynthese, steigt die Wahrscheinlichkeit einer Transsudation von Flüssigkeit und damit der Ausbildung von Aszites. Im Rahmen der verminderten Stoffwechselfunktion kommt es zu einem verminderten Abbau von z.B. Ammoniak und Laktat, dies kann zur hepatischen Enzephalopathie, sowie Laktatazidose führen. Die verminderte Synthesefunktion der Leber führt durch fehlende Blutgerinnungsfaktoren zur verstärkten Blutungsneigung [16].

In der klinischen Praxis wird die Leberzirrhose anhand der Child-Pugh-Klassifikation in verschiedene Schweregrade unterteilt. Dabei wird jedem

Schweregrad die Wahrscheinlichkeit des 1-Jahres Überlebens zugeteilt [17, 18], siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation

Child-Pugh-Klassifikation			
Punkte	1	2	3
Albuminkonzentration im Serum in g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubinkonzentration im Serum in mg/dl	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Quick-Wert in %	>70	40-70	<40
Aszites (sonographisch)	kein	mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I-II	>Grad II
Stadium	Punkte	1-Jahres-Überlebensrate	
A	5-6	ca. 100%	
B	7-9	ca. 80%	
C	10-15	ca. 45%	

Der Child-Pugh Score kann auch genutzt werden, um das Mortalitätsrisiko chirurgischer Eingriffe bei Patienten mit einer Leberzirrhose abzuschätzen. Nach abdominalchirurgischer Operation haben Patienten mit einer Leberzirrhose Child A eine Mortalitätsrate von ca. 10%, Child B Patienten 30% und Patienten mit einer schweren Leberzirrhose Child C eine Mortalitätsrate von 70-80% [19, 20]. Der Begriff der dekompensierten Leberzirrhose bezeichnet die situative Verschlechterung der Leberfunktion auf dem Boden einer Leberzirrhose, klinisch apparent durch das Auftreten oder die Exazerbation von z.B. Aszites, Ikterus oder hepatischer Enzephalopathie [16].

1.2.2 Hepatocelluläres Carcinom

Die Hepatocarcinogenese ist ein komplexer Prozess, der zur Dedifferenzierung der Hepatozyten führt und bis zum heutigen Tag noch nicht vollständig erforscht ist. Genmutationen führen unter anderem zur Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p53 oder zur Überexpression von β -catenin. Dadurch entgehen die Hepatozyten der Apoptose und es kommt zur unkontrollierten Proliferation [21].

Es wird ein mehrstufiger Prozess von der „de-novo“ Hepatokarzinogenese unterschieden. Bei der mehrstufigen Entstehung des HCC sind verschiedene Vorläuferläsionen des HCC beschrieben. Initial bilden sich in der vorgeschädigten Leber dysplastische Foci, sehr kleine (<0,1cm) Knoten, die auch als low-grade Dysplasie bezeichnet werden. Daraus entwickeln sich größere, dysplastische Knoten (0,1cm bis maximal 2cm) als Vorläufer des HCC (high-grade Dysplasien). Die nächste Entwicklungsstufe wird als frühes („early“) HCC bezeichnet, welches kleiner 2cm groß und gut differenziert ist. Es weist häufig keine Angioinvasivität und nur eine geringe Proliferationsrate auf. Am Ende des Prozesses steht das vollentwickelte, gering differenzierte HCC (siehe auch Abbildung 1). De-novo HCCs entwickeln sich ohne die umschriebenen histologischen Vorstufen [4, 21, 22].

Eine seltene Sonderform des HCC ist das fibrolamelläre Carcinom, das meist bei jungen Patienten auftritt und nicht auf dem Boden einer Leberzirrhose oder Hepatitis entsteht. Es zeichnet sich durch einen hohen Anteil an kollagenem Bindegewebe aus [23].

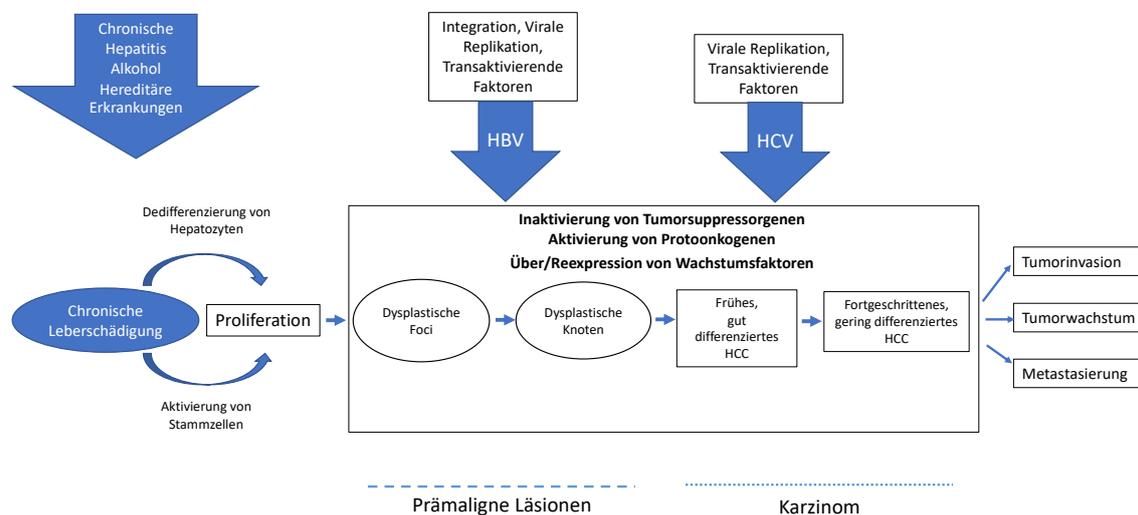


Abbildung 1: Karzinogenese des HCC, Eigene Darstellung adaptiert nach Kern et al. [4]; HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus

Ein Großteil der HCCs (ca. 70%) sezernieren das alpha-Fetoprotein (AFP) [24]. Dies ist ein Glykoprotein, welches natürlicherweise von embryonalem Dottersack- und Lebergewebe sezerniert wird [25]. Physiologisch hat das AFP

die Funktion eines fetalen Transportproteins, das insbesondere Kupfer, Nickel, Fettsäuren und Bilirubin im fetalen Blutplasma transportiert [26].

Die Bestimmung des AFP hat, in Verbindung mit bildgebenden Verfahren, einen hohen Stellenwert in der Früherkennung und Diagnostik des HCC [27]. Andere Gründe für eine Erhöhung der Serumkonzentration sind z.B. eine Schwangerschaft oder Leberzirrhose. Serumwerte des AFP von über 20µg/l sind verdächtig für ein HCC [11, 28]. Zudem werden erhöhte AFP-Werte auch bei chronischer Hepatitis B und C mit fortgeschrittener Leberfibrose und -zirrhose nachgewiesen. Dabei werden die erhöhten AFP-Werte als Ausdruck des Verlusts der typischen Leberzellarchitektur, sowie der veränderten Hepatozyten-Interaktion gewertet. Zudem korrelieren erhöhte AFP-Werte auch mit erhöhten laborchemischen Zytolysemarkern, wie den Lebertransaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) [29-32].

Peng et al. konnten in ihrer Studie mit 781 Patienten zu kurativer Leberresektion bei solitären HCCs zeigen, dass ein hoher AFP-Wert bei HCC-Patienten mit einem signifikant schlechterem 10-Jahres Überleben einhergeht. In ihren Daten zeigte sich zudem, dass hohe AFP-Werte häufiger bei großen HCC-Tumoren (>5cm), vaskulärer Invasion und frühen Tumorrezidiven vorzufinden waren. Daher wird das AFP auch als prognostischer Marker verwendet [25].

Trotz eines langsamen Tumorwachstums ist die Prognose des HCC, aufgrund fehlender Symptome im Anfangsstadium und früher hämatogener Metastasierung, sehr schlecht [15].

1.3 Diagnose

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen das systematische Screening von Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil für die Entwicklung eines HCC. Dazu gehören Patienten mit einer chronischen Hepatitis B, einer Leberzirrhose oder einer Fettleberhepatitis [8, 23].

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zum HCC, eignet sich dafür die Abdomensonographie, da sie effektiv, nicht invasiv und kostengünstig ist. Ein sonographisches Screening sollte alle sechs Monate erfolgen und kann durch die Bestimmung des AFP im Serum ergänzt werden [23].

Im Falle einer auffälligen Abdomensonographie oder eines erhöhten AFP-Werts ist als nächster diagnostischer Schritt ein kontrastmittelunterstütztes bildgebendes Verfahren indiziert [8]. Dies sollte ein mehrphasiges kontrastverstärktes Schnittbildverfahren sein, in denen HCC-spezifische Phänomene, wie z.B. die arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels („Washout“) und relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym sichtbar werden [23]. Dafür wurden 2018 vom American College of Radiology (ACR) neue Bildgebungskriterien zur Diagnose des HCC entwickelt, die sogenannten CT/MRI LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System). Diese Kriterien sollen helfen unklare Leberläsionen bei Patienten mit einem Risikoprofil für HCC besser einzuordnen. Dabei gibt es fünf Kategorien von LR (LI-RADS) -1 bis LR-5, wobei LR-1 als definitiv gutartig gilt und LR-5 definitiv als HCC. Eine Läsion wird als LR-5 gewertet, wenn folgende Kriterien zu treffen:

1. Größe der Läsion über 20mm
2. arterielle Hypervaskularisation
3. sowie mindestens ein weiteres Hauptkriterium (anreichernde Kapsel, „Washout“, Schwellenwachstum)

Wenn zwei oder mehr Hauptkriterien zu treffen, werden auch Läsionen mit einer Größe zwischen 10-19mm und einer arteriellen Hypervaskularisation bereits als LR-5 gewertet. Schwellenwachstum bezeichnet hierbei das Größenwachstum der Läsion von 50% oder mehr in einer Zeit von sechs Monaten oder kürzer.

Die LI-RADS wurden 2018 in die Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) aufgenommen [33].

Treffen die oben genannten HCC-spezifische Befunde in der Bildgebung zu und findet sich zudem ein deutlich erhöhter AFP-Wert, ist die Diagnose des HCC gestellt [28].

Eine histologische Sicherung ist empfehlenswert, wenn der unklare Leberherd in der Bildgebung kein charakteristisches Kontrastmittelverhalten zeigt und kleiner als 2cm ist, sowie wenn der unklare Leberherd in einer nicht zirrhotischen Leber auftritt [1]. Gemäß der europäischen Leitlinie (European Society for Medical Oncology, ESMO), sowie der deutschen S3-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF) werden die

Risiken einer Leberbiopsie, wie z.B. Blutung und Stichkanalmetastasen als sehr gering eingestuft. Zudem sei kein negativer Effekt auf das Gesamtüberleben zu erwarten [8, 23].

Zum Ausschluss einer extrahepatischen Metastasierung sollte eine Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen/Becken erfolgen [8].

Symptome wie Oberbauchbeschwerden, Gewichtsverlust, Ikterus und Inappetenz treten meist im fortgeschrittenen Stadium des HCC auf [28]. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen 50% der Patienten bereits ein multilokuläres Wachstum des HCCs auf, 25% haben eine tumorbedingte Pfortaderthrombose und in 10% infiltriert das Karzinom bereits die Lebervenen oder die Vena cava inferior [11].

1.4 Staging und Therapiealgorithmus

Um eine optimale Therapie des HCC zu erreichen, ist es wichtig ein genaues Staging des Tumors vorzunehmen. Dazu gehört die Bestimmung des Tumorausmaßes, die AFP-Serumkonzentration, die Evaluation der Leberfunktion, sowie das Erheben des Clinical Performance Status (PS) nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [8]. Dieser wurde 1982 entwickelt und dient zur Objektivierung und Messbarkeit des Allgemeinzustandes von Patienten mit einer Tumorerkrankung (siehe Tabelle 2) [34]. Die Leberfunktion wird in der Regel gemäß dem Child-Pugh-Score erhoben (siehe 1.2.1) [8].

Tabelle 2: ECOG Performance Status, adaptiert nach Chok et al. [35]

ECOG Performance Status	
Grade	ECOG Performance Status
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich
1	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig
2	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
3	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
4	Tod

Es existieren verschiedene Staging Systeme für das HCC, wie die Tumor (T) Lymphknoten (N) Metastasen (M) – Klassifikation (TNM), Okuda Klassifikation, CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) Klassifikation und Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) System. Die TNM-Klassifikation (siehe auch 2.2.2) beruht auf den histopathologischen Ergebnissen und berücksichtigt nicht die Leberfunktion, womit es für die Stratifizierung der primären Therapie ungeeignet ist. Die Okuda Klassifikation berücksichtigt keine tumorspezifischen Faktoren, wie z.B. solitäres/ multifokales Wachstum oder Gefäßinvasion, sondern lediglich das Ausmaß der befallenen Leber und die Leberfunktion. In der CLIP Klassifikation werden tumorspezifische Faktoren berücksichtigt, jedoch findet wie in der Okuda Klassifikation der Allgemeinzustand des Patienten keine Berücksichtigung [36].

In Europa gilt das BCLC System als vorherrschend. Dieses wurde auf dem Boden randomisierter, kontrollierter Kohortenstudien entwickelt. Das BCLC System verbindet Tumorgroße, Leberfunktion, Symptome und Allgemeinzustand mit einem Therapiealgorithmus [8].

Danach lassen sich fünf Stadien der Erkrankung differenzieren. Im sehr frühen (Stadium 0) und frühen Stadium (Stadium A) haben die Patienten lediglich einen HCC-Herd oder drei Herde kleiner als 3cm im Durchmesser mit fehlender Gefäßinvasion und Metastasierung, sowie eine gut erhaltene Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A). Diese Patienten sind für eine Leberresektion oder Lebertransplantation geeignet. Das Intermediäre Stadium B ist gekennzeichnet durch große, multilokuläre Herde, ebenfalls ohne Gefäßinvasion oder extrahepatische Metastasierung, sowie klinischer Symptommfreiheit. Bei gut erhaltener Leberfunktion sind diese Patienten Kandidaten für eine transarterielle Chemoembolisation (TACE). Zum Stadium C (fortgeschrittenes Stadium) zählen Patienten, die eine extrahepatische Metastasierung, eine Gefäßinvasion und/oder einen ECOG Status von 1 oder 2 aufweisen. Diesen Patienten wird eine Systemtherapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren empfohlen z.B. Sorafenib. Das terminale Stadium (Stadium D) kennzeichnet Patienten, die bereits eine eingeschränkte Leberfunktion aufweisen und/oder bereits durch die Erkrankung in ihrem Allgemeinzustand eingeschränkt sind (ECOG >2). Für diese Patienten

empfiehlt sich meist nur noch die Best Supportive Care [2] (siehe auch Abbildungen 2 und 3).

Darüber hinaus sollten alle Patienten Kasuistiken in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen werden, um die bestmögliche Therapieoption zu finden [23].

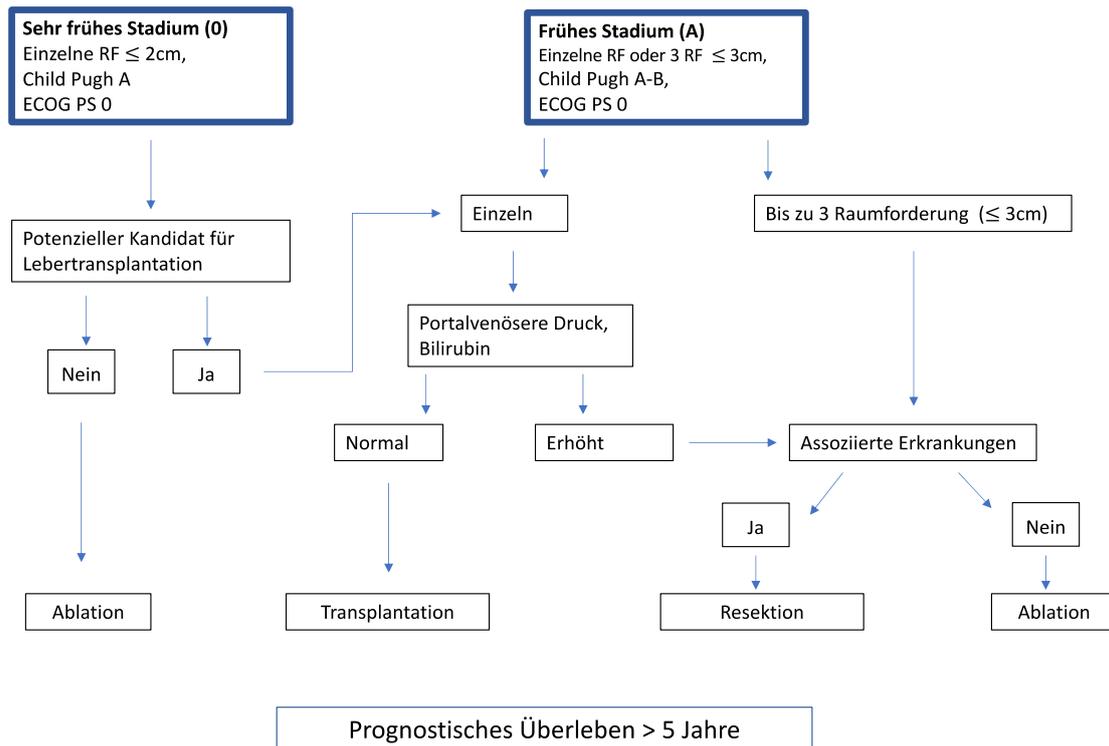


Abbildung 2: BCLC Klassifikation Stadium 0 und Stadium A, Eigene Darstellung adaptiert nach Forner et al. [37]

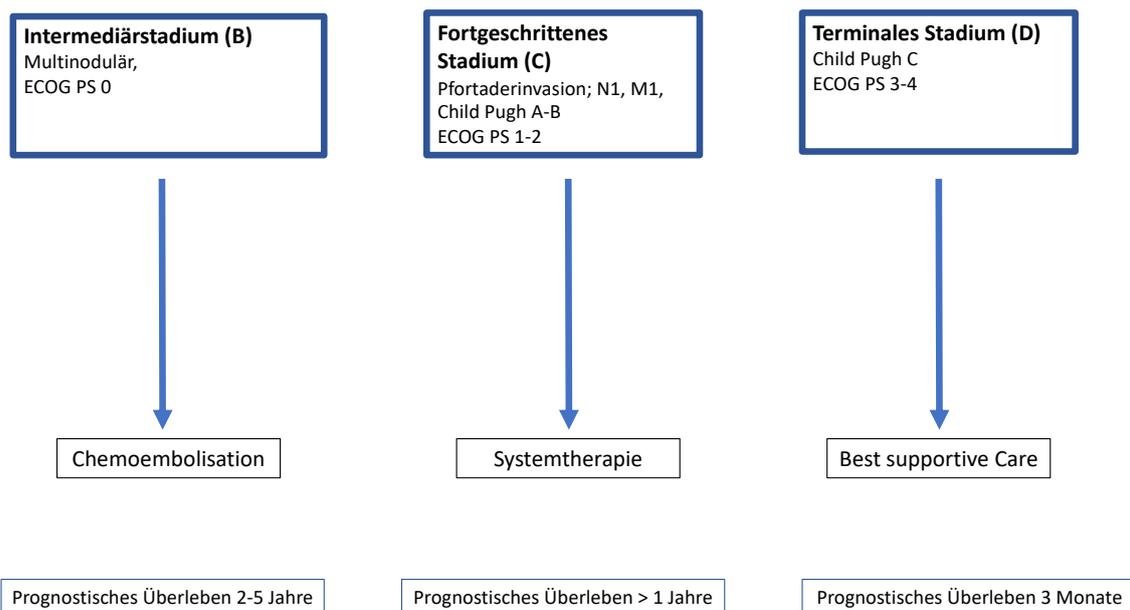


Abbildung 3: BCLC Klassifikation Stadium B, Stadium C und Stadium D, Eigene Darstellung adaptiert nach Forner et al. [37]

1.5 Kurative Therapieoptionen

Kurative Therapieansätze sind neben der Leberresektion und der Lebertransplantation auch lokale ablativ Verfahren, wie die Radiofrequenz Ablation (RFA), Transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Mikrowellen Ablation [8].

1.5.1 Leberresektion

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie des Hepatocellulären Carcinoms sollten alle HCC in einer nicht-zirrhotischen Leber, die resektabel sind, auch reseziert werden. Die Resektabilität sollte durch einen auf dem Gebiet der Hepatobiliären Chirurgie erfahrenen Chirurgen beurteilt werden [23]. Kriterien, die für eine Nicht-Resektabilität sprechen sind z.B. eine nicht ausreichende Leberfunktion (Syntheseleistung, Stoffwechselfunktion) nach Resektion oder der Befall aller drei Lebervenen [28]. Auch eine Gefäßinvasion durch das HCC ist eine Kontraindikation für die Resektion [2]. Die Tumorgröße alleine ist kein Ausschlusskriterium per se, entscheidend ist der Bezug des Tumors zu den Gefäßen [23].

Die Leberresektion lässt sich zunächst in eine anatomische und eine atypische Resektion unterteilen. Die anatomische Resektion umfasst dabei die komplette Resektion eines Lebersegments, die atypische Resektion bedeutet die Resektion unabhängig der Segmentgrenzen nach Couinaud [38]. Bei der atypischen Leberresektion wird dadurch mehr funktionales Lebergewebe belassen als bei der anatomischen Resektion [23].

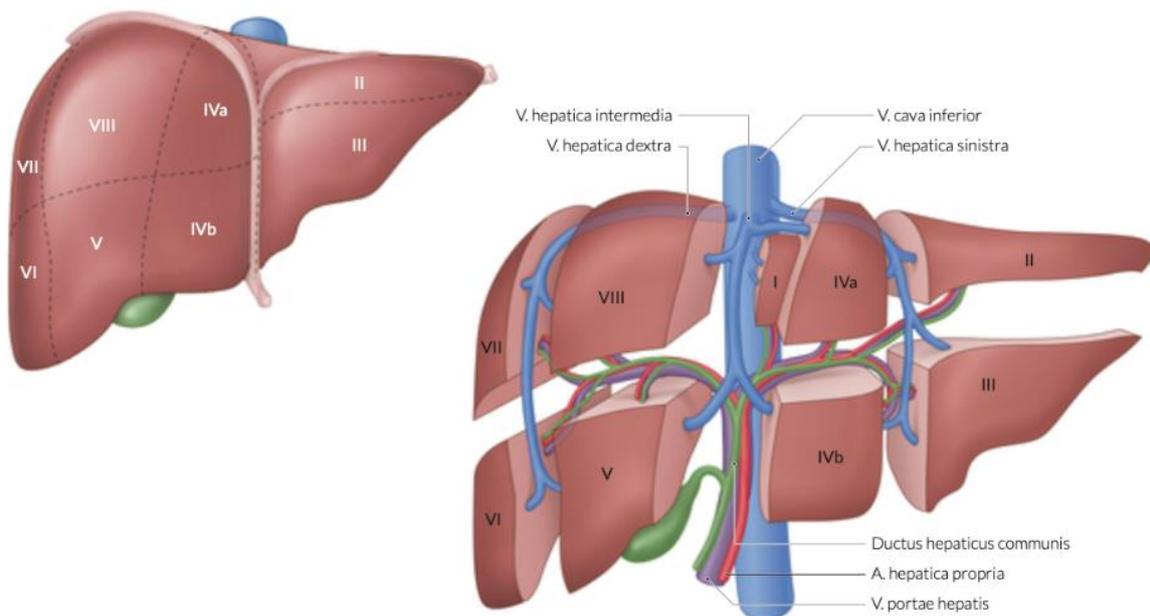


Abbildung 4: Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud, mit freundlicher Genehmigung der AMBOSS GmbH; Name der Abbildung: Einteilung der Leber in Segmente (nach Couinaud), Kapitel: Leber, [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 03.12.2020; Kapitel zitiert am 19.01.2021; <https://www.amboss.com/de/wissen/Leber>] [39]

Das Ausmaß der Leberresektion kann in Major- und Minorresektionen unterteilt werden, dabei wird die Majorresektion als Resektion von vier oder mehr Segmenten definiert [40].

Besonders bei Patienten mit einer Leberzirrhose sollte genau evaluiert werden, ob sie für ein resezierendes Verfahren in Frage kommen, um schwerwiegende postoperative Komplikationen zu vermeiden [2]. Es sollte daher sowohl die präoperative Leberfunktion als auch das postoperative funktionale Lebervolumen

bestimmt werden. Die Kombination daraus ist entscheidend für das Risiko eines postoperativen Leberversagens und den damit assoziierten Komplikationen [8]. Aufgrund oben genannter Gründe ist das Kollektiv der Patienten, die einem chirurgischen Verfahren zugeführt werden können, sehr klein und beträgt nur ca. 5-10% aller Patienten mit einem HCC [2].

Bei geplanter Majorresektion wird präoperativ das zu erwartende postoperative funktionale Lebervolumen (Future Remnant Liver, FRL) betrachtet. Dieses sollte bei Patienten ohne vorliegende Zirrhose über 20% des Gesamtlebervolumens betragen, bei Patienten mit einer Zirrhose sollte dies mindestens 40% betragen. Wenn dies nicht der Fall ist kann präoperativ eine Pfortaderembolisation (Portal Vein Embolization, PVE) erfolgen. Diese führt zu einer Hypertrophie des nicht betroffenen Leberlappens und damit zu einer Erhöhung des FRL. Dadurch können auch Patienten einer Major-Leberresektion zugeführt werden, die initial ein zu großes Risiko für ein postoperatives Leberversagen hätten [41, 42].

Shinkawa beschreibt in seinem Review, dass Patienten mit einer Leberzirrhose oder einer aktiven Hepatitis von einer PVE nicht profitieren würden, da die gewünschte Zunahme des FRL nicht eintrete [42]. Dagegen beschrieben Farges et al. in ihrer Studie bei 86% der Patienten mit Leberzirrhose eine Hypertrophie nach PVE. Darüber hinaus konnten sie eine signifikante Reduktion von postoperativen Komplikationen nach PVE bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung verzeichnen [43]. Auch die Kollegen um Azoulay et al. konnten in ihrem kleinen Kollektiv (10 Patienten) eine Zunahme des FRL nach PVE bei vorliegender Leberzirrhose zeigen, wenn auch geringer als bei normaler Leberfunktion [44].

Zudem veröffentlichten Tanaka et al. in ihrer Studie Daten, in denen die postoperative Morbidität nach Hemihepatektomie bei Patienten mit HCC, die präoperativ eine PVE erhielten signifikanter geringer war als bei Patienten, die keine PVE erhielten [45].

Die postoperative Leberinsuffizienz nach Leberresektion (Posthepatectomy Liver Failure, PHLF) ist eine gefürchtete postoperative Komplikation, vor allem bei Patienten mit einer Leberzirrhose [46-48]. Daher sollte die jeweilige HCC-Therapie und die Evaluation einer Resektion individuell getroffen werden und

dabei sowohl Risikofaktoren der postoperativen Morbidität und Mortalität als auch prognostische Faktoren des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens miteinbezogen werden [49, 50].

Es gibt verschiedene präoperative Strategien zur Einschätzung des Risikos eines PHLF. Darunter finden sich Scores, die zur Abschätzung der Schwere der Lebererkrankung dienen, wie z.B. der Model of Endstage Liver Disease (MELD)-Score (siehe 1.5.2) oder Child-Pugh Score. Allerdings fehlt diesen die individuelle Aussagekraft [51]. Daher wurden verschiedene dynamische Leberfunktionstests zur präoperativen Evaluation der funktionellen Reserve entwickelt. Japanische Gruppen verwenden in der Regel den Indocyanine Green Elimination Test (ICG Test), während in Europa und den USA das Bilirubin und der portalvenöse Druck als Maß herangezogen werden [2, 52, 53]. Jüngst konnte gezeigt werden, dass die präoperative Evaluation der funktionellen Reserve in Patienten ohne Leberzirrhose mittels LiMax[®] Test schwere postoperative Komplikationen vermeiden kann [54].

Erste Daten zur Beschreibung von präoperativen LiMax[®]-Werten zur Entscheidung für oder gegen eine HCC-Resektion wurden publiziert [55]. Blüthner et al. beschrieben, dass die Berechnung des verbleibenden funktionellen Lebergewebes mittels LiMax[®] Test, der Berechnung des verbleibenden Lebervolumens in Hinsicht auf die Prognose eines PHLF, bei Patienten mit einem HCC in einer Leberzirrhose, überlegen sind [56].

Die laparoskopische Leberresektion geht mit einer geringeren perioperativen Morbidität einher - bei ähnlichen Langzeitüberlebensdaten - gegenüber der offenen Leberresektion. Daher sollte die minimal invasive Resektion bei Patienten mit einer Leberzirrhose in Betracht gezogen werden [2, 8].

Bei Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose ist eine Leberresektion formal kontraindiziert, es sollte stattdessen eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden [2].

Leider zeigt sich in ca. 50-70% der Fälle ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach Resektion, dies sind meist intrahepatische Metastasen oder ein neuer (de novo) HCC Herd in der verbliebenen zirrhotischen Leber [8]. Verschiedene Ursachen für die hohen Rezidivraten wurden untersucht, u.a. entstehen die

Lokalrezidive aufgrund subklinischer Mikrometastasen oder Gefäßinvasion durch den Primärtumor, meist innerhalb der ersten zwei Jahre. Inwieweit die Resektion einen Einfluss auf die Rezidivrate hat ist umstritten, es wird vermutet, dass eine anatomische Resektion durch die Resektion des ganzen Lebersegments und dabei Mitnahme der Mikrometastasen einen Vorteil bietet, dies ist jedoch nicht bewiesen [8]. Auch der Einfluss des Resektionsabstands auf die Rezidivhäufigkeit ist immer wieder Gegenstand aktueller Diskussionen und bisher gibt es keine einheitliche Empfehlung. So gibt es zum einen Studien, die eine Prognoseverbesserung durch einen Resektionsabstand von 10mm oder 20mm zeigen [57-59].

Die nationale S3-Leitlinie verweist hierbei auf die Studie von Shi et al. [59], in der eine Reduktion der Rezidivraten, sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei solitären HCC ($\leq 2\text{cm}$) mit einem Resektionsabstand von 20mm erreicht wurden. Auf der anderen Seite konnten Poon et al. in ihrer Studie mit 288 Patienten keinen signifikanten Unterschied in den Rezidivraten zwischen den Gruppen mit einem weiten ($\geq 10\text{mm}$) bzw. schmalen ($< 10\text{mm}$) Resektionsabstand feststellen. Auch ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße oder dem Vorliegen einer Leberzirrhose feststellen [7]. Auch Lee, J-W et al. aus Korea konnten in ihrer retrospektiven Studie mit 1022 Patienten keinen Einfluss des Resektionsabstandes (5mm oder 10mm) auf die Rezidivhäufigkeit oder das Gesamtüberleben finden [38].

Bisher gibt es keine anerkannte adjuvante Therapie des HCCs nach Leberresektion durch die das rezidivfreie Überleben verlängert werden kann [2]. Seit April 2019 läuft die Rekrutierung für eine globale, multizentrische Studie zur Evaluation der Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie mit Check Point Inhibitoren nach kurativer Resektion oder lokaler Tumorablation (EMERALD-2) zur Verhinderung bzw. Verzögerung eines Rezidivs [60].

Trotz eines signifikant niedrigeren rezidivfreien Überlebens nach Leberresektion gegenüber der Transplantation, sowie des Risikos eines de-novo HCC in der verbleibenden zirrhotischen Leber, gilt die Leberresektion, in Zeiten der Organknappheit, als Therapie der Wahl [61, 62]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 zeigte sogar, dass das 5-Jahres Überleben bei Patienten nach

Leberresektion eines kleinen HCC oder eines HCC innerhalb der Milan-Kriterien, vergleichbar war mit dem nach Lebertransplantation [63].

1.5.2 Lebertransplantation

Eine weitere Therapieoption des HCC ist die orthotope Lebertransplantation, durch diese der Patient nicht nur vom HCC, sondern auch von der zugrundeliegenden Lebererkrankung (z.B. Zirrhose, NFALD) geheilt wird [23]. Zur Identifikation der Patienten, die einer Lebertransplantation zugeführt werden sollten, wurden 1996 die sog. Milan-Kriterien von Mazzaferro et al. etabliert: ein HCC Herd $\leq 5\text{cm}$ oder bis zu drei Herde $\leq 3\text{cm}$. In deren Studie wurden 48 Patienten mit einem kleinen HCC und Leberzirrhose einer Lebertransplantation zugeführt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben, sowie rezidivfreien Überleben bei den 35 Patienten innerhalb der o.g. Milan-Kriterien [64]. Bei Patienten innerhalb der Milan-Kriterien wird erwartet, dass Rezidive in unter 10% der Fälle auftreten und sie ein 5-Jahresüberleben von über 70% haben, daher besteht für alle Patienten mit einem HCC innerhalb der Milan-Kriterien primär die Indikation zur Lebertransplantation [2, 23]. Eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation ist eine hämatogene oder lymphogene Metastasierung des HCC [28].

Die größte Limitation der Lebertransplantation ist der Mangel an Spenderorganen weltweit. Zur Allokation der Organe wird ein Scoring-System benutzt, der Model of Endstage Liver Disease (MELD)-Score, welcher die Dringlichkeit der Lebertransplantation bestimmen soll und eine Einschätzung der kurzzeitigen Prognose vornimmt. Der MELD-Score wurde 2002 durch die United Network for OrganSharing (UNOS) in den USA etabliert, seit 2006 wird er auch in Deutschland eingesetzt [65].

Der MELD-Score setzt sich aus dem Serumcreatinin, dem Serumbilirubin und der Prothrombinzeit (International Normalized Ratio, INR) zusammen. Daraus wird ein Punktwert zwischen sechs und 40 errechnet, je höher der Wert (labMELD), desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient innerhalb der nächsten drei Monate ohne Transplantation verstirbt. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb der

nächsten drei Monate zu versterben, liegt bei einem MELD-Score von sechs Punkten bei 1%, bei 30 Punkten bei 49% und bei 40 Punkten bei 100% [66]. Aufgrund des Organmangels kommt es oft zu Wartezeiten über sechs Monaten. In dieser Zeit kann es natürlich zu einem Progress des HCCs kommen, daher wird dieser Zeitraum oft mit lokalen ablativen Verfahren oder transarterieller Chemoembolisation überbrückt [2]. Zudem wird die Dringlichkeit der Transplantation bei Patientin mit einem HCC durch den errechneten labMELD Score meist nicht adäquat ausgedrückt, da die Leberfunktion nicht der limitierende Faktor ist, sondern der Tumorprogress und dadurch ggf. ein Herausfallen aus den Milan-Kriterien. Daher wird diesen Patienten ein sogenannter matchMELD als MELD-Score zugewiesen, der eine Vergleichbarkeit herstellen soll. Dabei entspricht der initiale matchMELD einer 3-Monats Mortalität von 15% und die Höherstufung erfolgt in 3-Monats-Schritten entsprechend einer Zunahme der 3-Monats-Mortalität um jeweils 10% [67].

1.5.3 Lokale Tumorablation

Die Radiofrequenzwellenablation (RFA) oder Mikrowellenablation führen durch eine thermische Schädigung zu einer Tumornekrose und können im sehr frühen Stadium des HCC (BCLC Stadium 0) als kurative Therapie angewendet werden [8].

Bei kleinen Tumoren (<2cm) ist das Gesamtüberleben nach Resektion und Ablation nahezu gleich, dabei ist die RFA wesentlich weniger invasiv und hat eine geringere Morbidität als eine chirurgische Resektion. Daher zählt die RFA auch zur Erstlinien-Therapie in den BCLC Stadien 0 und A [2, 8].

Bei der TACE wird sich die klassische Hypervaskularisation des HCC zu Nutze gemacht. Die Blutversorgung des HCC erfolgt in der Regel durch die A. hepatica, während das funktionelle Lebergewebe durch die Pfortader gespeist wird [68].

Die TACE erfolgt in Lokalanästhesie, über die Leiste erfolgt über das Einbringen eines Katheters in die A. hepatica und die Sondierung der tumorversorgenden Äste. Darüber erfolgt die Injektion des Chemoembolisats, meist bestehend aus Lipiodol (Embolisat) und Epirubicin oder Doxorubicin (Chemotherapeutikum)

[69]. Die Verbindung von der Injektion einer Chemotherapie mit dem Verschluss der arteriellen Blutzufuhr des HCCs führt zu einer Tumornekrose [2].

Einen nachgewiesenen Überlebensvorteil bietet die TACE bei Patienten im BCLC Stadium A und B mit kleiner Tumorlast und erhaltener Leberfunktion, die für eine Operation oder lokale Ablation nicht infrage kommen. Allerdings gibt es bisher noch keine Empfehlung wie oft und lange die TACE durchgeführt werden sollte [8]. Die präoperative TACE kann zudem bei größeren Herden als Downstaging vor geplanter Resektion, sowie zur Überbrückung der Wartezeit auf eine Lebertransplantation eingesetzt werden [2, 69].

Als Kontraindikation bzw. Einschränkungen der TACE gelten eine stark eingeschränkte Leberfunktion (Leberzirrhose Child-Pugh C) oder Nierenfunktion, sowie ein stark reduzierter Allgemeinzustand (ECOG PS 3-4) [70]. Ein Therapieansprechen sollte mittels kontrastmittelunterstützter CT oder MRT Diagnostik nach frühestens vier Wochen bis spätestens zwölf Wochen nach TACE erfolgen [23].

1.6 Ziele der Arbeit

Die Leberresektion stellt neben der Lebertransplantation die einzige kurative Therapieoption für ausgewählte Patienten mit einem HCC dar. Als Grundvoraussetzung sollte der Tumor als anatomisch-chirurgisch resektabel eingestuft sein und der Patient eine ausreichende präoperative und zu erwartende postoperative Leberfunktion aufweisen.

Internationale Leitlinien empfehlenden die Resektion bei solitären Tumoren ohne makrovaskuläre Infiltrationen. Ziel ist dabei eine vollständige Resektion des HCCs mit mikroskopisch tumorfreien Resektaträndern (R0-Resektion, keine Tumorzellen im Absetzungsrand nachweisbar).

Inwiefern dabei der (Sicherheits-)Abstand zwischen Tumor und Resektatrand, analog etablierter Konzepte in der viszeralonkologischen Chirurgie des Magen-, Pankreas- und kolorektalen Karzinoms, die Rezidivwahrscheinlichkeit oder Langzeitprognose des Patienten beeinflusst unterliegt einer kontroversen Debatte [6, 38, 71, 72].

Dabei stammen die Daten zu großen Teilen aus Asien, wo das HCC endemisch ist. Die Tumorätiologie und -biologie unterscheidet sich jedoch zu der in der westlichen Welt, was die Übertragbarkeit der Daten deutlich erschwert [3, 73, 74]. Aus diesem Grund gibt es keine klaren Empfehlungen hinsichtlich des chirurgisch einzuhaltenden Sicherheitsabstandes in der Europäischen (ESMO) oder US-amerikanischen Leitlinie (NCCN) zur Behandlung des HCC.

Das Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss der minimalen Distanz zwischen Resektionsrand und HCC auf das Kurz- und Langzeitüberleben von Patienten nach kurativer Leberresektion zu untersuchen. Hierzu wurde eine retrospektive Datenanalyse aller Patienten, die eine chirurgische Therapie aufgrund eines HCCs am Universitätsklinikum Würzburg zwischen 01/2004 und 11/2018 erhalten haben, durchgeführt.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation und Studienzeitraum

Es handelt sich um eine unizentrische, retrospektive Analyse von Patienten, die im Zeitraum von Anfang 2004 bis Ende 2018 eine Leberresektion aufgrund eines HCCs an der Universitätsklinik Würzburg erhalten haben. Aufgrund des retrospektiven Charakters ist ein Ethikvotum zur Durchführung der Untersuchung nicht erforderlich. Alle Patienten, die im genannten Zeitraum bei Verdacht auf ein HCC eine Leberresektion am Universitätsklinikum Würzburg erhalten haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die über 18 Jahre alt waren. Die Identifikation der Patienten erfolgte über eine Diagnoseabfrage im klinisch-internen Dokumentationssystem anhand der ICD-10-Kodierung C22.0 für das HCC, sowie dem OPS Code 5-50 für Operationen an der Leber. Es konnten so 217 Patienten identifiziert werden. Folgende Patienten wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen:

- Lebertransplantation
- Lokal ablativ Verfahren (Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation)
- Patienten, bei denen keine R0-Resektion erzielt werden konnte

- Patienten, die im Rahmen eines Notfalleingriffes reseziert wurden z.B. bei Tumorblutung oder Tumorrupturn
- Patienten, bei denen sich in der endgültigen histologischen Untersuchung kein hepatocelluläres Carcinom zeigte
- Patienten mit einer Fernmetastasierung (palliative Situation)
- Patientenfälle, bei denen in dem pathologischen Befund kein Abstand zum Resektatrand (*Margin*) angegeben wurde

Einige der Patienten erhielten vor der Leberresektion bereits ein lokal ablatives Verfahren. Ein Patient erhielt eine Sorafenib Therapie vor Resektion. Drei Patienten erhielten bereits 1995, 1998 und 2005 schon einmal eine Leberresektion. Diese vorbehandelten Patienten wurden gesondert analysiert. Die Datenerhebung, sowie Datenauswertung erfolgte von Oktober 2019 bis Oktober 2020.

2.1.1 Datenquellen

Alle patientenspezifischen Daten wurden retrospektiv aus der elektronischen Patientenakte des digitalen Klinikinformationssystems (ISH-Med/SAP) entnommen. Die Nachsorge- und Sterbedaten wurden durch das Würzburg Comprehensive Cancer Center Register (Onkostar) ergänzt.

2.2 Die untersuchten Parameter

2.2.1 Allgemeine Parameter

Allgemeine Patientendaten, wie das Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht wurden dem Prämedikationsprotokoll der Anästhesie entnommen. Aus Größe und Gewicht wurde der Body Mass Index (BMI) in kg/m² errechnet. Ebenfalls wurde dem Prämedikationsprotokoll der American Society of Anaesthesiologists (ASA) - Status entnommen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: ASA Klassifikation, adaptiert nach ASA-Klassifikation im Kerndatensatz 3.0 DGAI 2010 [75] ; ASA (Amerian Society of Anaesthesiologists)

ASA-Klasse	Beschreibung
I	Normaler, gesunder Patient
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
V	Moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überlebt
VI	Hirntoter Organspender

Die erhobenen Laborwerte wurden ebenfalls der elektronischen Patientenakte entnommen, dabei wurde darauf geachtet jeweils die zuletzt präoperativ dokumentierten Werte zu erfassen. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Laborwerte, welche als Indikator für die Leberfunktion und -synthese dienen, sowie um das Serumcreatinin (in mg/dl), das CRP (C-reaktives Protein in mg/dl) und das AFP (in ng/ml). Aus dem Serumcreatinin, dem Serumbilirubin und der Prothrombinzeit (INR) wurde der labMELD-Score (siehe 1.5.2) errechnet.

Anhand der Anamnesebögen und Ambulanznotizen wurde erfasst, ob bei dem Patienten eine serologisch gesicherte Hepatitis (chronische Virushepatitis B oder C, Autoimmunhepatitis) vorlag. Genauso wurde mit der Frage nach bestehendem Alkoholabusus oder Zustand nach Alkoholabusus (definiert als anamnestische Alkoholabstinenz seit mindestens sechs Monaten präoperativ) verfahren.

2.2.2 Tumorstadium

Die Tumorklassifikation wurde gemäß TNM (2017, 8. Auflage) anhand der histopathologischen Befunde vorgenommen. Anschließend erfolgte die Bestimmung des Tumorstadiums gemäß der Union internationale contre le cancer (UICC).

Tabelle 4: TNM-Klassifikation, adaptiert nach TNM: Klassifikation maligner Tumore [76]

TNM	Befund
pT1	Solitärer Tumor
pT1a	Tumor ≤ 2cm +/- Gefäßinvasion
pT1b	Tumor >2cm ohne Gefäßinvasion
pT2	Tumor >2 cm mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren, keiner >5 cm
pT3	multiple Tumoren >5cm
	Beteiligung größerer Äste der Portalvene oder Lebervene, direkte Invasion
pT4	Nachbarorgane (inkl. Zwerchfell, aber nicht Gallenblase), Serosaperforation
pNx	Beurteilung regionäre Lymphknoten nicht möglich
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in regionären Lymphknoten
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tabelle 5: Tumorstadium nach UICC, adaptiert nach TNM: Klassifikation maligner Tumore [76]

UICC Stadium	TNM
Ia	T1a, N0, M0
Ib	T1b, N0, M0
II	T2, N0, M0
IIIa	T3, N0, M0
IIIb	T4, N0, M0
IVa	Jedes T, N1, M0
IVb	Jedes T, jedes N, M1

Ebenfalls wurde aus den histopathologischen Befunden der Differenzierungsgrad (Grading, G1-3) des Tumors und das Vorliegen einer vaskulären Invasion (V-Status, V1/2 oder V0) dokumentiert.

Eine präoperative Erfassung des Tumorstadiums gemäß der BCLC Klassifikation (siehe 1.4) wurde aus der digitalen Patientenakte übernommen und einer Plausibilitätskontrolle unterzogen oder retrospektiv erhoben. Da die Erhebung des ECOG Status (siehe 1.4) retrospektiv nicht möglich war, erfolgte eine Näherung anhand des ASA-Status, sowie der Dokumentation in den Prämedikationsprotokollen und Ambulanzbriefen [77].

Außerdem wurde die Anzahl der HCC-Herde erfasst, sowie der Durchmesser des größten oder einzigen HCC-Herds. In dem Zuge wurde auch evaluiert, ob die Patienten die Milan-Kriterien erfüllten (siehe 1.5.2.)

Ebenso wurde geprüft, ob sich eine Leberzirrhose, entsprechend einem Ishak-Score F5-F6 in der pathologischen Aufarbeitung nachweisen ließ. Der Ishak-Score besteht aus sieben verschiedenen Fibrose-Graden, dabei entspricht F0 keiner Fibrose und F6 einer kompletten Zirrhose [78].

2.2.3 Postoperative Morbidität und Mortalität

Postoperative Komplikationen wurden gemäß der Clavien-Dindo Klassifikation erfasst. Die Clavien-Dindo Klassifikation dient zur Einteilung der Schweregrade von postoperativen Komplikationen. Dabei lassen sich „Minor-“ (Grad I und II) und „Major-“ (\geq Grad IIIa) Komplikationen unterscheiden. Grad V ist die schwerste Komplikation mit dem Tod des Patienten innerhalb des Krankenhausaufenthaltes [79].

Bei Patienten mit mehreren postoperativen Komplikationen erfolgte die Berechnung des Comprehensive Complication Index (CCI). Dabei werden die Komplikationen unterschiedlich stark gewertet, basierend auf der Clavien-Dindo Klassifikation. Daraus resultiert für jeden Patienten ein Wert zwischen 0 (keine Komplikation) und 100 (Tod), der die Gesamtmorbidität des Patienten widerspiegelt [80].

Außerdem wurde erfasst wie viele Patienten, innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ (30-Tage Mortalität) und innerhalb der ersten 90 Tage (90-Tage Mortalität) postoperativ verstarben.

Tabelle 6: Die modifizierte Komplikationsklassifikation, adaptiert nach Clavien-Dindo 2004 [81]

Grad	Definition
I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen
III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
	a ohne Vollnarkose
	b mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
	a Dysfunktion eines Organs z.B. Dialyse
	b Dysfunktion mehrerer Organe
V	Tod

Zusätzlich wurden postoperative Einschränkungen der Leberfunktion erhoben. Hierzu wurde die Definition und Gradeinteilung (A-C) durch die International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) verwendet. Diese definiert die postoperative Leberinsuffizienz (Posthepatectomy liver failure, PHLF) durch einen Anstieg des INR und begleitender Hyperbilirubinämie ab dem fünften postoperativen Tag [81].

Demnach wurden Patienten, die postoperativ einen passageren Abfall der Lebersynthese aufwiesen, eine spezifische Therapie jedoch nicht erforderlich war als Grad A des PHLF klassifiziert. Im Falle einer pharmakologischen Therapie des PHLF z.B. mit Diuretika oder Albuminsubstitution oder Verlegung des Patienten auf eine Intensivstation erfolgte die Klassifizierung in Grad B. Patienten, die eine invasive Therapie benötigten wie z.B. Intubation und Beatmung, Katecholaminpflichtigkeit oder Hämodialyse wurden als Grad C klassifiziert [81, 82].

Tabelle 7: Gradeinteilung der postoperativen Leberinsuffizienz, adaptiert nach Rahbari [81, 83]
 FFP: Fresh Frozen Plasma; INR: International Normalized Ratio; ITS: Intensivstation; PHLF: Posthepatectomy liver failure

PHLF	Grad A	Grad B	Grad C
Spezifische Therapie	nicht erforderlich	Diuretika, FFP, Albumin, Verlegung ITS	Verlegung ITS, Dialyse, Katecholaminbedarf, Intubation
Leberfunktion	INR <1,5; keine neurologischen Symptome	INR \geq 1,5-2; Beginn neurologischer Symptome	INR >2, hepatische Enzephalopathie
Nierenfunktion	adäquate Urinausscheidung, Harnstoff <150mg/dl	inadäquate Urinausscheidung, Harnstoff <150mg/dl	Niereninsuffizienz, Harnstoff >150mg/dl, Urämiesymptome
Lungenfunktion	Sauerstoffsättigung >90%	Sauerstoffsättigung <90% trotz Substitution via Maske	schwere, refraktäre Oxygenierungsstörung, arterielle Sauerstoffsättigung <85% trotz Substitution

2.2.4 Hauptgruppenanalyse

2.2.4.1 Resektionsabstand (*Margin*)

Der Resektionsabstand wurde als minimaler Abstand zwischen Karzinom und Resektionsfläche/Absetzungsrand in Millimetern definiert und aus den pathologischen Befunden erhoben. Entsprechend dieser Befunde lag eine R0-Resektion bei mikroskopisch tumorfreien Absetzungsebenen vor. Beschrieb der Pathologe hingegen sichtbare Tumorzellen im Absetzungsrand, lag eine R1-Resektion vor. Bei makroskopischen Tumorresten im Absetzungsrand wurde ein R2-Status erhoben.

In Analogie zu anderen Karzinomentitäten, wie zum Beispiel dem Pankreaskarzinom, ist der aktuell gültige R-Status für das HCC diskussionswürdig. Somit stellen minimale Abstände zwischen Tumor und Absetzungsrand von weniger als 3mm keine „echte“ R0-Situation dar. Bereits 1991 empfiehlt die Arbeitsgruppe um Lai et al. einen Resektionsabstand von 5mm, um grade bei größeren Tumoren sicher eine R0 Resektion zu erhalten [84]. Aus diesem Grund wurde für die Bearbeitung der Fragestellung dieser Arbeit ein *Margin* von 5mm gewählt und das Patientenkollektiv dementsprechend in zwei

Resektionsgruppen dichotomisiert: So wurden Patienten, deren Abstand zwischen Tumor und Resektatrand (*Margin*) unter 5mm lag der Gruppe LRnarrow und Patienten deren *Margin* über 5mm lag der Gruppe LRwide zugewiesen. Dies erfolgte analog zu der Studie von Field et al. aus dem Jahr 2017 zum Einfluss des Resektionsabstandes auf die Rezidivwahrscheinlichkeit [6].

Es ergab sich durch die Wahl des 5mm *Margin* eine Verteilung der Patienten in nahezu gleich große Gruppen (41 vs. 47 Patienten). Im Vorfeld erfolgte probatorisch ebenfalls die Dichtomosierung des Kollektivs gemäß unterschiedlicher Resektionsabstände aus der Literatur wie $\leq 1\text{mm}/<1\text{mm}$, $\leq 7\text{mm}/>7\text{mm}$, $\leq 8\text{mm}/>8\text{mm}$, $\leq 10\text{mm}/>10\text{mm}$, $\leq 15\text{mm}/>15\text{mm}$ und $\leq 20\text{mm}/>20\text{mm}$. Dabei konnte weder ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben noch im krankheitsfreien Überleben festgestellt werden. Zum anderen führte dies zu deutlich unterschiedlichen Gruppengrößen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Rezidivfreies und Gesamtüberleben stratifiziert nach dem Resektionsabstand, OS: overall survival, DFS: disease free survival

Resektionsabstand	OS in Monaten	DFS in Monaten
$\leq 1\text{mm}$ (n=13)	101	113
$>1\text{mm}$ (n=75)	67	35
p-Wert	<i>0,665</i>	<i>0,226</i>
$\leq 5\text{mm}$ (n=41)	68	35
$>5\text{mm}$ (n=47)	67	38
p-Wert	<i>0,741</i>	<i>0,508</i>
$\leq 7\text{mm}$ (n=49)	65	30
$>7\text{mm}$ (n=39)	67	38
p-Wert	<i>0,817</i>	<i>0,326</i>
$\leq 8\text{mm}$ (n=51)	69	30
$>8\text{mm}$ (n=37)	67	38
p-Wert	<i>0,583</i>	<i>0,399</i>
$\leq 10\text{mm}$ (n=60)	76	35
$>10\text{mm}$ (n=28)	47	37
p-Wert	<i>0,282</i>	<i>0,963</i>
$\leq 15\text{mm}$ (n=69)	80	38
$>15\text{mm}$ (n=19)	39	14
p-Wert	<i>0,087</i>	<i>0,503</i>
$\leq 20\text{mm}$ (n=77)	76	38
$>20\text{mm}$ (n=11)	47	16
p-Wert	<i>0,644</i>	<i>0,861</i>

2.2.5 Subgruppenanalyse

2.2.5.1 Alpha-Fetoprotein (AFP)

Im Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg wird die Maßeinheit $\mu\text{g/l}$ bei der Bestimmung des AFP im Patientenserum verwendet, der Normbereich liegt zwischen $0\text{-}7\mu\text{g/l}$. Externe Bestimmungen des AFP im Serum wurden in die Maßeinheit des Zentrums umgerechnet. Da Serumwerte des AFP von über $20\mu\text{g/l}$ verdächtig für ein HCC sind (siehe 1.2.2), wurde die HCC von Patienten mit einem Serum-AFP-Wert unter $15\mu\text{g/l}$ als „AFP-negativ“ gewertet. Um den potentiellen Einfluss des präoperativen AFP-Wertes auf das rezidivfreie und Gesamtüberleben zu untersuchen wurden Patienten mit einem AFP-Wert $\leq 15\mu\text{g/l}$ der Studiengruppe LRlowAFP und Patienten mit einem AFP-Wert $>15\mu\text{g/l}$ der Studiengruppe LRhighAFP zugeordnet.

2.2.5.2 Tumorgroße

Anhand der Tumorgroße, welche ebenfalls dem pathologischen Befund entnommen wurde, wurden zwei weitere Subgruppen erstellt. Mit zunehmender Größe der Tumorherde steigt das Risiko für eine (mikro)vaskulären Invasion und intrahepatischen Metastasierung. HCC-Herde größer 5cm gehen signifikant häufiger mit einer occulten (mikroskopischen) vaskuläre Invasion einher [2, 85]. Außerdem liegen Tumore kleiner 5cm innerhalb der Milan-Kriterien (siehe 1.5.2) und sind damit potentiell für eine Lebertransplantation geeignet. Daher wurde, um den Einfluss der Tumorgroße auf das krankheitsfreie Überleben und die Langzeitprognose zu untersuchen, 5cm als Schwellenwert zur Stratifizierung gewählt: Studiengruppe LRsmall (Tumordurchmesser von $\leq 5\text{cm}$) und LRlarge (Tumorgroße $>5\text{cm}$). Dies geschah analog mehrerer internationaler Studien [86-88] zum Einfluss der Tumorgroße beim HCC.

2.3 Therapie

Seit 2012 gibt es im Rahmen des Leberzentrums an der Universitätsklinikum Würzburg ein interdisziplinäres Leberboard. Alle Patienten werden dort zum Zeitpunkt der Diagnose, sowie postoperativ besprochen und individuelle

Therapieentscheidungen getroffen. Vor Etablierung des interdisziplinären Leberboards wurden die Patienten in einem interdisziplinären gastrointestinalen Tumorboard besprochen.

Zudem wurden alle Patienten klinisch untersucht und erhielten präoperativ eine Computertomographie (CT) des Thorax zum Ausschluss einer Fernmetastasierung, sowie eine CT oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung. Eine anatomische Leberresektion wurde als komplette Resektion von mindestens einem Couinaud Segment definiert. Nicht-anatomische (atypische) Resektionen erfolgten demnach unabhängig von der Lebersegmenteinteilung. Eine Majorresektion wurde als eine Resektion von vier oder mehr Lebersegmenten definiert, z.B. die (erweiterte) Hemihepatektomie oder Trisektorektomie.

Es wurde zudem erfasst, ob bei den Patienten präoperativ eine Pfortaderembolisation zur Hypertrophieinduktion durchgeführt wurde (siehe 1.5.1).

2.4 Nachsorge

Die deutschen (AWMF), sowie europäischen (ESMO) Richtlinien empfehlen eine regelmäßige Nachsorge nach initial kurativ intendierter Resektion. Dementsprechend wurden Patienten am Universitätsklinikum Würzburg in regelmäßigen Abständen (drei- bis sechsmonatig) ambulant nachgesorgt. Initial alle drei Monate im ersten Jahr nach operativer Resektion, danach in sechsmonatigen Abständen. Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem OP-Datum und dem Todesdatum. Die Sterbeursache wurde nicht erhoben. Das rezidivfreie Überleben (Disease Free Survival, DFS) wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem OP-Datum und dem Datum der Diagnose eines Rezidivs (bildmorphologisch) oder Sterbedatum. Es wurde zudem erfasst, ob das Rezidiv intrahepatisch (lokal) oder als Fernmetastase (distant) auftrat.

Patienten, die innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ verstarben, wurden nicht in die Überlebensanalysen miteinbezogen.

Bei Patienten, bei denen kein Sterbedatum eruiert werden konnte, wurde das Datum des letzten Kontakts am Uniklinikum Würzburg als „last seen“ erfasst.

Patienten, die nach Entlassung nicht mehr zu Nachsorgeterminen erschienen, wurden als „lost-to-follow-up“ deklariert und konsekutiv aus der Überlebensanalyse exkludiert.

Die Sterbedaten wurden teilweise der elektronischen Patientenakte, zum Großteil aber aus den Daten des Tumorregisters des Comprehensive Cancer Center Mainfranken (Onkostar) entnommen.

2.5 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden zunächst tabellarisch in Microsoft Excel 2019 erfasst. Alle statistischen Auswertungen wurden anschließend mit dem Programm IBM SPSS Statistics Software Version 26 durchgeführt.

Die Darstellung von kontinuierlichen Variablen erfolgte gemäß der Datenverteilung als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Spannbreite. Der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bezüglich einer metrischen Messung erfolgte im Fall von normalverteilten Daten mit dem t-Test, anderenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Kategoriale Variablen wurden als Anzahl mit Prozent dargestellt und mittels Chi-Quadrat Test oder Fisher Exact Test verglichen. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers errechnet und dargestellt, sowie statistisch mit dem Log-rank-test verglichen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung ist noch nicht bei jedem Patienten der Tod oder das Rezidiv eingetreten bzw. die Daten liegen nicht vor. Diese Daten werden als „zensiert“ (engl. censored) bezeichnet. In den Kaplan-Meier Kurven sind diese mit einem senkrechten Strich gekennzeichnet.

Die univariate Analyse erfolgte mit dem Log-rank Test. Alle Variablen mit einem p-Wert <0.05 in der univariaten Analyse wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Die multivariate Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens und rezidivfreien Überlebens wurde durch eine Cox Regression unter Verwendung des schrittweise rückwärts Modells vorgenommen. Dabei werden Schritt für Schritt Variablen aus dem Modell entfernt, wobei mit derjenigen begonnen wird,

die den geringsten Zusammenhang zur abhängigen Variabel (in diesem Fall Tod oder Rezidiv) aufweist.

Alle p-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant erachtet.

3. Ergebnisse

Durch den Suchalgorithmus mittels ICD und OPS Code (siehe 2.1) wurden primär 217 Patienten identifiziert. Nach Ausschluss der Patienten, die eine Notfalloperation, Lebertransplantation oder ein lokal ablatives Verfahren erhalten hatten verblieben 151 Patienten. Von denen wurden Patienten ohne den endgültigen histologischen Nachweis eines HCC, einer R1-Resektion oder einer onkologischen Vortherapie exkludiert. Die verbliebenen 88 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und gemäß des Margin (siehe 2.2.4) in zwei Gruppen aufgeteilt: LRnarrow ($\leq 5\text{mm}$) mit 41 Patienten und LRwide ($>5\text{mm}$) mit 47 Patienten.

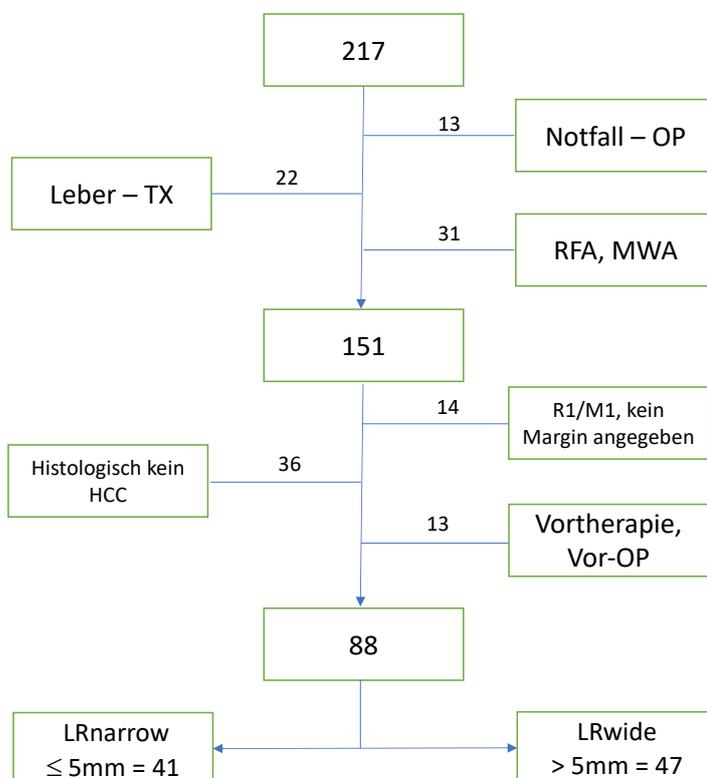


Abbildung 5: Patientenkollektiv

3.1 Patientencharakteristika

In der Tabelle 9 sind die Patientencharakteristika dargestellt, es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Resektionsgruppen LRnarrow und LRwide. Der Großteil (76,1%) der Patienten war männlich. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 65 (26 – 84) Jahre. Der mediane BMI lag bei 26,45 kg/m².

Gemäß der ASA Klassifikation hatten 48,2% der Patienten eine leichte Allgemeinerkrankung (Klasse 2), 49,4% wurden als ASA Klasse 3 kategorisiert und zwei Patienten wurden der ASA Klasse 4 zugeordnet.

Bei 26,4% der Patienten bestand zum Zeitpunkt der Operation eine nachgewiesene Hepatitis (Hepatitis B-, Hepatitis C-Infektion oder Autoimmunhepatitis, siehe Tabelle 8). Aktiver Alkoholabusus wurde anamnestisch von 16 Patienten (18,6%) betrieben, bei fünf Patienten (5,8%) bestand ein vorangegangener Alkoholmissbrauch.

Die präoperativ erhobenen laborchemischen Parameter beinhalteten u.a. das Albumin (g/dl), Creatinin (mg/dl), Bilirubin (mg/dl), die Thrombozyten (n*1000/μl), der INR, die Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT), die Gamma-Glutamyltransferase (γ-GT), sowie das AFP. Dabei zeigte sich die γ-GT im Median deutlich erhöht mit 98U/l (Referenz <40U/l), die Transaminasen AST und ALT minimal erhöht mit 39,7U/l und 39,9U/l (Referenz jeweils <35U/l). Bei den übrigen Laborwerten ergaben sich keine Auffälligkeiten.

Tabelle 9: Lebererkrankungen

	Gesamt (n=25)	LRnarrow (n=13)	LRwide (n=12)	p-Wert
Lebererkrankung				0.760
Hepatitis B	7 (28%)	3 (23,1%)	4 (33,3%)	
Hepatitis C	15 (60%)	8 (61,5%)	7 (58,3%)	
Autoimmunhepatitis	1 (4%)	1 (7,7%)	0 (0%)	
Hämochromatose	2 (8%)	1 (7,7%)	1 (8,3%)	

Der labMELD-Score ergab im hiesigen Patientenkollektiv einen medianen Wert von 7 (5 – 22) Punkten. Gemäß der BCLC Klassifikation befanden sich 5,7% der Patienten im sehr frühen (Stadium 0) und 29,5% frühen Stadium (Stadium A) und der Hauptanteil (64,8%) im Stadium B.

Tabelle 10: Patientencharakteristika; AFP: Alpha-Fetoprotein; ALT: Alanin-Aminotransferase; ASA: American Society of Anaesthesiology; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BMI: Body Mass Index; γ -GT: Gamma-Glutamyltransferase; MELD: Model of Endstage Liver Disease

Parameter	Gesamtkollektiv			p-Wert
	(n=88)	LRnarrow (n=41)	LRwide (n=47)	
Alter in Jahren, Median	65 (26-84)	65 (26-84)	66 (41-83)	0.558
Geschlecht, männlich	67 (76,1%)	28 (68,3%)	39 (83%)	0.087
BMI (in kg/m ²), Median	26,45 (14,38-44,86)	25,73 (14,38-38,58)	27,44 (18,04-44,86)	0.128
ASA - Klassifikation				0.429
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
2	40 (48,2%)	17 (47,2%)	23 (48,9%)	
3	41 (49,4%)	19 (52,8%)	22 (46,8%)	
4	2 (2,4%)	0 (0%)	2 (4,3%)	
Hepatitis	23 (26,4%)	12 (30%)	11 (23,4%)	0.325
Alkohol (C2)				0.630
C2-Abusus	16 (18,6%)	6 (15%)	10 (21,7%)	
Z.n. C2-Abusus	5 (5,8%)	3 (7,5%)	2 (4,3%)	
AFP μ g/l, Median	5,85 (0,7-26907)	5,8 (1,12-26907)	5,9 (0,7-18725)	0.778
Bilirubin (mg/dl), Median	0,5 (0,1-3,2)	0,5 (0,1-3,2)	0,5 (0,2-1,6)	0.904
Albumin (g/dl), Median	4,3 (2,7-7,8)	4,4 (3,3-7,8)	4,3 (2,7-5,1)	0.222
INR (International Normalized Ratio), Median	1,04 (0,88-1,43)	1,01 (0,9-1,27)	1,03 (0,88-1,43)	0.153
AST (U/l), Median	39,7 (15,3-635)	41,3 (19-635)	38,45 (15,3-183)	0.214
ALT (U/l), Median	39,9 (9-419)	42,9 (12-419)	30 (9-222)	0.065
γ -GT (U/l), Median	98,05 (9,8-4835)	108,6 (11,9-4835)	92 (9,8-419,3)	0.539
Creatinin (mg/dl), Median	0,9 (0,6-3,9)	0,9 (0,6-3,03)	0,92 (0,69-3,9)	0.196
Thrombozyten (n*1000/ μ l), Median	195,5 (65-610)	200 (45-610)	189 (48-547)	0.288
MELD-Score, Median	7 (5-22)	7 (5-18)	7 (5-22)	0.506
BCLC-Stadium				0.149
0	5 (5,7%)	3 (7,3%)	2 (4,3%)	
A	26 (29,5%)	8 (19,5%)	18 (38,3%)	
B	57 (64,8%)	30 (73,2%)	27 (57,4%)	
C	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
D	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

3.2 Art der Resektion

54,5% der Leberresektionen waren Minorresektionen und 45,5% waren Majorresektionen. Es bot sich kein Unterschied in der Häufigkeitsverteilung zwischen den beiden Resektionsgruppen.

Insgesamt wurden 79,5% aller Leberresektionen anatomisch durchgeführt und nur 20,5% atypisch. In der LRnarrow Gruppe wurden mit 26,8% vergleichsweise mehr atypische Leberresektion als in der LRwide Gruppe (14,9%) durchgeführt. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0.131$).

Tabelle 11: Resektionsart und Resektionsausmaß

	Gesamtkollektiv (n=88)	LRnarrow (n=41)	LRwide (n=47)	p-Wert
Resektionsart				0.131
anatomisch	70 (79,5%)	30 (73,2%)	40 (85,1%)	
atypisch	18 (20,5%)	11 (26,8%)	7 (14,9%)	
Resektionsausmaß				0.212
Majorresektion	40 (45,5%)	21 (51,2%)	19 (40,4%)	
Minorresektion	48 (54,5%)	20 (48,8%)	28 (59,6%)	

Bei zehn Patienten wurde präoperativ eine Pfortaderembolisation (PVE, siehe 1.5.1) durchgeführt. Dabei zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit zwischen den Resektionsgruppen LRwide (n=6/47) oder LRnarrow (n=4/41). Grund für die präoperative PVE war jeweils die Größe des Tumors und das damit zu erwartenden Resektionsausmaß. Der mittlere Tumordurchmesser dieser Patienten lag bei 9,9cm. Acht der zehn Patienten hatten einen solitären Herd, zwei Patienten hatten einen multilokulären Befall des HCCs. Bei drei Patienten lag zusätzlich eine Leberzirrhose vor. Alle zehn Patienten erhielten eine Majorresektion im Sinne einer Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie.

3.2.1 Sekundäre Resektion

Im Rahmen der Datenerhebung wurden Patienten, die eine Vortherapie erhalten hatten und erst sekundär die Leberresektion erhielten, exkludiert. Diese zehn Patienten wurden gesondert analysiert. Neun Patienten erhielten präoperativ zunächst eine TACE (siehe 1.5.3). Dies waren Patienten, die zwischen 2011 und

2017 operiert wurden. Ein Patient, der initial im BCLC Stadium C diagnostiziert wurde, erhielt zunächst drei Monate eine systemische Therapie mit Sorafenib (Tyrosinkinase-Inhibitor) und wurde bei sehr gutem Therapieansprechen im Verlauf reseziert.

Alle zehn Patienten aus diesem Kollektiv waren männlich, die Patienten waren jeweils zu gleichermaßen ASA II und ASA III klassifiziert worden. Nur ein Patient gab einen früheren Alkoholabusus an. Vier Patienten litten an einer Hepatitis, ebenso viele hatten eine Leberzirrhose Child A.

Sechs Patienten hatten ein unifokales HCC, vier hatten zwei oder mehr Tumorherde. Gemäß der BCLC Klassifikation wurde ein Patient im Stadium A diagnostiziert, sieben Patienten im Stadium B und zwei Patienten im Stadium C. Acht Patienten in diesem Kollektiv erhielt eine Majorresektion, die anderen beiden Patienten erhielten ebenfalls eine anatomische Resektion. Atypische Resektionen erfolgten in diesem kleinen Kollektiv keine. Zwei Patienten erhielten präoperativ vor Hemihepatektomie eine Pfortaderembolisation.

In der histopathologischen Untersuchung ließ sich bei vier Patienten keine vitalen Tumorzellen mehr nachweisen, unter anderem war dies der Patient, der über drei Monate eine Sorafenib Therapie erhielt.

Bei fünf Patienten war zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher kein Rezidiv aufgetreten, bei vier Patienten war dies nicht zu eruieren. Ein Patient erlitt ein Rezidiv, dies allerdings erst nach 33 Monaten krankheitsfreiem Überleben.

Drei Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums (34, 52 und 64 Monate postoperativ). Ein Patient erschien nach 40 Monaten postoperativ nicht zu weiteren Nachsorgeuntersuchungen. Sechs Patienten leben zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch. Die 30-Tage und 90-Tage Mortalität betrug jeweils null. Eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier war mit diesem kleinen Kollektiv nicht sinnvoll möglich.

Diese Patienten wurden wie bereits unter 2.2.2 beschrieben gesondert analysiert.

3.3 Tumorcharakteristika

Bei 72,7% der Patienten handelte es sich um ein solitäres HCC, in 27,3% der Fälle lag ein multilokuläres HCC vor. In der Auswertung der histopathologischen

Ergebnisse ergab sich, dass der Großteil (55,7%) der Tumore einem pT1-Stadium zugeordnet wurde. 27,3% wurden pT2 klassifiziert, 13,6% pT3 und bei lediglich drei Patienten (3,4%) zeigte sich ein pT4-Stadium.

Es erfolgte standardmäßig keine Lymphadenektomie im Ligamentum hepatoduoneale, somit wurde bei 67,5% der Patienten kein pathologischer N-Status erhoben. Bei 31,3% wurden tumorfreie Lymphknoten reseziert, nur bei einem Patienten ließen sich Tumorzellen in den Lymphknoten der Station 12 nachweisen. Demnach befanden sich 54,6% der Patienten im UICC Stadium I, 26,1% im Stadium II und 19,3% im Stadium III.

Gemäß des Differenzierungsgrades (Grading) waren 15,9% der Tumore gut differenziert (G1), 68,2% waren mäßig (G2) und 15,9% schlecht (G3) differenziert. Wurden die verschiedenen Resektionsgruppen betrachtet, so konnte gezeigt werden, dass die Patienten in der Gruppe LRhighAFP signifikant häufiger schlecht differenzierte (G3) Tumore hatten als in der LRlowAFP Gruppe ($p=0.019$; siehe Tabelle 11). Zudem wurde der V-Status erhoben, als histopathologischer Nachweis einer vaskulären Invasion. Es wiesen 21,6% aller Patienten einen positiven V-Status (V1/V2) auf, bei 78,4% war histopathologisch keine vaskuläre Invasion nachweisbar (V0). Zwischen den verschiedenen Resektionsgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung des V-Status (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Grading der HCC nach Studiengruppen; G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert; G3: schlecht differenziert

Grading	G1	G2	G3	p-Wert
				$p=0.524$
LRnarrow	8 (19,5%)	28 (68,3%)	5 (12,2%)	
LRwide	6 (12,8%)	32 (68,1%)	9 (19,1%)	
				$p=0.319$
LRsmall	9 (20,5%)	30 (68,2%)	5 (11,4%)	
LRlarge	5 (11,4%)	30 (68,2%)	9 (20,5%)	
				$p=0.019$
LRlowAFP	12 (21,1%)	40 (70,2%)	5 (8,8%)	
LRhighAFP	2 (6,5%)	20 (64,5%)	9 (29%)	

Tabelle 13: Vaskuläre Invasion nach Studiengruppen

V-Status	positiv (V1/2)	negativ (V0)	p-Wert
			0.196
LRnarrow	11 (26,8%)	30 (73,2%)	
LRwide	8 (17%)	39 (83%)	0.150
LRsmall	7 (15,9%)	37 (84,1%)	
LRlarge	12 (27,3%)	32 (72,7%)	0.535
LRlowAFP	12 (21,1%)	45 (78,9%)	
LRhighAFP	7 (22,6%)	24 (77,4%)	

Der mediane Durchmesser des HCC Herdes (oder des größten Herdes) betrug 5,1cm bei einer Spannweite von 1,2 – 22cm. Der mediane Resektionsabstand betrug 7mm.

Bei einem multilokulären HCC-Befall wurde seltener ein weiterer Resektionsabstand von >5mm erreicht als bei solitären HCC (p=0.056; siehe Tabelle 14).

Bei 35,2% der Patienten fand sich in der histopathologischen Untersuchung einer Leberzirrhose. Unter den Resektionsgruppen zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit einer Leberzirrhose. Allerdings fiel ein signifikanter (p=0.001) Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens eines multilokulären HCCs in zirrhotischer (62,5%) und nicht-zirrhotischer (37,5%) Leber auf (siehe Tabelle 13).

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass eine atypische Leberresektion signifikant (p<0.001) häufiger in einer zirrhotischen Leber erfolgte (83,3%) und nur zu 16,7% in einer nicht zirrhotischen Leber (siehe Abbildung 6).

Tabelle 14: Solitäre und multifokale HCC in Zirrhose und Nicht-Zirrhose

	Zirrhose	Nicht-Zirrhose	p-Wert
Herdanzahl			0.001
1	16 (25%)	48 (75%)	
>1	15 (62,5%)	9 (37,5%)	

Tabelle 15: Histopathologische Ergebnisse

Parameter	Gesamtkollektiv (n=88)	LRnarrow (n=41)	LRwide (n=47)	p- Wert
Herdanzahl				0.056
1	64 (72,7%)	26 (63,4%)	38 (80,9%)	
>1	24 (27,3%)	16 (36,6%)	9 (19,1%)	
Tumordurchmesser in cm, Median	5,1 (1,2 - 22)	5,7 (1,4 - 19,5)	4,8 (1,2 - 22)	0.564
T-Klassifikation				0.159
pT1a	5 (5,7%)	3 (7,3%)	2 (4,3%)	
pT1b	44 (50%)	16 (39%)	28 (69,6%)	
pT2	24 (27,3%)	11 (26,8%)	13 (27,7%)	
pT3	12 (13,6%)	9 (22%)	3 (6,4%)	
pT4	3 (3,4%)	2 (4,9%)	1 (2,1%)	
N-Klassifikation				0.391
N0	26 (31,3%)	10 (26,3%)	16 (35,6%)	
N1	1 (1,2%)	1 (2,6%)	0 (0%)	
Nx	56 (67,5%)	27 (71,1%)	29 (64,4%)	
V-Status				0.196
V0	69 (78,4%)	30 (73,2%)	39 (83%)	
V1/2	19 (21,6%)	11 (26,8%)	8 (17%)	
Grading				0.524
G1	14 (15,9%)	8 (19,5%)	6 (12,8%)	
G2	60 (68,2%)	28 (68,3%)	32 (68,1%)	
G3	14 (15,9%)	5 (12,2%)	9 (19,1%)	
UICC Stadium				0.063
I	48 (54,5%)	18 (43,9%)	30 (63,8%)	
II	23 (26,1%)	11 (26,8%)	12 (25,5%)	
III	17 (19,3%)	12 (29,3%)	5 (10,6%)	
Leberzirrhose	31 (35,2%)	14 (34,1%)	17 (36,2%)	0.511

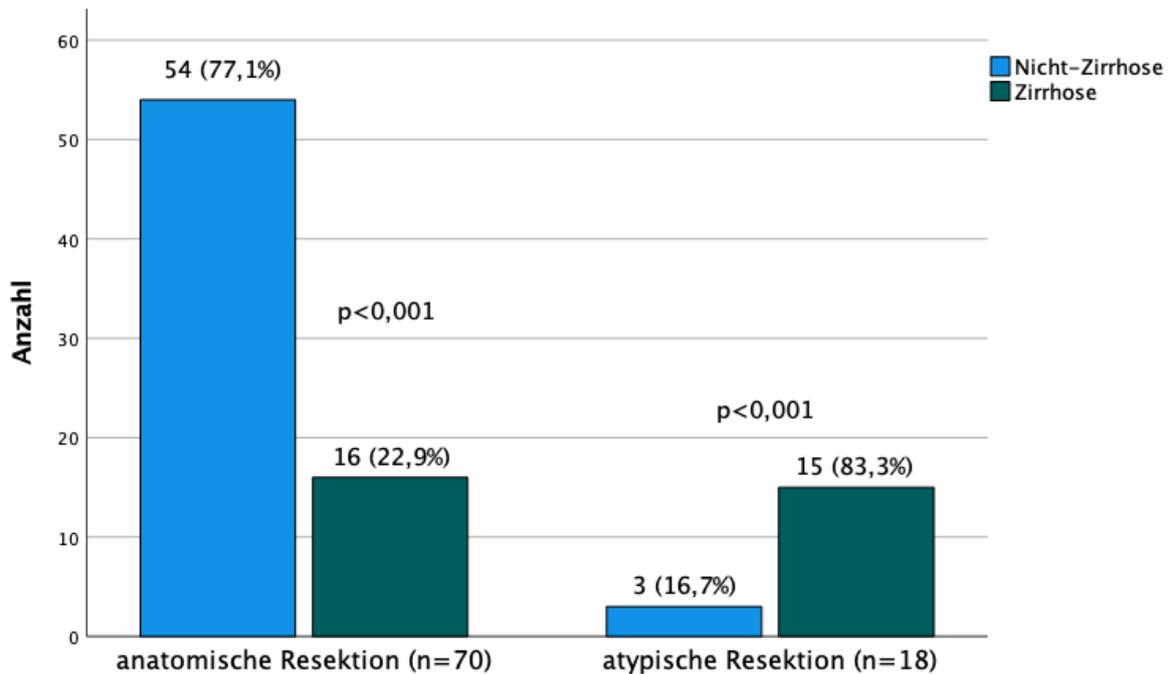


Abbildung 6: Häufigkeit der anatomischen und atypischen Resektion in Zirrhose und Nicht-Zirrhose

Mit Blick auf die tumorspezifischen Eigenschaften konnten wir feststellen, dass eine schlechte Tumordifferenzierung signifikant häufiger mit einem präoperativ erhöhten AFP-Serumlevel einherging ($p=0.016$). Zusätzlich fiel auf, dass Patienten mit einer Hepatitis ebenfalls signifikant häufiger präoperativ erhöhte AFP-Serumwerte aufwiesen. Dagegen hatten Patienten mit einer histopathologisch nachgewiesenen (mikro)vaskulären Invasion rückblickend häufiger unauffällige AFP-Serumwerte (siehe Tabelle 15), der Unterschied zeigte sich jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 16: Häufigkeit von Hepatitis, Zirrhose, (mikro)vaskulärer Invasion und schlechter Differenzierung im Hinblick auf das präoperative Alpha-Fetoprotein-Serumlevel

	LRlowAFP (n=57)	LRhighAFP (n=31)	p-Wert	
Hepatitis	22	8 (31,8%)	15 (68,2%)	<0.001
Zirrhose	31	17 (54,8%)	14 (45,2%)	0.114
V 1/2	19	12 (63,2%)	7 (36,8%)	0.535
G3	14	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0.016

3.4 Postoperative Morbidität und Mortalität

Die postoperative Morbidität und Mortalität wurde nach der Clavien-Dindo Einteilung erhoben (siehe 2.2.3). Die Gesamtmorbidität lag bei 61,4%. Vier Patienten (4,5%) verstarben postoperativ (Clavien-Dindo Grad V). 45,5% aller Patienten erlitten eine Minor-Komplikation (Clavien-Dindo Grad I und II). Höhergradige (Clavien-Dindo \geq Grad IIIa) postoperative Komplikationen traten nur bei 15,9% der Patienten auf.

Der mediane CCI (siehe 2.2.3) betrug 20,9 (8,7 – 100) Punkte. Die Gesamtmorbidität der Patienten in der LRnarrow Gruppe war mit 21,75 CCI Punkten im Median signifikant höher als die der Patienten in der LRwide Gruppe mit lediglich 16,55 CCI Punkten ($p=0.041$). 19,3% der Patienten erfuhren postoperativ eine Einschränkung der Leberfunktion (PHLF, siehe 2.2.3). Dabei wurden drei Schweregrade unterschieden: Grad A trat bei 9,1% der Patienten auf und Grad B bei 6,8%. Drei Patienten (3,4%) erlitten postoperativ ein hochgradiges Leberversagen (Grad C), alle drei Patienten stammten aus der Gruppe LRnarrow und litten an einer Leberzirrhose. Demnach erlitten Patienten aus der LRnarrow Resektionsgruppe signifikant häufiger ($p=0.048$) ein höhergradiges PHLF (Grad B + C) als Patienten aus der LRwide Gruppe (siehe Tabelle 16). Ebenso trat ein PHLF signifikant häufiger ($p=0.046$) bei Patienten mit einer Leberzirrhose auf (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Postoperatives Leberversagen, PHLF: Posthepatectomy liver failure

	Gesamtkollektiv (n=88)	LRnarrow (n=41)	LRwide (n=47)	p-Wert
PHLF				0.048
kein/Grad A	79 (89,9%)	34 (82,9%)	45 (95,7%)	
Grad B + C	9 (10,2%)	7 (17,1%)	2 (4,3%)	

Tabelle 18: Postoperatives Leberversagen bei Leberzirrhose, PHLF: Posthepatectomy liver failure

	Gesamtkollektiv (n=88)	Zirrhose (n=31)	Nicht-Zirrhose (n=57)	p-Wert
PHLF				0.046
kein/Grad A	79 (89,9%)	25 (80,6%)	54 (94,7%)	
Grad B + C	9 (10,2%)	6 (19,4%)	3 (5,3%)	

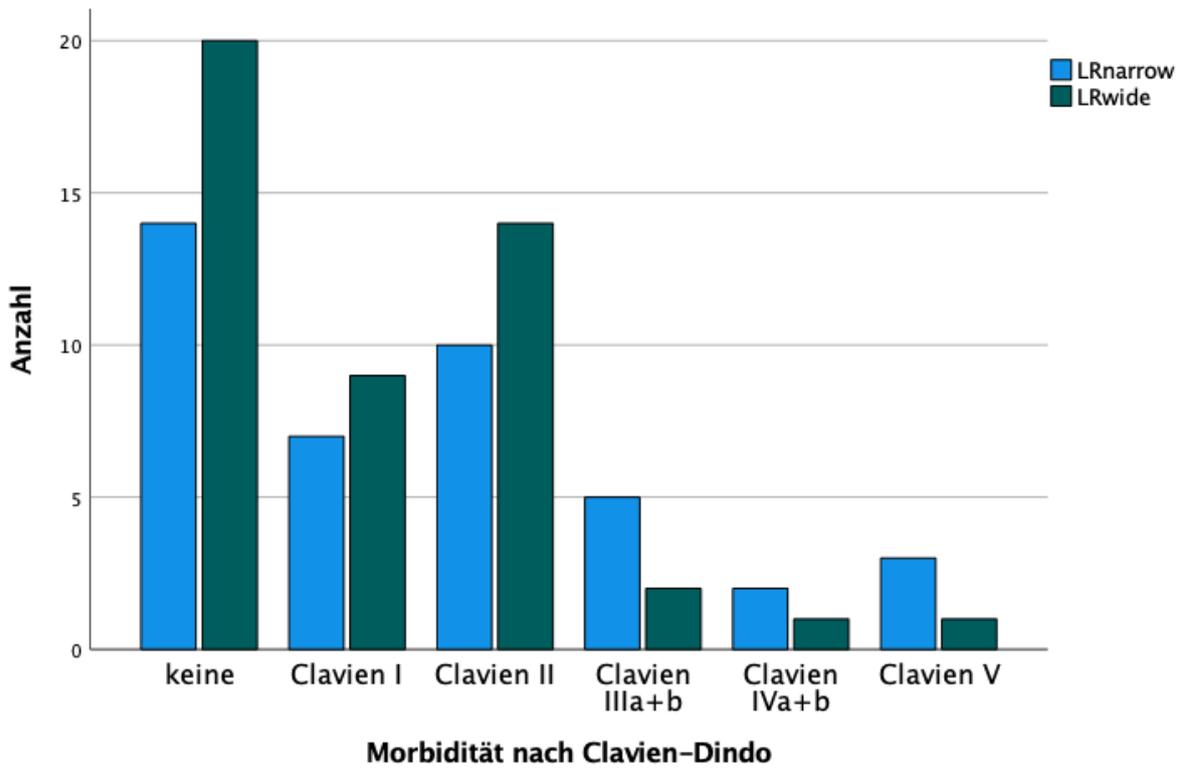


Abbildung 7: Postoperative Komplikationsrate nach Clavien-Dindo

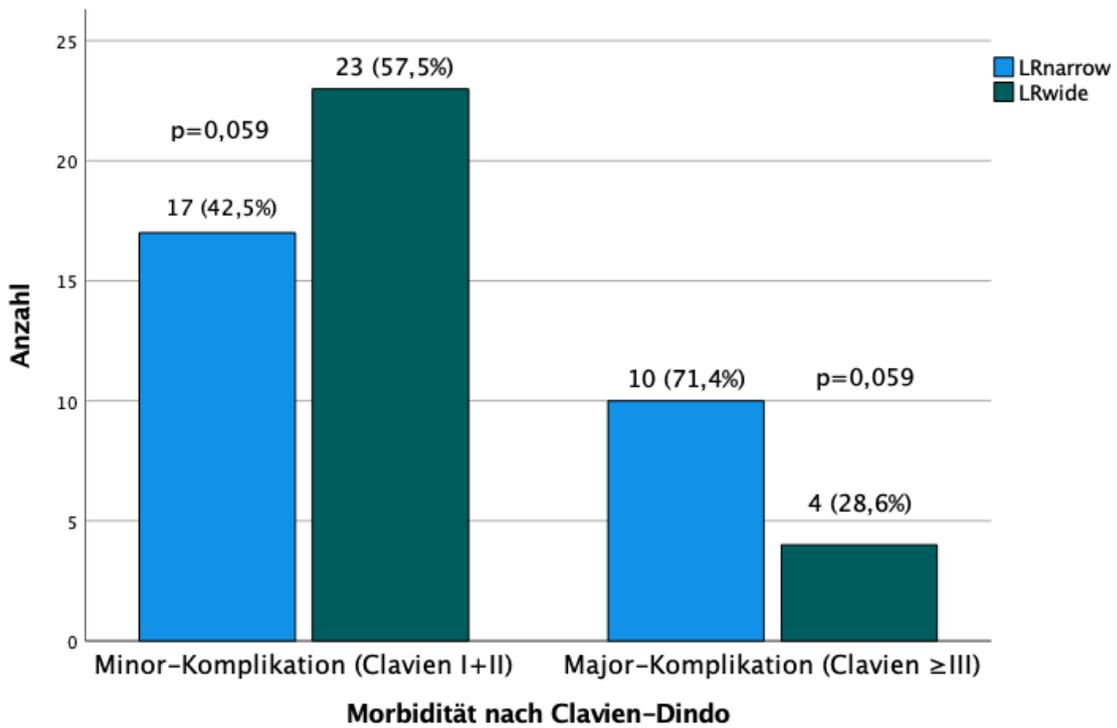


Abbildung 8: Minor- und Majorkomplikationen nach Clavien-Dindo

Fünf Patienten (5,7%) mussten aufgrund einer Komplikation einer erneuten Operation unterzogen werden, vier Patienten (9,8%) aus der Gruppe LRnarrow und ein Patient (2,1%) aus der LRwide Gruppe ($p=0.141$).

Es zeigte sich ein Trend, wenn die postoperativen Komplikationen in Minor (Clavien I und II) und Major (Clavien IIIa+b, IVa+b, V) unterteilt wurden. Patienten aus der Resektionsgruppe LRnarrow erlitten häufiger eine Major-Komplikation als Patienten aus der LRwide Gruppe (11,4% vs. 4,5%, $p=0.059$).

Die 30-Tage Mortalität betrug 4,5%, zwei weitere Patienten verstarben innerhalb der ersten 90-Tage (6,8%). Bei den Todesursachen innerhalb von 30 Tagen handelte es sich einmal um ein fulminantes Leberversagen nach Hemihepatektomie, einmal um ein pulmonales Versagen bei interstitieller Pneumonie, einmal um eine fulminante Lungenarterienembolie und einmal um ein Leberversagen nach hämorrhagischen Schock bei postoperativer Blutung. Die anderen beiden Patienten verstarben ca. zweieinhalb Monate nach der Operation. Der eine Patient hatte eine persistierende Galleleckage nach Trisektorektomie bei lokal fortgeschrittenem HCC, sodass die palliative Therapie besprochen wurde. Bei dem zweiten Patienten ist die Todesursache unbekannt, zuletzt war der Patient wenige Wochen postoperativ aus der Reha aufgrund einer oberen gastrointestinalen Blutung in der Inneren Medizin stationär gewesen.

Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer (length of stay, LOS) betrug 13 (5 – 67) Tage ohne Unterschied zwischen den Resektionsgruppen.

Die Etablierung des interdisziplinären Leberboards mit Gründung des Leberzentrums Würzburg im Jahr 2012 zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die postoperative Morbidität der Patienten. So lag die postoperative Morbidität im Zeitraum von 2003-2011 vor der Initiierung des Leberboard bei 55,6% und viel in der darauffolgenden Periode (2012-2018) auf 44,4% ab ($p=0.007$). Die Anzahl der Majorkomplikationen sank von 30% auf 20,8% ($p=0.328$), die Rate an PHLF von 25,6% auf 14,3% ($p=0.143$).

Die 30 Tage Mortalität lag vor Etablierung des Leberboards bei 2,6% (ein Patient) und nach Etablierung bei 6,1% (drei Patienten), $p=0.399$. Hingegen zeigte sich die 90 Tage Mortalität nach Etablierung des Leberboards mit 10,2% (fünf Patienten) gegenüber zu vor 2012 mit 2,6% erhöht ($p=0.163$).

3.5 Rezidivfreies Überleben (Disease free survival, DFS)

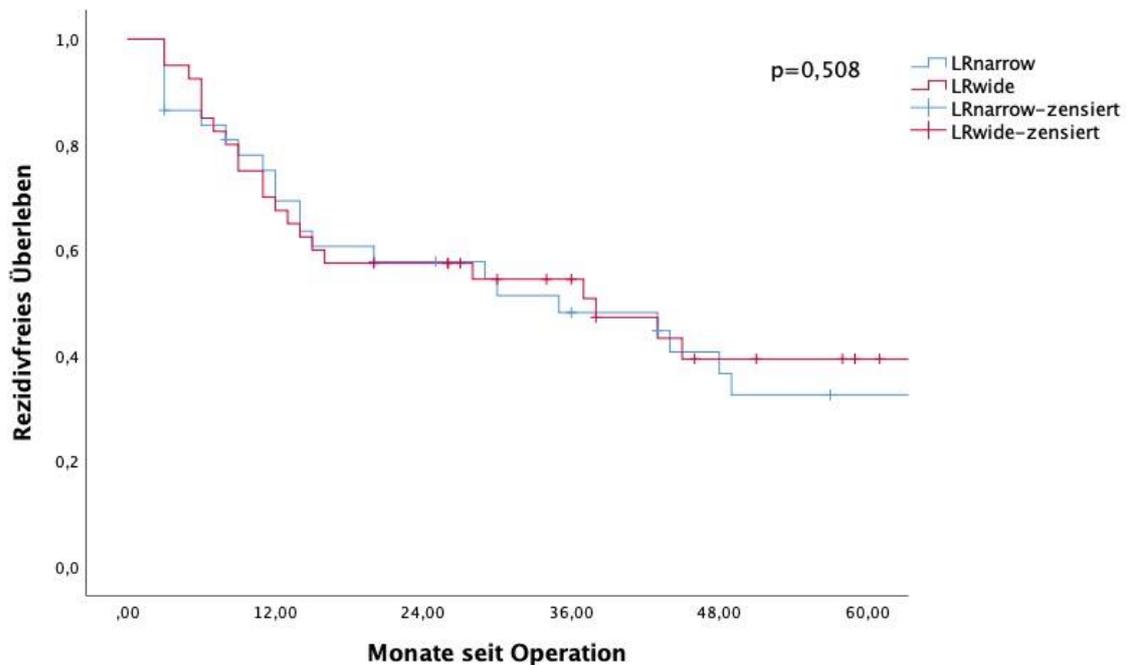
Von den 88 Patienten verstarben sechs (6,8%) innerhalb der ersten 90 Tage (siehe 3.4.), diese wurden nicht in die Überlebensanalysen mit einbezogen. Zudem waren fünf Patienten (5,7%) nicht zur Nachsorge vorstellig, diese Patienten wurden als „lost-to-follow-up“ deklariert und ebenfalls nicht in die Analyse inkludiert.

Insgesamt wurden daher 77 Patienten in die DFS Analyse mit einbezogen, von denen 47 Patienten (61%) zum Zeitpunkt der Datenauswertung ein Rezidiv erlitten hatten. Davon wurde bei 32 Patienten (68,1%) ein Rezidiv innerhalb der ersten 2 Jahre postoperativ diagnostiziert. Bei 12 Patienten (25,5%) wurden bereits in der ersten Nachsorgeuntersuchung drei oder sechs Monate postoperativ neue HCC Herde in der verbliebenen Leber festgestellt. 15 Patienten (31,9%) erlitten erst über zwei Jahre postoperativ ein Rezidiv.

Tabelle 19: Früh- und Spätrezidive

Rezidiv	Gesamt (n=47)	LRwide	LRnarrow	p-Wert
Frührezidiv				0.677
6 Monate postoperativ	12 (25,5%)	6 (26,1%)	6 (25%)	
6 - 24 Monate postoperativ	20 (42,6%)	11 (47,8%)	9 (37,5%)	
Spätrezidiv				
>24 Monate postoperativ	15 (31,9%)	6 (26,1%)	9 (37,5%)	

Das mediane krankheitsfreie Überleben für das Gesamtkollektiv waren 37 Monate. In der LRwide Gruppe betrug das mediane DFS 38 Monate, in der LRnarrow Gruppe 35 Monate; p=0.508.



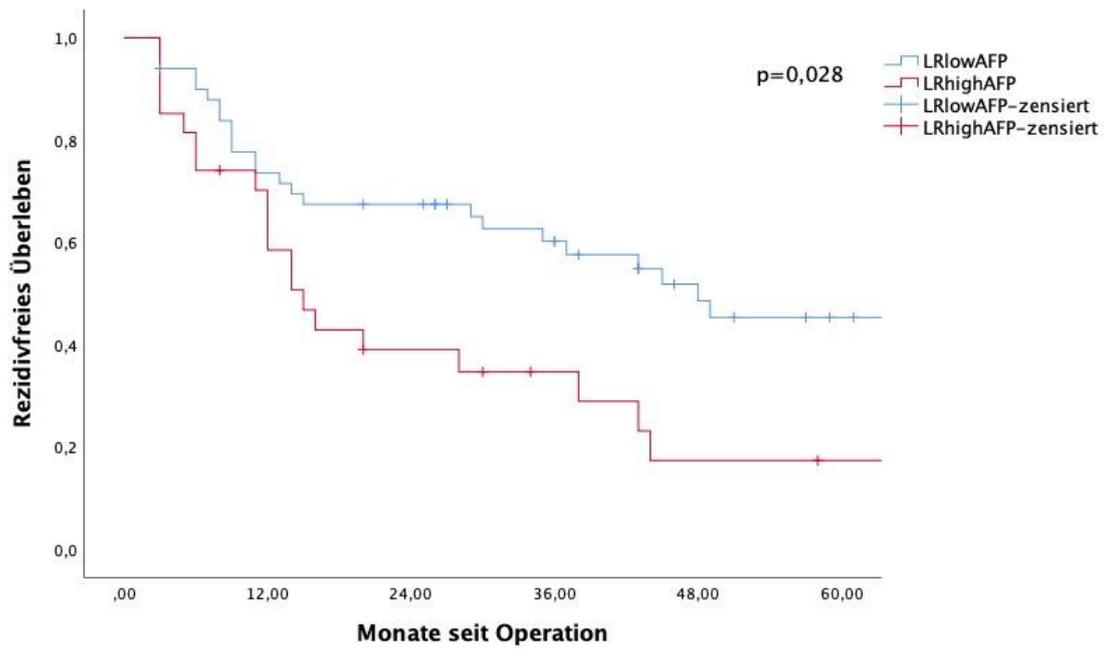
LRnarrow	37	26	19	15	10	7
LRwide	40	28	22	16	9	6

Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Resektionsgruppen

Bei 88,9% der Rezidive handelte es sich um neu aufgetretene HCC Herde in der verbliebenen Leber. Bei lediglich 11,1% traten Fernmetastasen in der Lunge und den Weichteilen auf.

Patienten mit einem Tumorrezidiv und einem Margin ≤ 5 mm im primären Tumorresektat (n=24) wiesen zu 95,8% ein Lokalrezidiv auf. Lediglich ein Patient (4,2%) bildete Fernmetastasen aus. Offenbar war dies aufgrund der geringen Fallzahl jedoch gegenüber der LRwide Gruppe statistisch nicht signifikant (p=0.187). Dort entwickelten vier der 23 Patienten (17,4%) eine Fernmetastasierung aus.

Patienten aus der LRhighAFP Gruppe hatten ein signifikant verkürztes krankheitsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten aus der LRlowAFP Gruppe. (medianes DFS 48 Monate vs. 15 Monate, p=0.028.)



LRlowAFP	50	36	32	25	16	11
LRhighAFP	27	18	9	6	3	2

Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben in Monaten nach präoperativen AFP-Serumlevel

Hinsichtlich der Tumorgröße zeigte sich das rezidivfreie Überleben für große Tumore deutlich reduziert (medianes DFS: LRsmall 44 Monate vs. LRlarge 20 Monate), allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0.234$)

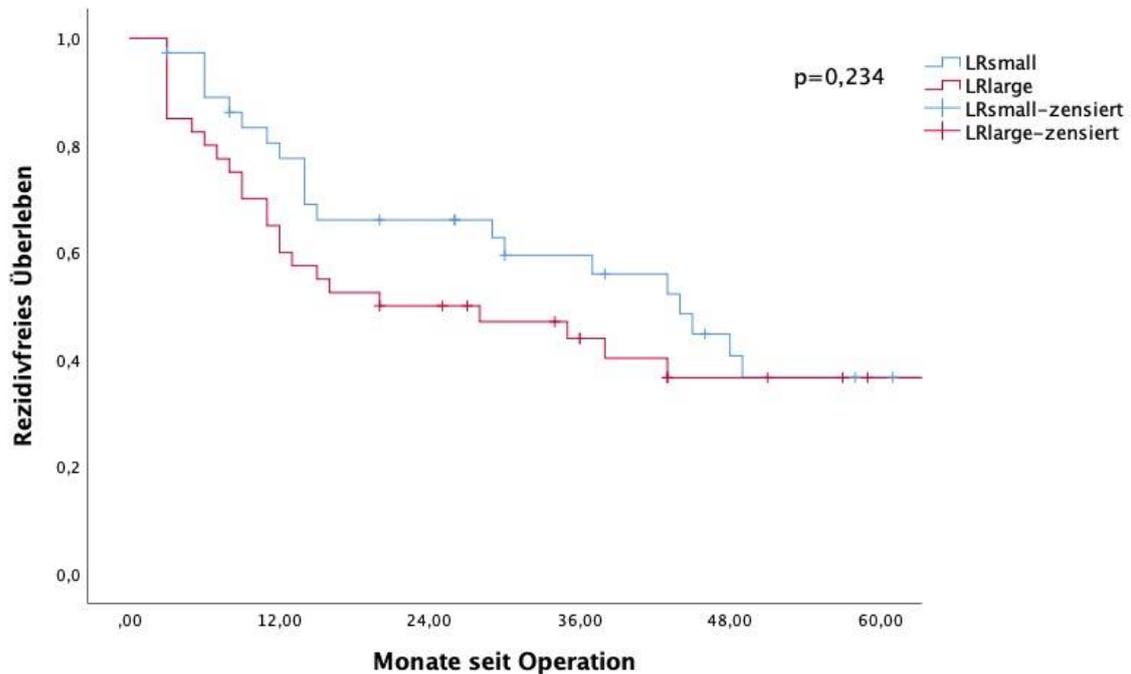
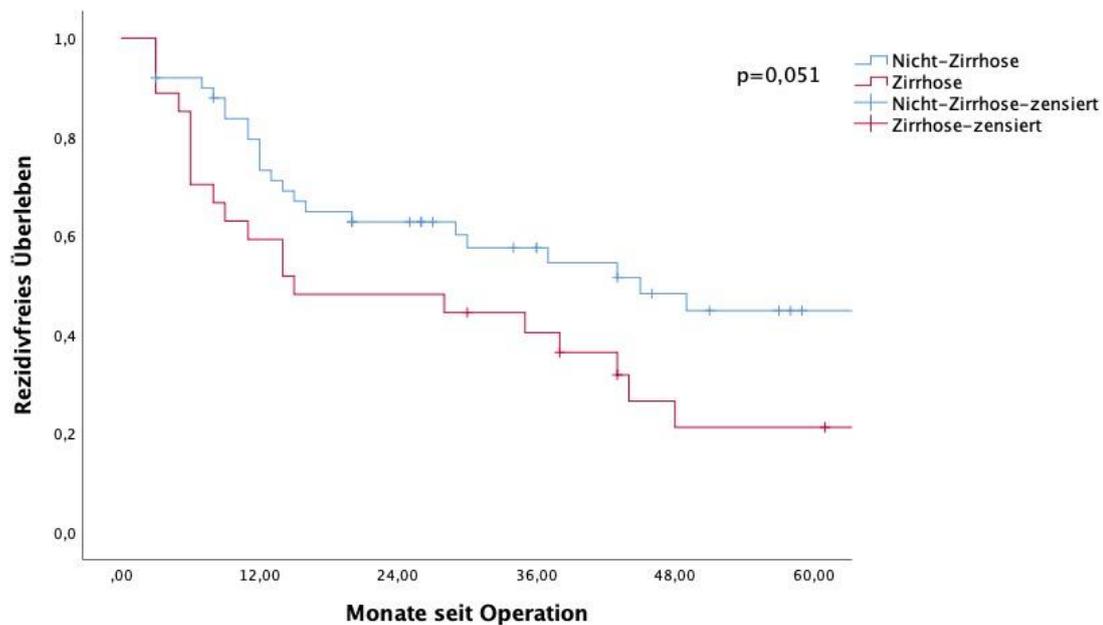


Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben in Monaten hinsichtlich der Tumorgöße

Ebenfalls ließ sich kein Unterschied ($p=0.585$) im rezidivfreien Überleben zwischen den Patienten, die eine anatomische (medianes DFS 38 Monate) und eine atypische (medianes DFS 30 Monate) Resektion erhielten, feststellen.

Patienten mit einer Leberzirrhose dagegen hatten ein schlechteres DFS als Patienten ohne Leberzirrhose (medianes DFS 15 Monate vs. 45 Monate, $p=0.051$; siehe Abbildung 11).



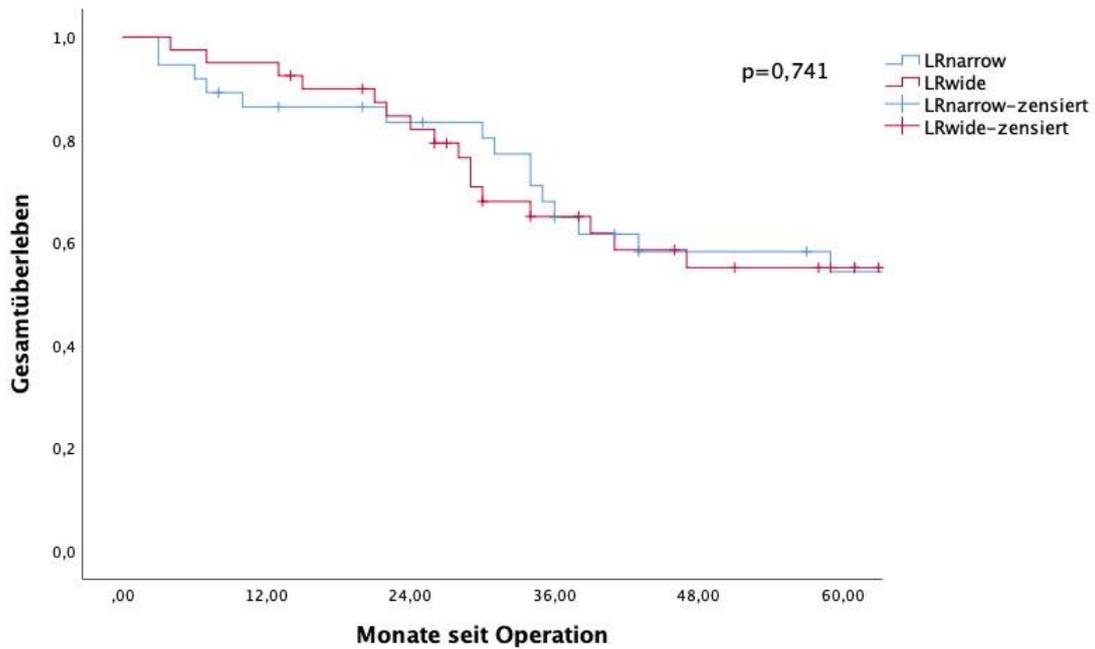
Nicht-Zirrhose	48	36	26	19	13	9
Zirrhose	27	16	13	9	5	4

Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben in Monaten hinsichtlich bei Leberzirrhose

3.6 Gesamtüberleben (Overall survival, OS)

Insgesamt wurden 77 Patienten in die Analyse des Gesamtüberlebens mit einbezogen. Fünf (5,7%) Patienten entfielen als „lost-to-follow-up“, zudem entfielen die Patienten, die innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ verstarben (siehe 2.4). Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren 50 Patienten (56,8%) bereits verstorben.

Das mediane Gesamtüberleben für das Gesamtkollektiv waren 67 Monate ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Resektionsgruppen LRwide (medianes OS 67 Monate) und LRnarrow (medianes OS 69 Monate), $p=0.741$.



LRnarrow	37	31	28	22	16	14
LRwide	40	38	32	21	16	13

Abbildung 13: Gesamtüberleben in Monaten nach Resektionsgruppen

Allerdings konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben von Patienten mit einem präoperativ hohen AFP-Level um mehr als 50% reduziert war im Gegensatz zu Patienten mit einem präoperativ niedrigen AFP-Level (medianes OS: 34 Monate vs. 82 Monate, $p=0.001$). Zudem ließ sich darstellen, dass das mediane Gesamtüberleben von Tumoren $\leq 5\text{cm}$ mehr als doppelt so lang war wie bei Tumoren $>5\text{cm}$ (82 Monate vs. 35 Monate, $p=0.014$).

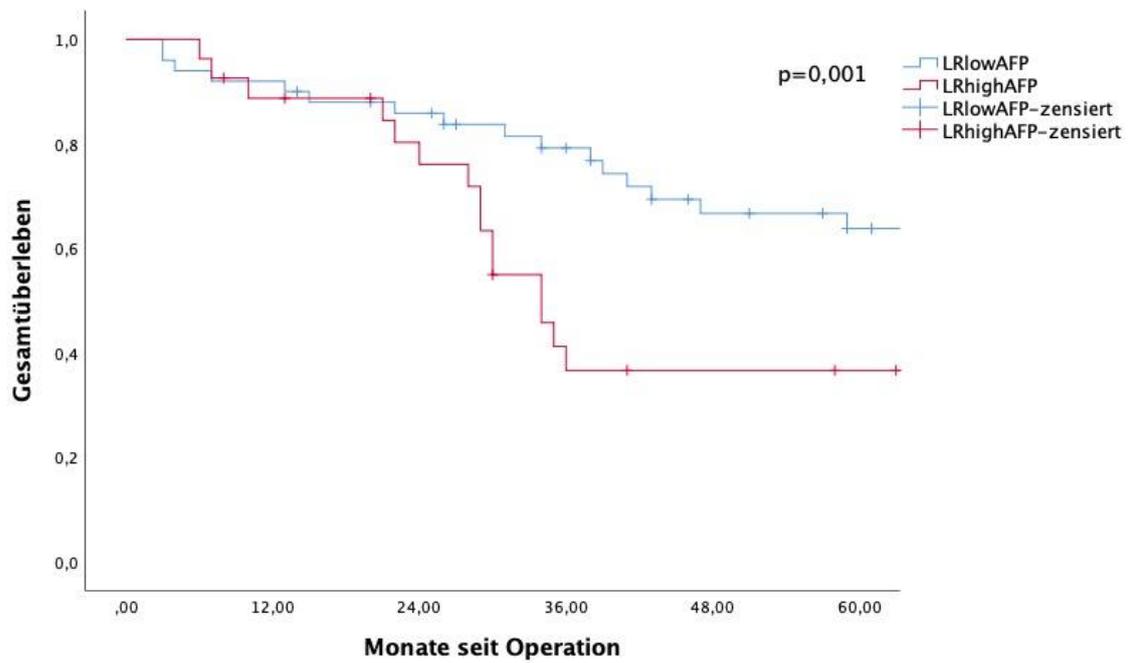


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit vom präoperativen AFP-Serumlevel

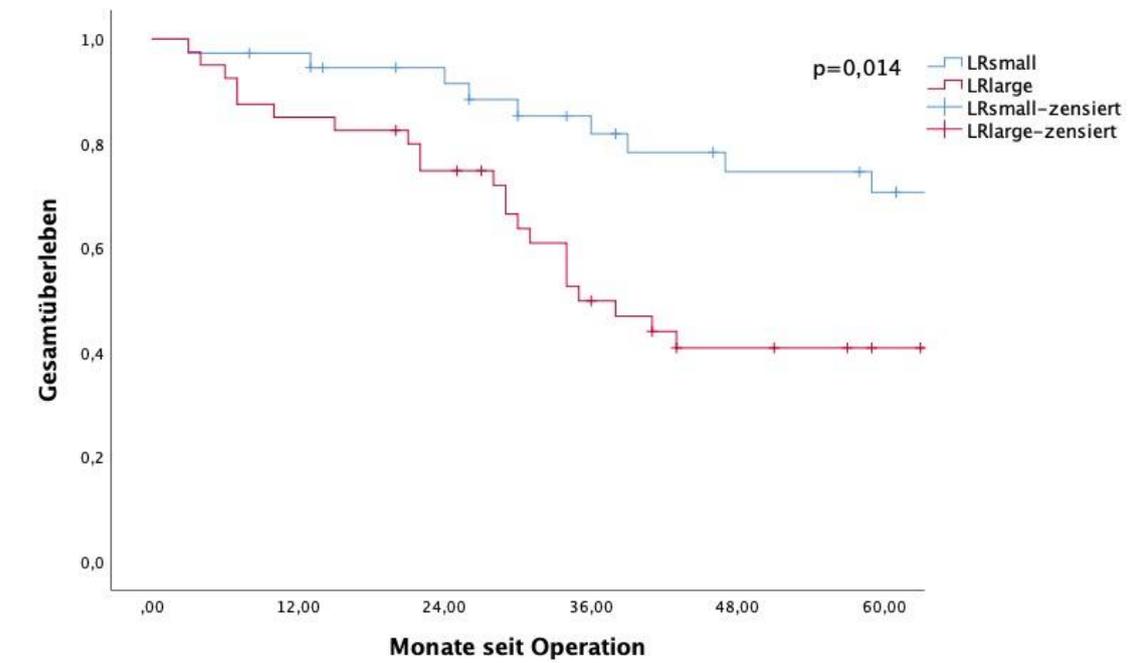


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Monaten hinsichtlich der Tumorgöße

Die Resektionsart (anatomisch vs. atypische Leberresektion) hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (medianes OS: 67 vs. 69 Monate, $p=0.813$). Die zusätzliche Stratifizierung nach dem Resektionsabstand bei atypischer und anatomischer Leberresektion erbrachte ebenfalls keinen Unterschied im Gesamtüberleben. Allerdings befanden sich nur 18 Patienten mit einer atypischen Leberresektion in der Überlebensanalyse, daher sind die Ergebnisse nur eingeschränkt aussagekräftig.

Nach Etablierung des Leberboards 2012 zeigte sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten um zehn Monate (medianes OS: 59 Monate vs. 69 Monate), dies war statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0.466$).

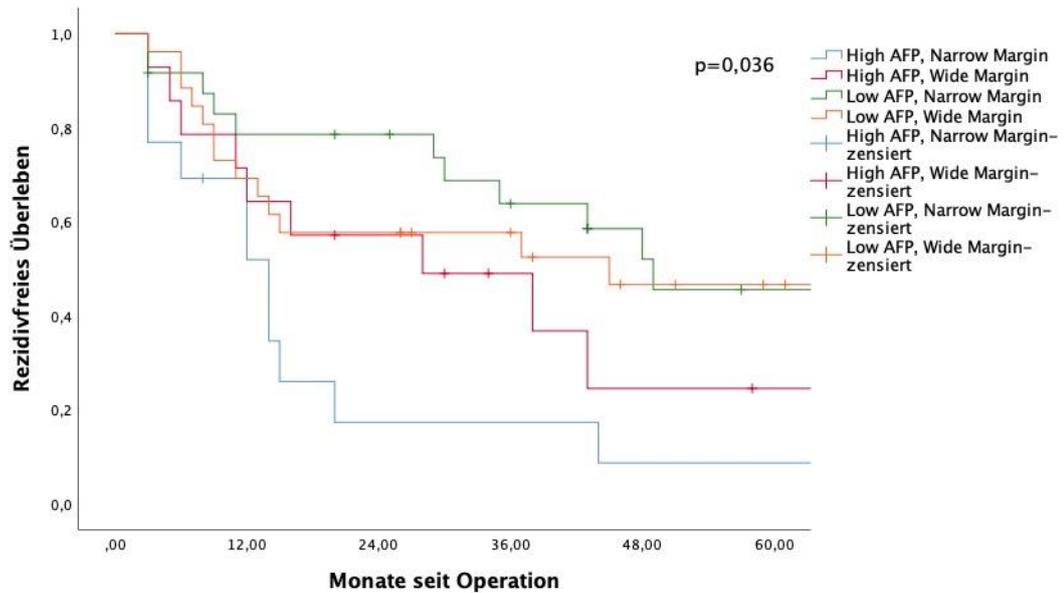
3.7 Resektionsabstand und AFP

Da sich die Höhe des präoperativen AFP-Levels als signifikanter Einflussfaktor für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben präsentierte, wurden Subgruppen erstellt, die sowohl die Höhe des Serum-AFP als auch den Resektionsabstand berücksichtigten. Ziel war es analog zu Lee et al. [89] den potentiellen Einfluss des präoperativen AFP-Wertes auf die Wahl des Resektionsabstandes zu untersuchen. Folgende vier Gruppen wurden gebildet:

- Gruppe 1 (17%): High AFP ($>15\mu\text{g/l}$) + Narrow Margin ($\leq 5\text{mm}$)
- Gruppe 2 (18,2%): High AFP ($>15\mu\text{g/l}$) + Wide Margin ($>5\text{mm}$)
- Gruppe 3 (29,5%): Low AFP ($\leq 15\mu\text{g/l}$) + Narrow Margin ($\leq 5\text{mm}$)
- Gruppe 4 (35,2%): Low AFP ($\leq 15\mu\text{g/l}$) + Wide Margin ($>5\text{mm}$)

In der Abbildung 15 ist das rezidivfreie Überleben stratifiziert nach den o.g. vier Gruppen abgebildet.

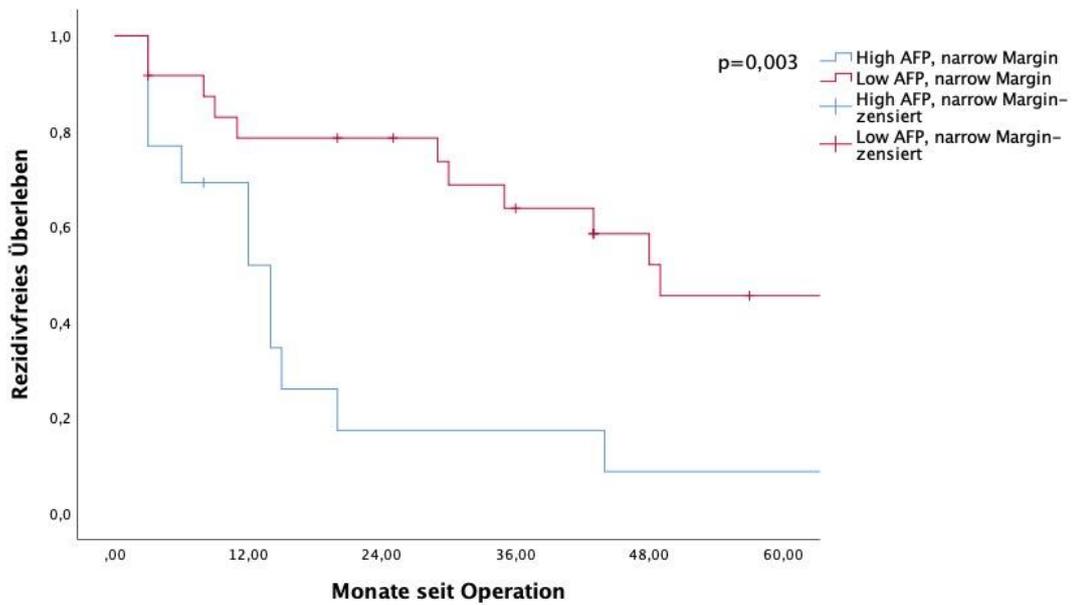
Es zeigte sich, dass die Gruppe 3 mit einem hohen AFP-Level und gleichzeitig einem geringen Resektionsabstand am schlechtesten Abschnitt und im Median lediglich 14 Monate krankheitsfreies Überleben hatte. Dagegen hatte die Gruppe mit dem niedrigen AFP-Level und einem geringen Resektionsabstand im Median ein rezidivfreies Überleben von 49 Monaten. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch signifikant ($p=0.003$; siehe Abbildung 16)



Group	0	12	24	36	48	60
High AFP, Narrow Margin	13	8	2	2	1	1
High AFP, Wide Margin	14	10	7	4	2	1
Low AFP, Narrow Margin	24	18	17	13	9	6
Low AFP, Wide Margin	26	18	15	12	7	5

Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben nach Margin und präoperativen AFP stratifiziert

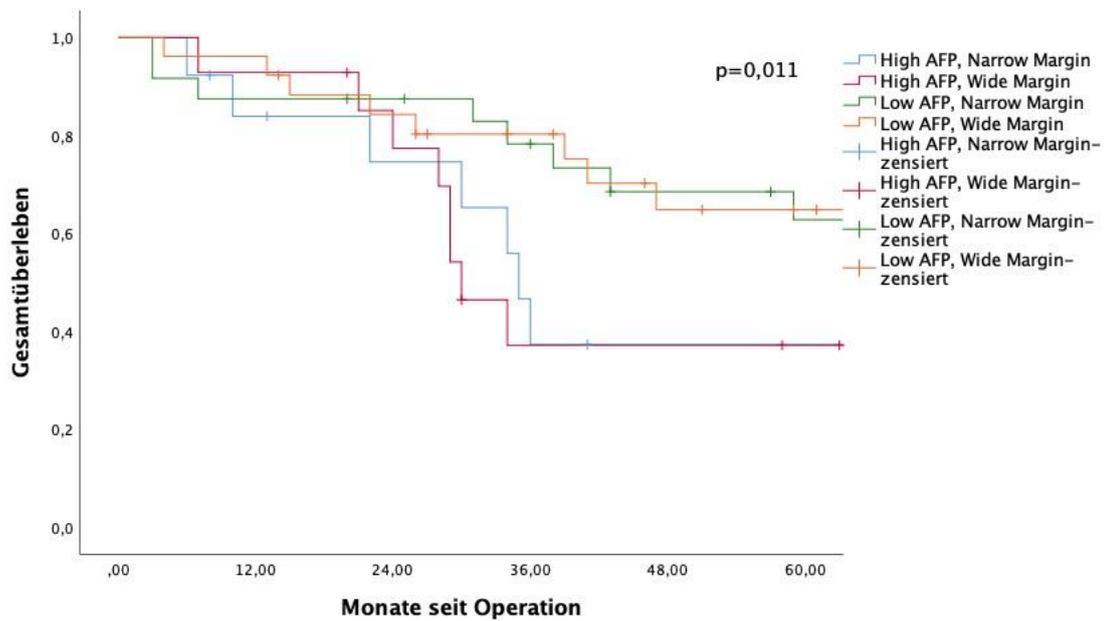
Unter den Patienten mit einem hohen AFP Level war das rezidivfreie Überleben bei den Patienten mit einem Resektionsabstand >5mm doppelt so lang wie bei Patienten mit einem schmalen tumorfreien Abstand zum Resektatrand (28 Monate vs. 14 Monate medianes DFS, $p=0.170$). Bei jedoch sehr kleinem Kollektiv (27 Patienten mit $AFP > 15 \mu g/l$) war dies statistisch nicht signifikant.



High AFP, Narrow Margin	13	8	2	2	1	1
Low AFP, Narrow Margin	24	18	17	13	9	6

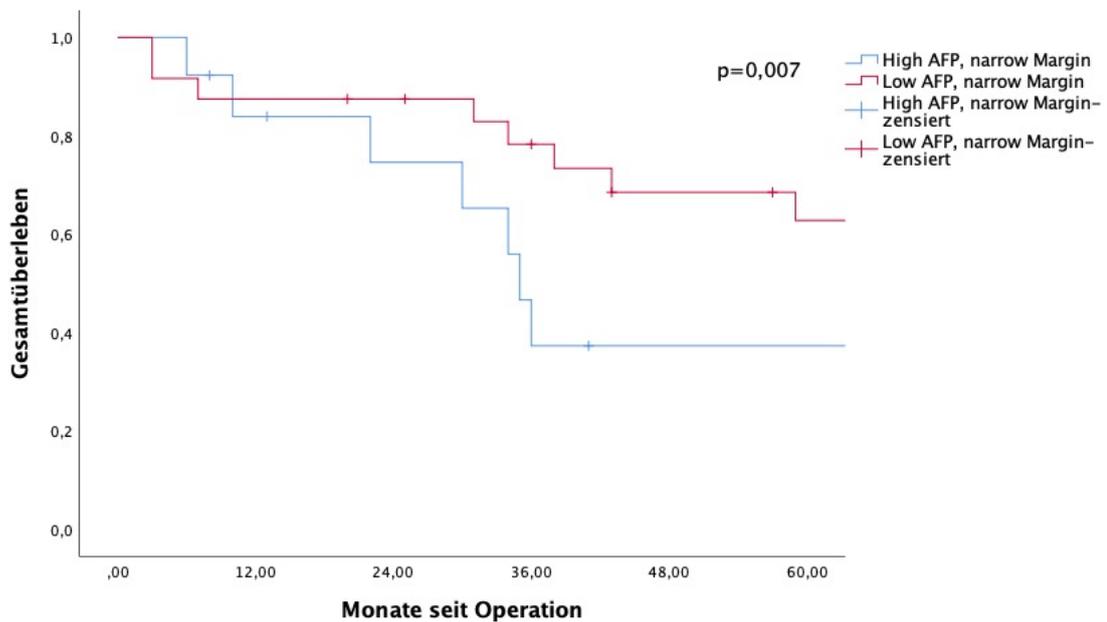
Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben bei schmalen Margin nach Höhe des präoperativen AFP-Serumlevels stratifiziert

Insgesamt zeigte sich, wie bereits bekannt in den Gruppen 3 (101 Monate) und 4 (76 Monate) mit einem niedrigen AFP-Level ein besseres Gesamtüberleben als in den Gruppen 1 (35 Monate) und 2 (30 Monate) mit einem hohen AFP-Level. Mit Blick auf die einzelnen Gruppen untereinander konnte dargestellt werden, dass es einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben ($p=0.007$) zwischen der Gruppe 1 (High AFP ($>15\mu\text{g/l}$) + Narrow Margin ($\leq 5\text{mm}$)) und der Gruppe 3 (Low AFP ($\leq 15\mu\text{g/l}$) + Narrow Margin ($\leq 5\text{mm}$)) gab, siehe Abbildung 18.



High AFP, Narrow Margin	13	10	8	5	3	3
High AFP, Wide Margin	14	13	11	4	4	3
Low AFP, Narrow Margin	24	21	20	17	13	11
Low AFP, Wide Margin	26	25	21	17	12	10

Abbildung 18: Gesamtüberleben nach Margin und präoperativen AFP stratifiziert



High AFP, narrow Margin	13	10	8	5	3	3
Low AFP, narrow Margin	24	21	20	17	13	11

Abbildung 19: Gesamtüberleben bei schmalen Margin nach Höhe des präoperativen AFP-Serumlevels stratifiziert

Dagegen konnte kein Unterschied im Überleben unter den Patienten mit einem hohen AFP-Level hinsichtlich des Resektionsabstandes nachgewiesen werden. Die Gruppe 1 (High AFP, narrow margin) hatten ein medianes OS von 35 Monaten und die Gruppe 2 (High AFP, wide margin) medianes OS 30 Monaten.

3.8 Abhängige und unabhängige Risikofaktoren für das rezidivfreie (DFS) und Gesamtüberleben (OS)

3.8.1 Univariate Analyse

Zur Identifikation unabhängiger und abhängiger Risikofaktoren wurden verschiedene Variablen getestet.

3.8.1.1 Rezidivfreies Überleben

Wie bereits unter 3.5. dargestellt, ließ sich das präoperative AFP-Serumlevel als signifikanter Einflussfaktor auf das krankheitsfreie Überleben feststellen, für die Parameter Resektionsabstand und Tumorgröße war dies nicht feststellbar. Es wurden daher weitere tumor-, sowie patientenspezifische Eigenschaften als Einflussfaktor auf das rezidivfreie Überleben untersucht.

Patienten mit einer Leberzirrhose hatten ein deutlich schlechteres DFS als Patienten ohne Leberzirrhose (medianes DFS 15 Monate vs. 45 Monate, $p=0.051$). Das Vorliegen eines positiven V-Status (V1/V2) ging ebenfalls mit einem signifikant ($p=0.017$) schlechterem rezidivfreiem Überleben einher (medianes DFS 14 Monate). Patienten ohne vaskuläre Invasion hatten dagegen ein medianes DFS von 44 Monaten.

Die Tumore wurden gemäß ihrem Grading in *lowgrade* (gut und mäßig differenzierte, G1/2) und *highgrade* (schlecht differenzierte, G3) HCC unterteilt. Dabei konnte ein signifikant ($p=0.001$) schlechteres krankheitsfreies Überleben für G3-differenzierte Tumore belegt werden, medianes DFS 6 Monate, während *lowgrade* HCCs ein medianes DFS von 43 Monaten aufwiesen.

Das BCLC Stadium hatte keinen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben (medianes DFS BCLC Stadium A 45 Monate vs. BCLC Stadium B 20 Monate; $p=0.164$). Dagegen konnte für das rezidivfreie Überleben ein signifikanter ($p=0.003$) Vorteil bei Patienten im UICC Stadium I (medianes DFS

48 Monate) gegenüber Patienten mit einem UICC Stadium >I (medianes DFS 14 Monate) festgestellt werden.

Als weiterer Einflussfaktor wurde die ASA-Klassifikation der Patienten betrachtet. Der präoperative ASA-Score konnte im DFS ebenfalls keinen signifikanten ($p=0.510$) Unterschied ausmachen. Das mediane DFS bei Patienten mit einem ASA-Score >2 betrug 30 Monate, während es bei Patienten mit einem ASA-Score ≤ 2 im Median 43 Monate waren.

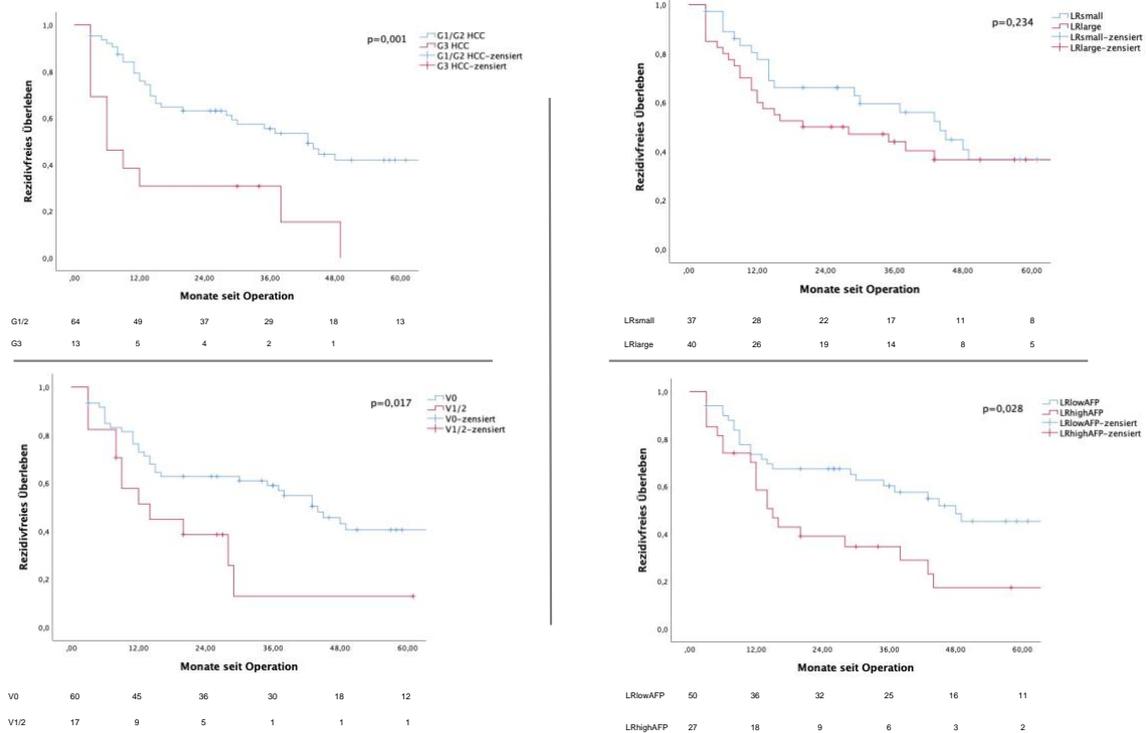


Abbildung 20: Univariate Analyse tumorspezifischer Risikofaktoren für das rezidivfreie Überleben

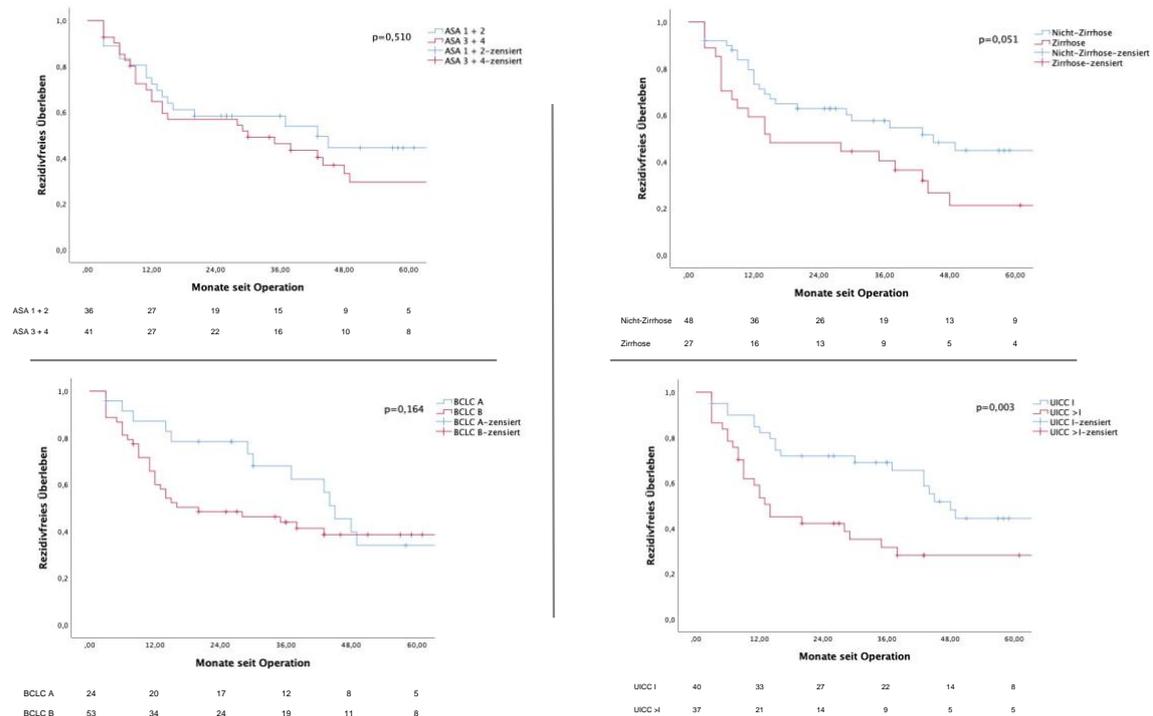


Abbildung 21: Univariate Analyse patientenspezifischer Risikofaktoren für das rezidivfreie Überleben

3.8.1.2 Gesamtüberleben

Wie bereits unter 3.6. beschrieben zeigte sich ein signifikanter Unterschied im OS zwischen den Gruppen LRlowAFP und LRhighAFP, sowie LRsmall und LRlarge. Wie auch für das krankheitsfreie Überleben wurden weitere tumor-, sowie patientenspezifische Eigenschaften als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben untersucht.

Im Hinblick auf eine vorliegende Leberzirrhose oder zirrrosfreie Leber zeigte sich kein Unterschied im OS (medianes OS Zirrhose 65 vs. 69 Monate Nicht-Zirrhose, $p=0.420$). Auch ein positiver V-Status in der histo-pathologischen Untersuchung erbrachte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (medianes OS 76 Monate vs. 35 Monate bei V1/2, aufgrund der kleinen Fallzahl von V1/2 ($n=17$) jedoch nicht signifikant, $p=0.129$).

Kongruent zum krankheitsfreien Überleben konnte auch ein signifikanter Einfluss des Differenzierungsgrades auf das Gesamtüberleben belegt werden.

G3-differenzierte Tumore hatten ein medianes OS von 30 Monaten, während lowgrade HCCs ein medianes OS von 76 Monaten aufwiesen, $p=0.017$.

Im Hinblick auf den Einfluss des BCLC-Stadiums zeigte sich in den Daten ein Vorteil für die frühen Stadien. Dabei wurden das Stadium 0 und A zusammengefasst, da sich im Stadium 0 nur fünf Patienten befanden und aufgrund der kleinen Fallzahl keine sinnvolle statistische Berechnung möglich war. Das mediane Gesamtüberleben von Patienten im BCLC Stadium 0 und A betrug doppelt so lange wie das von Patienten im BCLC Stadium B (82 Monate vs. 41 Monate; $p=0.040$). Entsprechend wurde auch das UICC Stadium (UICC Stadium I vs. UICC Stadium >I) als möglicher Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben analysiert, dort ergab sich kein signifikanter ($p=0.170$) Unterschied im OS. Das mediane Überleben betrug bei Patienten im UICC Stadium I 76 Monate und damit deutlich länger als bei Patienten mit einem UICC Stadium >I 43 Monate.

Als weiterer Einflussfaktor wurde die ASA-Klassifikation der Patienten betrachtet. Auch hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied im Gesamtüberleben, Patienten mit einem ASA Score >2 lebten im Median 76 Monate, während Patienten mit einem ASA Score ≤ 2 nur 59 Monate im Median überlebten, $p=0.827$.

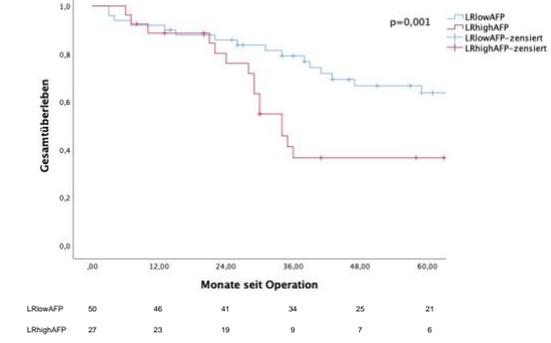
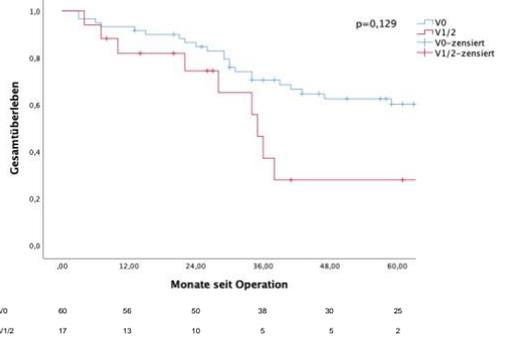
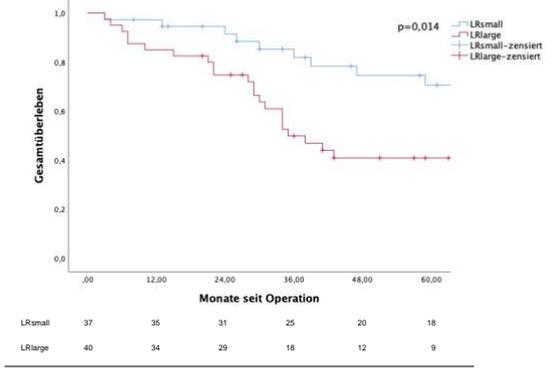
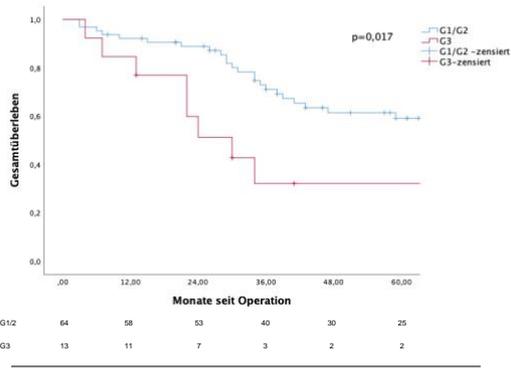


Abbildung 22: Univariate Analyse tumorspezifischer Risikofaktoren für das Gesamtüberleben

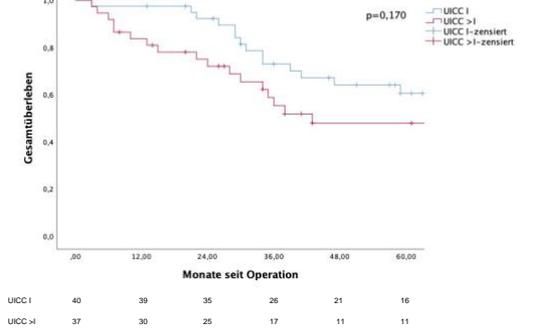
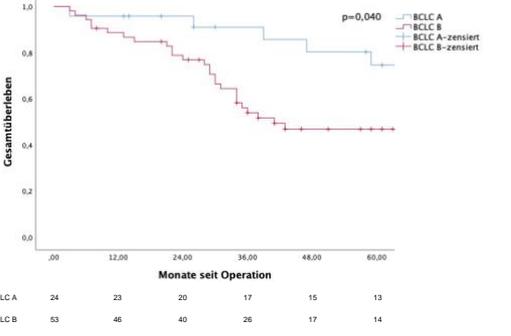
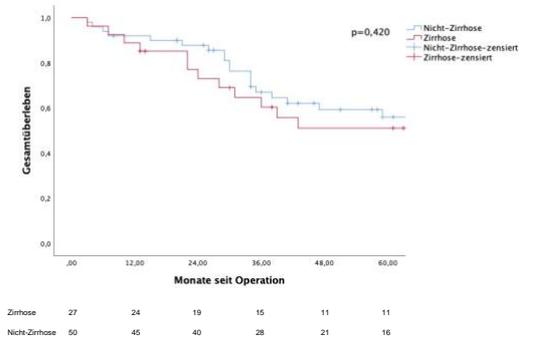
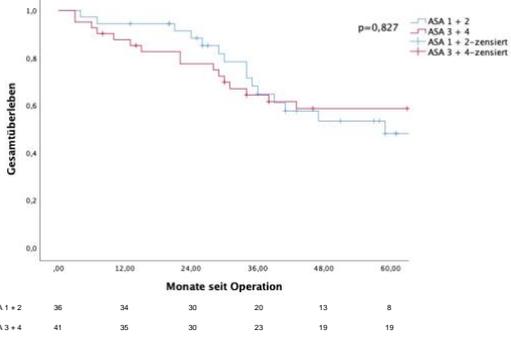


Abbildung 23: Univariate Analyse patientenspezifischer Risikofaktoren für das Gesamtüberleben

3.8.2 Multivariate Analyse

Als unabhängige Risikofaktoren für das rezidivfreie Überleben wurden die unter 3.7.1 evaluierten patienten- und tumorspezifischen Faktoren getestet. Dabei konnten als unabhängige Risikofaktoren für ein kürzeres krankheitsfreies Überleben ein präoperatives AFP-Serumlevel >15µg/l (p=0.038), ein G-Status >2 (p=0.047) und eine mikrovaskuläre Invasion (V1/2, p=0.029) identifiziert werden (siehe Tabelle 19).

Tabelle 20: Multivariate Analyse tumor- und patientenspezifischer Risikofaktoren für das rezidivfreie Überleben, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall

Patienten- und tumorspezifische Faktoren, die mit dem rezidivfreien Überleben assoziiert sind

Faktor	Patienten n=77	Univariat p-Wert	Multivariat		
			HR	95% CI	p-Wert
ASA-Status > 2		0.510			
Zirrhose = 1		0.051			
Tumorgröße > 5cm		0.234			
AFP > 15µg/l		0.028	0.493	0.256-0.948	0.038
V-Status > 0		0.017	0.447	0.226-0.884	0.029
G-Status > 2		0.001	0.450	0.212-0.956	0.047
BCLC-Stadium > A		0.164			
UICC > 1		0.003	0.746	0.378-1.472	0.402

Für ein schlechteres Gesamtüberleben konnten als unabhängige Risikofaktoren ebenfalls ein präoperatives AFP-Serumlevel >15µg/l (p=0.005), sowie eine Tumorgröße >5cm (p=0.035) identifiziert werden (siehe Tabelle 20).

Tabelle 21: Multivariate Analyse tumor- und patientenspezifischer Risikofaktoren für das Gesamtüberleben

Patienten- und tumorspezifische Faktoren, die mit dem Gesamtüberleben assoziiert sind

Faktor	Patienten n=77	Univariat p-Wert	Multivariat		
			HR	95% CI	p-Wert
ASA-Status >2		0.827			
Zirrhose =1		0.420			
Tumorgröße >5cm		0.014	0.514	0.275-0.961	0.035
AFP >15µg/l		0.001	0.408	0.220-0.757	0.005
V-Status >0		0.129			
G-Status >2		0.017	0.665	0.294-1.503	0.339
BCLC-Stadium >A		0.040	0.766	0.282-2.082	0.606
UICC >1		0.170			

4. Diskussion

4.1 Der Resektionsabstand hat keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben

In dieser Arbeit wurde der Einfluss des tumorfreien Abstandes zum Resektionsrand bei Hepatocellulären Carcinomen auf das Gesamt- und rezidivfreie Überleben untersucht. Dafür wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen stratifiziert und diese hinsichtlich ihrer Tumorcharakteristika sowie dem rezidivfreien und Gesamtüberleben verglichen. Obwohl Patienten mit einem minimalen Abstand zwischen Tumor und Resektatrand $\leq 5\text{mm}$ häufiger ein multilokuläres HCC-Wachstum aufwiesen, konnte keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Resektionsgruppen in Bezug auf das mediane rezidivfreie (LRwide 38 Monate vs. LRnarrow 35 Monate; $p=0.508$) oder das Gesamtüberleben (LRwide 67 Monate vs. LRnarrow 69 Monate; $p=0.741$) nachgewiesen werden.

Für die Weite des Resektionsabstandes (*Margin*) bei Leberresektion für das HCC gibt es bisher keine einheitlichen Empfehlungen. Die internationale Datenlage zeigt teilweise gegensätzliche Ergebnisse. Es handelt sich dabei hauptsächlich um retrospektive unizentrische Studien oder Registerdatenstudien (v.a. aus Asien). Metaanalysen und prospektive Studien liegen kaum vor.

So konnten mehrere Arbeiten für kleine ($<5\text{cm}$) und solitäre HCCs einen Überlebensvorteil, sowie ein geringeres Rezidivrisiko feststellen, wenn ein Resektionsabstand $\geq 10\text{mm}$ gewählt wurde [59, 90, 91]. Dagegen konnten Lazzara et al. aus Italien in ihrer Publikation bei den 72 untersuchten Patienten zwischen 2005-2014 kein erhöhtes Rezidivrisiko bei einem schmalen Sicherheitsabstand von 5-10mm bei atypischer Resektion von HCC Herden $<5\text{cm}$ feststellen [92]. Als Kritik muss an dieser Studie angeführt werden, dass das Kollektiv nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde, sondern mit den internationalen Rezidivraten und Daten zum Gesamtüberleben. Die Kollegen kamen zu dem Schluss, dass bei Patienten, die aufgrund einer eingeschränkten Leberfunktion einer anatomischen Resektion nicht zugänglich sind, ein

Resektionsabstand von 5-10mm bei atypischen Resektionen das Gesamtüberleben nicht negativ beeinflusst und die Rezidivraten nicht erhöht seien. Ebenfalls keinen Vorteil eines weiten *Margin* konnte die Arbeitsgruppe um Field et al. [6] aus den USA in ihrer retrospektiven Studie (130 Patienten, ≤ 5 mm und > 5 mm) verzeichnen. In dieser Publikation wurden, vergleichbar mit unserem Kollektiv, multifokale HCCs, sowie HCCs > 5 cm eingeschlossen. Es wurden also deutlich heterogenere Kollektive beschrieben als in den drei oben genannten Studien, die einen Vorteil eines Resektionsabstandes ≥ 10 mm bei kleinen, solitären HCC untersuchten. Hierdurch ist die Vergleichbarkeit dieser Studien eingeschränkt.

Ein ebenso heterogenes Patientengut untersuchten Poon et al. aus China (288 Patienten, 1989-1997) hinsichtlich des Einflusses des *Margin* bei Leberresektionen im Rahmen des HCCs und konnten bei einem Sicherheitsabstand von 1cm keine Reduktion von Rezidiven nachweisen. Sie heben zudem hervor, dass eine Resektion mit einem Resektionsabstand von < 1 mm keine Kontraindikation für eine potentiell kurative Leberresektion sein sollte [7]. Ko et al. postulierten sogar, dass eine unnötige und „exzessive“ Resektion von Lebergewebe zu einer erhöhten Hepatozytenregeneration führe und dadurch die Hepatocarcinogenese im verbliebenen Leberparenchym erhöhe [93]. Ebenfalls keinen Vorteil im rezidivfreien Überleben eines weiten Resektionsabstandes konnte die Arbeitsgruppe um Lee et al. aus Taiwan feststellen. Die Daten zeigten zudem eine signifikant höhere Rate an postoperativen Komplikationen in der Gruppe mit einem Resektionsabstand von > 10 mm [94]. Auch Lee, J-W et al. aus Korea konnten in ihrer retrospektiven Studie mit 1022 Patienten keinen Einfluss des Resektionsabstandes (5mm vs. 10mm) auf die Rezidivhäufigkeit oder das Gesamtüberleben finden [38].

Die Vergleichbarkeit der aktuellen Literatur ist erschwert durch die uneinheitliche Definition eines schmalen bzw. weiten Resektionsabstand. Während ein schmaler Resektionsabstand zwischen kleiner und größer 1mm/5mm/10mm variiert, ist ein weiter Abstand zwischen kleiner und größer 5mm/10mm/20mm definiert.

Die Tumorausbreitung beim HCC erfolgt v.a. über die portalvenösen Äste, sodass die Tumorzellen sich verteilen und in der verbliebenen Leber neue HCC-Herde bilden können, sowie Fernmetastasen ausbilden können [9, 92, 94]. Daher wird auch die Resektionsart (anatomisch vs. atypisch) wiederkehrend als potentieller Einflussfaktor auf die Rezidivwahrscheinlichkeit und das Gesamtüberleben diskutiert. Bei der anatomischen Resektion wird das komplette HCC tragende Lebersegment inklusive des zugehörigen portalvenösen Abflussgebietes des HCC reseziert. Zusätzlich korreliert die Resektionsart mit dem *Margin*, bei atypischen Resektionen ist häufiger ein geringerer tumorfreier Abstand zum Resektionsrand als bei einer anatomischen Leberresektion nachweisbar [94-96]. Dementsprechend wurden in unserem Kollektiv nur bei 38,9% der atypischen Leberresektionen ein Resektionsabstand >5mm erreicht, während dies bei 57,1% der anatomischen Leberresektionen erreicht werden konnte.

Das Ausmaß des Resektionsabstands spielt vor allem bei atypischen Resektionen eine Rolle, da hier bei einem zu schmalen Resektionsabstand Resektionen eine höhere Gefahr verbliebener Mikrometastasen besteht (durch fehlende Resektion des Abflussgebietes) und somit das Risiko von intrahepatischen Rezidiven erhöht sei [91]. Die Arbeitsgruppe um Aoki et al. beschreibt in ihrer 2020 publizierte Arbeit eine retrospektive Auswertung einer nationalen japanischen Datenbank von Patienten mit einem solitären HCC, die sich zwischen 2000 und 2007 einer Leberresektion unterzogen. Bei atypischer Resektion sei ein weiterer Sicherheitsabstand zu empfehlen, um intrahepatische Rezidive zu verhindern. Bei anatomischen Resektionen habe der Resektionsabstand dagegen keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit oder das Gesamtüberleben [91, 97]. Unsere Daten zeigten keinen Vorteil der anatomischen Resektion gegenüber der atypischen Resektion im Gesamtüberleben oder krankheitsfreien Überleben. Ebenso konnte kein Vorteil eines weiten Resektionsabstandes bei atypischer Leberresektion detektiert werden (siehe Ergebnisteil 3.5).

Tsilimigras et al. wiesen in ihrer Studie darauf hin, dass der Vorteil eines weiten Margin bei atypischer Leberresektion nur bestehe, wenn noch keine lymphovaskuläre Invasion vorliegt. Die Kollegen aus Ohio, USA analysierten eine multizentrische Datenbank mit 404 Patienten die zwischen 1998 - 2017 aufgrund eines HCC (T1, <5cm, R0-Resektion) einer Leberresektion unterzogen wurden. Unter den Patienten mit einer lymphovaskulären Invasion hatte der Resektionsabstand bei einer atypischen Resektion keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben, während bei den Patienten ohne lymphovaskuläre Invasion ein Resektionsabstand >1cm mit einem signifikant besseren rezidivfreien Überleben assoziiert war [91].

In unserem Kollektiv wurde der Status zur lymphovaskulären Invasion in den früheren Jahren nicht zuverlässig dokumentiert, sodass nur bei 83% der Patienten dieser hinterlegt ist. Von denen lag nur bei 11% eine lymphovaskuläre Invasion vor. Bei keiner atypischen Leberresektion in unserem Kollektiv lag eine lymphovaskuläre Invasion vor und trotzdem konnte kein prognostischer Einfluss eines weiten Margin bei atypischer Leberresektion verzeichnet werden.

Cuchetti et al. führten 2012 eine Metaanalyse von 18 retrospektiven nicht-randomisierten Studien mit insgesamt 9036 Patienten durch. Sie konnten zeigen, dass die anatomische Resektion einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben bietet ebenso wie einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Kollegen folgerten daraus, dass der Unterschied hauptsächlich auf die zugrundeliegende Zirrhose zurückzuführen sei, die wesentlich häufiger bei atypischen Resektionen als bei anatomischen nachzuweisen war. Durch die insgesamt schlechtere Prognose aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion bei der Zirrhose sei das schlechtere Abschneiden im Gesamtüberleben zu erklären. Zudem ist das Auftreten von de-novo HCCs in Zirrhose begünstigt und so das schlechtere rezidivfreie Überleben zu begründen [98].

Wir konnten in dieser Arbeit bestätigen, dass in einer zirrhotischen Leber signifikant ($p < 0.001$) häufiger eine atypische Leberresektion (83,3%) als in einer nicht-zirrhotischen Leber (16,7%) durchgeführt wurde. Zudem hatten Patienten

mit einer Leberzirrhose ein schlechteres DFS (15 Monate im Median vs. 45 Monate bei nicht zirrhotischer Leber, $p=0.051$).

Um Unterschiede in den Resektionsgruppen hinsichtlich der Zirrhosehäufigkeit als mögliche Störfaktoren zu eliminieren, führten Okamura et al. und Marubashi et al. in ihren retrospektiven Studien jeweils ein *propensity score matching* vor der Analyse durch. Danach bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der anatomischen und atypischen Resektionsgruppe für das Vorliegen einer Zirrhose, die Tumorgöße und die Anzahl der HCC-Herde. In den beiden angeführten Arbeiten konnte kein positiver Einfluss der anatomischen Resektion im Gesamt- oder rezidivfreien Überleben festgestellt werden [99, 100].

Intrahepatische Rezidive entstehen zum einem durch intrahepatische „Mikrometastasen“, auch Satellitenherde genannt, die bei der Resektion makroskopisch nicht sichtbar sind und daher akzidentell belassen werden und zum anderen verteilen sich die Tumorzellen über die portalvenösen Äste [101-103]. Fukutomi et al. konnten mit einer speziellen 3D-CT Bildgebung die Verteilung der mikroskopischen intrahepatischen Metastasen sowie die portalvenöse Invasion bei 14 Patienten mit einem HCC $\leq 5\text{cm}$ darstellen. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Großteil der portalvenösen Invasion und der intrahepatischen Metastasen innerhalb eines 10mm Radius um den Primärtumor ($<3\text{cm}$) zu finden waren. Allerdings konnten bei Tumoren $>3\text{cm}$ eine höhere Anzahl an Mikrometastasen und zudem disseminierte Tumorzellen bis zu 40mm vom Primärtumor entfernt nachgewiesen werden [101].

Dementsprechend veröffentlichten Sasaki et al. Daten, dass die Langzeitprognose von Tumoren, die größer als 3cm sind, durch einen Resektionsabstand von $\geq 3\text{mm}$ deutlich verbessert werden könne. [104] Diese Ergebnisse konnten wir jedoch nicht reproduzieren. Auch in der alleinigen Analyse der HCC $>5\text{cm}$ konnte kein Unterschied im rezidivfreien oder Gesamtüberleben in Bezug auf den Resektionsabstand festgestellt werden.

In der Analyse der Tumorgöße als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben konnten wir einen positiven Einfluss und vor allem eine statistisch signifikante Differenz in der univariaten Analyse für kleine Tumore ($\leq 5\text{cm}$) auf das

Gesamtüberleben nachweisen. Diese Daten werden von der Arbeitsgruppe von Huang et al. aus Taiwan an einer Analyse von 230 Patienten zwischen 2007-2009 unterstützt [86]. Konträr hierzu konnten Zhang et al. in einer großen unizentrischen retrospektiven Studie aus China zu solitären HCC die Tumorgöße nicht als unabhängigen Prognosefaktor für das Langzeitüberleben oder Rezidivrisiko identifizieren. Die Tumorgöße sollte zudem per se keine Kontraindikation für eine Resektion sein, solange der Tumor resektabel ist [105].

Gründe für ein schlechteres Gesamtüberleben größerer Tumore sind vielfältig. Mit zunehmender Größe der Tumorherde steigt das Risiko für eine (mikro)vaskulären Invasion und intrahepatischen Metastasierung. HCC-Herde größer 5cm gehen signifikant häufiger mit einer occulten (mikroskopischen) vaskulären Invasion einher [2, 85, 87, 88].

Auch in unseren Daten wiesen 27,3% der HCC >5cm eine vaskuläre Invasion auf, während es in der Gruppe der HCC ≤5cm nur 15,9% waren ($p=0.150$).

Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie bestätigt die beschriebenen Phänomene: Bei Tumoren >3cm, sowie einem positiven V-Status profitieren Patienten und zeigen ein längeres rezidivfreies Überleben (signifikant weniger Frührezidive) solange ein Margin >7mm eingehalten wurde. Frührezidive wurden in diesem Fall definiert als das Auftreten von Rezidiven innerhalb von acht Monaten postoperativ [72].

In den Studien von Shi et al., Lee, W. et al. und Tsilimigras et al [59, 90, 91], die eine Reduktion in der Rezidivwahrscheinlichkeit bei einem weiten Resektionsabstand feststellen konnten, handelt es sich vor allem um kleine, solitäre Tumore. Zunächst erscheint dies überraschend, da mit zunehmender Tumorgöße das Risiko der mikrovaskulären Invasion wächst und zu erwarten wäre, dass grade dann ein weiter Resektionsabstand einen positiven Effekt erbringen würde. Dass genau ein gegensätzlicher Effekt in den oben beschriebenen Studien eingetreten ist lässt sich durch occulte Satellitenherde erklären, die bei größeren Tumoren distanter vom Primarius entfernt lokalisiert sind [101] und somit ein „weiter“ Resektionsabstand von 10-20mm vermutlich keinen Vorteil bietet.

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und unter Betrachtung der aktuellen Literatur ableiten, dass ein Resektionsabstand von >5mm angestrebt werden sollte, um sicher eine R0-Resektion zu erzielen und etwaige Mikrometastasen mit zu reseziieren [84]. In Fällen, in denen anatomisch bedingt eine Resektion von Lebervenen/ -arterien und konsekutiv eine größere Resektionsfläche gewählt werden müsste, um einen weiten Resektionsabstand zu erreichen, sollte dies nicht zwingend durchgeführt werden, sondern gegebenenfalls ein schmaler tumorfreier Abstand akzeptiert werden, insbesondere da kein Nachteil im rezidivfreien und Gesamtüberleben bei einem geringeren tumorfreien Abstand bei weiterhin mikroskopischer R0-Resektion nachgewiesen werden konnte.

Diese Empfehlung wird auch von der Arbeit von Matsui et al. unterstützt die in ihrer unizentrischen Studie keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien oder Gesamtüberleben zeigen konnten und dabei Patienten mit Tumoren in ihrer Arbeit eingeschlossen hatten, die aufgrund ihrer Adhärenz an Blutgefäßen mit einem makroskopischen 0mm Sicherheitsabstand reseziert wurden. Vergleichend wurden Patienten untersucht die einen Tumor hatten der mit einem 10-20mm tumorfreien Abstand zum Resektatrand entfernt wurde [106].

Hervorzuheben ist zudem, dass auf eine Resektion nicht verzichtet werden sollte, wenn kein „weiter“ Sicherheitsabstand erreicht werden kann, wenn der Tumor ansonsten resektabel ist. Hier bietet die HCC-Resektion dennoch einen Überlebensvorteil gegenüber lokal-ablativen Verfahren bei HCC Patienten mit erhaltener Leberfunktion, unabhängig vom BCLC Stadium [50, 107].

4.2 AFP kann als prädiktiver Faktor für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben genutzt werden

Hauptaussage dieser Arbeit ist, dass Patienten mit einem präoperativ niedrigen AFP-Wert (LRlowAFP, $\text{AFP} \leq 15\mu\text{g/l}$) im Vergleich zu einem hohen AFP-Wert (LRhighAFP, $>15\mu\text{g/l}$) ein statistisch signifikant längeres rezidivfreies ($p=0.028$) und Gesamtüberleben ($p=0.001$) haben. In der multivariablen Analyse konnte ein

präoperativ erhöhtes AFP ($>15\mu\text{g/l}$) als unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes krankheitsfreies und Gesamtüberleben identifiziert werden.

AFP steigert die Zellproliferation und Angiogenese in Hepatocellulären Carcinomen, sodass AFP positive HCCs im Vergleich zu AFP-negativen HCCs eine höhere Proliferationsrate und so mit einer schlechten Prognose korrelieren. Zudem konnte in vitro gezeigt werden, dass eine Hemmung der AFP-Expression die Proliferation in HCCs supprimiert [108, 109].

Auch Huang et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie mit 230 Patienten (2007-2009) hohe AFP-Werte ($>20\text{ng/ml}$) als unabhängigen Risikofaktoren für das DFS nach kurativer Leberresektion identifizieren [86]. Die Kollegen um Kudo aus Japan analysierten Daten von 342 Patienten, die zwischen 2000 und 2013 in kurativer Intention eine Leberresektion bei einem HCC erhielten. Analog zu unseren Ergebnissen, konnte ein signifikant schlechteres OS und DFS für Patienten mit einem präoperativen AFP-Level bereits $>10\text{ng/ml}$ festgestellt werden. Darüber hinaus konnten bereits AFP-Werte $>10\text{ng/ml}$ und damit ein noch geringerer cut-off Wert als in unserem Kollektiv, als unabhängiger Risikofaktor für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben identifiziert werden [110]. Gegensätzliche Ergebnisse zu der Arbeit von Kudo et al. aber auch zu unseren Ergebnissen liefert die Arbeitsgruppe von Shim et al. die Daten aus Korea von 525 Patienten, die zwischen 2000 und 2006 eine kurative Leberresektion bei einem HCC erhielten und gemäß ihres präoperativen AFP-Werts ($<20\text{ng/ml}$ vs. $\geq 20\text{ng/ml}$) in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Die Kollegen konnten weder einen Unterschied im DFS noch im OS in Abhängigkeit vom präoperativen AFP-Level nachweisen. Um mögliche Störfaktoren zu eliminieren wurde ein *propensity score matching* durchgeführt. Initial waren signifikant mehr Patienten mit einer Zirrhose, einer mikrovaskulären Invasion oder einer schlechten Tumordifferenzierung in der Gruppe mit erhöhten AFP-Leveln. Nach Angleichung dieser Faktoren gab es keine signifikanten Unterschiede mehr in den beiden Gruppen. Daraus schlussfolgerten die Kollegen, dass - da hohe AFP-Werte mit (mikro)vasuklärer Invasion und/ oder schlechter Tumordifferenzierung einhergehen - AFP kein entscheidender Faktor der Tumorbilogie sei, sondern

eine Konsequenz derer und daher nicht als unabhängiger prognostischer Indikator eingesetzt werden könne [111, 112].

In unseren Daten konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden AFP-Gruppen in Bezug auf die Tumordifferenzierung (LR_{high}AFP 29% der Tumore G3 differenziert, LR_{low}AFP 8,8%; $p=0.016$) und das Vorliegen einer Hepatitis B/C (LR_{high}AFP: 48,4% Hepatitis 48, LR_{low}AFP: 12,3% Hepatitis; $p<0.001$) verzeichnet werden (siehe Ergebnisse 3.3). Im Hinblick auf die vaskuläre Invasion und das Vorliegen einer Leberzirrhose ergab sich dagegen kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Arbeitsgruppe um Liu et al. aus China konnte einen Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und dem AFP-Level feststellen. In ihrer retrospektiven Kohortenstudie wurden 2304 Patienten, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2009 die Diagnose eines HCC erhielten, eingeschlossen. Das AFP-Level bei Tumoren ≥ 10 cm war statistisch signifikant höher als in Tumoren mit einer Größe von 5-10cm und ≤ 5 cm. Zudem hatten Patienten mit einer (mikro)vaskulären Invasion signifikant höhere AFP-Werte [113]. Ähnliche Daten veröffentlichten Nitta et al.: ein AFP >100 ng/ml präoperativ, sowie eine Tumorgöße >40 mm seien mit einer mikrovaskulären Invasion assoziiert. Daher impliziere ein hohes AFP Tumorzellen außerhalb des Primarius, welche präoperativ aber nicht durch ein CT oder MRT detektiert werden konnten [114]. Es lässt sich also zusammenfassen, dass erhöhte AFP Werte vor allem bei Tumoren mit schlechter Differenzierung, einer (mikro)vaskulären Invasion, bei Vorliegen einer Hepatitis und großen Tumoren (>5 cm) auftreten. Ein hohes AFP kann somit als Ausdruck eines fortgeschrittenen Tumorleidens bzw. einer „aggressiven“ Tumorbiologie gedeutet werden.

Die Frage, ob die Weite des Resektionsabstandes in Abhängigkeit des AFP-Levels gewählt werden könne, wurde 2019 durch die Kollegen um Lee, J. C. et al. untersucht. Sie präsentierten Daten aus einer Beobachtungsstudie über 5 Jahre (2003-2007) von 534 Patienten. Demnach sollte für Patienten mit hohen AFP-Werten (>200 ng/ml) ein Sicherheitsabstand von ≥ 10 mm gewählt werden, um das 5-Jahres DFS zu verbessern. Bei Patienten mit niedrigen AFP-Werten

(<15ng/ml) dagegen habe der Resektionsabstand keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben, eine R0-Resektion ohne Mindestmaß an Resektionsabstand wurde als ausreichend beschrieben. Bei Patienten mit AFP-Werten zwischen 15-200ng/ml konnte ein Resektionsabstand ≥ 5 mm das 5-Jahres DFS verbessern [89]. Das untersuchte Patientenkollektiv der Kollegen war deutlich größer als das von uns untersuchte Kollektiv, aber die Patientencharakteristika (80% männlich, 60% älter als 60 Jahre, 44% Leberzirrhose) und tumorspezifische Eigenschaften (25% (mikro)vaskuläre Invasion, 59% gut bis mäßig differenzierte Tumore) zeigen sich vergleichbar. Dennoch konnten wir die Ergebnisse der Kollegen an unserem Kollektiv nicht reproduzieren. Zwar konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass die Höhe des präoperativen AFP-Wert einen prognostischen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben hat. Allerdings hatte das Ausmaß des Resektionsabstands bei einem hohen AFP-Wert keinen Einfluss auf das Gesamt- oder rezidivfreie Überleben. Bestätigt werden konnte, dass bei niedrigen AFP-Werten der Resektionsabstand im Hinblick auf das Gesamt- oder rezidivfreie Überleben keinen Einfluss hat. Allerdings wurde in unseren Daten die Definition von hohen AFP-Werten different gesetzt: während an unserem Kollektiv ein AFP $>15\mu\text{g/l}$ als hoch gewertet wurde, definierten Lee et al. hohe Werte zwischen 15-200ng/ml und sehr hohe AFP-Werte $>200\text{ng/ml}$. Gerade in dem Bereich der sehr hohen AFP-Werte konnte ein Effekt des weiten Resektionsabstandes nachgewiesen wurde.

Erst kürzlich veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Nitta et al. Daten in denen präoperative AFP-Werte $>100\text{ng/ml}$, sowie ein Resektionsabstand $<7\text{mm}$ als unabhängige Risikofaktoren für Frührezivide beschrieben wurden. Darüber hinaus beschrieben sie, dass bei Patienten mit AFP Werten $>100\text{ng/ml}$ oder einer mikrovaskulären Invasion durch einen Resektionsabstand von $>7\text{mm}$ ein signifikant besseres 5-Jahres OS und DFS erreicht werden konnte [72]. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass in dieser retrospektiven Studie über 20 Jahre 43,8% der Patienten präoperativ eine TACE erhielten. Dies führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Daten. Zudem wurde der Effekt

lediglich in Bezug auf die Frührezidive (innerhalb 8 Monate postoperativ) beschrieben.

Unter Beachtung der oben genannten Studien, kann der präoperative AFP-Wert als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben des Patienten gewertet werden und sollte in internationale Klassifikationssysteme inkludiert werden. Daraus können sich spezifische therapeutische- bzw. Nachsorgealgorithmen ergeben, wie z.B. eine intensivierete Nachsorge bei Patienten mit einer schlechten Prognose aufgrund deutlich erhöhter AFP-Werte, einer mikrovaskulären Invasion und schlechter Tumordifferenzierung. Andererseits sollte in solchen Hoch-Risiko-Patienten die adjuvante Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Senkung des Rezidiv-Risikos evaluiert werden.

Um valide Aussagen über den prognostischen Einfluss und auch zur Definition der Grenzwerte der AFP-Serumlevel sind weitere Untersuchungen notwendig. In den bisher durchgeführten Studien gibt es eine hohe Inhomogenität in den Studien sichtbar bezüglich der arbiträr festgelegten Grenzwerte des AFP (zwischen 10-400ng/ml) [72, 86, 89, 110, 115]. Speziell die endemisch vorkommenden Karzinome die Hepatitis-assoziiert sind (v.a. Hepatitis-B) sind mit erhöhten AFP-Serumkonzentrationen vergesellschaftet [32, 112, 113]. Zudem konnte in der retrospektiven Studie von Kim et al. bei Patienten mit einem Hepatitis-B assoziierten HCC kein signifikanter Einfluss des AFP-Levels auf das OS und DFS festgestellt werden [116].

Zur Adressierung dieser Fragen ist eine multizentrische, prospektive Studie anzustreben mit möglichst homogenen Patientenkollektiv, um etwaige Störfaktoren zu reduzieren.

4.3 Limitationen der Arbeit und klinischer Ausblick

Diese Arbeit beruht auf den Daten einer unizentrischen, retrospektiven Studie mit einer Fallzahl von 88 Patienten. Vergleichend mit anderen Studien aus dem europäischen und nordamerikanischen Raum zum HCC, handelt es sich hierbei um ein repräsentatives Patientenkollektiv [6, 72]. Einschränkungen in der Vergleichbarkeit ergeben sich durch unterschiedliche Hepatitisraten und damit einhergehende unterschiedliche Häufigkeiten von Leberzirrhose.

In Bezug zu Studien aus dem Asiatischen Raum zeigten sich einige Unterschiede im Patientenkollektiv. Als Beispiel sei die Studie von Shi et al. aus China zu nennen mit ihrer randomisierten, prospektiven Studie zum Resektionsabstand bei solitären HCCs. In dieser Arbeit war das mediane Patientenalter deutlich jünger (49,7 Jahre). Diese Abweichung lässt sich durch das endemische Auftreten von HCCs in Asien erklären [59].

Die Ätiologie des HCCs differiert geographisch aufgrund der unterschiedlichen Risikofaktoren (siehe 1.1). In italienischen Studien [92, 117] zeigten sich höhere Hepatitisraten (60-80%), da die Prävalenz von Hepatitis B und C dort im Vergleich zu Nordeuropa und den USA deutlich höher liegt. In Deutschland liegt die Prävalenz von Hepatitis C bei 0,3%, in den Mittelmeerländern liegt diese nahezu 10fach höher, bei 2-3% und in einzelnen Regionen sogar bei über 20% [118]. Für Hepatitis B gibt das Robert-Koch-Institut im nördlichen Europa eine Prävalenz von 1,6% an, wohingegen in der Mittelmeerregion eine doppelt so hohe Prävalenz beschrieben ist (3,3%). Dagegen liegt die Prävalenz in Nordamerika bei unter 1% [119]. Deutlich höher ist die Prävalenz der Hepatitis B in Asien mit 6% [120].

Der Anteil der Patienten mit einer Hepatitis lag in unserem Kollektiv bei 26,4%, vergleichbar mit der retrospektiven Studie von Field et al. aus den USA, in der 28% der Patienten den serologischen Nachweis einer Hepatitis aufweisen konnten [6].

Als ätiologischer Risikofaktor rückt im nord-westlichen Europa und in den USA die NFALD in den Mittelpunkt. Die zunehmende Häufigkeit der NFALD korreliert mit der steigenden Inzidenz von Adipositas, Diabetes mellitus und dem metabolischen Syndrom [2, 12, 121]. Der mediane BMI in unserem Studienkollektiv lag bei 26,45 kg/m² und damit über dem Normalgewicht. 33% der Patienten hatte Übergewicht (BMI 25 - 29,9 kg/m²) und 29,5% litten an Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²). Diese hohen Raten an Übergewicht und Adipositas können als Hinweis für die NFALD als ätiologischer Risikofaktor gewertet werden. In der Arbeit von Field et al. wiesen die Patienten im Durchschnitt einen BMI von

28kg/m² auf, sodass auch dort das Übergewicht als möglicher Hinweis für das Vorliegen einer NFALD als Risikofaktor naheliegt [6].

Diese Ergebnisse unterstreichen nochmal mehr die Bedeutung der sogenannten *Surveillance-Programme* zur Früherkennung eines HCCs. Diese werden aktuell für Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung empfohlen. Durch regelmäßige Ultraschalluntersuchungen und Bestimmung des AFP-Wertes sollen Tumore der Leber frühzeitig erkannt und behandelt werden [2]. Die Dunkelziffer an Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (z.B. NFALD/NASH) ist hoch, wodurch diese Patienten an strukturierten Vorsorgeuntersuchungsprogrammen für Risikopatienten nicht teilnehmen. Ein generelles Früherkennungsprogramm/ Screening-Untersuchungen für das HCC ist in Deutschland bisher nicht Teil der gesetzlichen Vorsorge-Angebote.

Aufgrund der steigenden Inzidenz des metabolischen Syndroms und damit verbunden der NFALD/NASH sollten alle diese Patienten systematisch vorgesorgt werden, um ein HCC möglichst frühzeitig zu diagnostizieren und therapieren zu können. Da jedoch laut statistischem Bundesamt im Jahr 2017 53% der Erwachsenen in Deutschland übergewichtig waren, stellt dies das Gesundheitssystem vor deutliche ökonomische Herausforderungen [122].

Aufgrund der Kooperation mit dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken, lagen aus unserem Patientenkollektiv ergänzend zu den internen Krankenhausdaten die Nachbeobachtungsdaten aus dem Tumorregister *Onkostar* vor. Hier konnten insbesondere Daten von Patienten herausgearbeitet werden, die außerhalb unserer Klinik verstorben sind. Die *lost-to-follow-up* Rate lag damit nur bei 5,7%, also sehr niedrig.

Aus der kleinen Fallzahl (88 Patienten) und dem langen Studienzeitraum (14 Jahren) ergeben sich Fehlerquellen in der Dokumentation über die Jahre. Zudem ist die statistische Aussagekraft eingeschränkt. Wünschenswert wäre eine Kooperation mit anderen Leberzentren in Deutschland, um ein größeres Patientenkollektiv zu generieren und die Daten dieser Arbeit zu validieren. Zudem wäre dann auch die Generierung eines homogeneren Kollektivs möglich,

um so beispielsweise nur solitäre HCC bis 5cm oder nur Patienten ohne Leberzirrhose zu untersuchen.

Ein Vorteil des langen Studienzeitraums dagegen war, dass wir zeigen konnten, dass die postoperative Morbidität in den letzten Jahren abnahm. Dies war a.e. durch die Verbesserung des perioperativen Managements und der besseren Selektion für die Leberresektion geeigneter Patienten möglich.

5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss des Resektionsabstandes auf prognostische Faktoren wie das rezidivfreie und Gesamtüberleben bei Patienten mit hepatocellulären Carcinom zu untersuchen. Hierfür erfolgte eine retrospektive unizentrische Analyse an insgesamt 88 Patienten im Zeitraum zwischen 2004 und 2018. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 53 Monate.

Es ließ sich kein Vorteil eines weiten ($>5\text{mm}$) tumorfreien Abstands zum Resektatrand gegenüber einem schmalen ($\leq 5\text{mm}$) tumorfreien Abstand nachweisen. Allerdings wurden andere tumor- und patientenspezifische unabhängige Risikofaktoren für das rezidivfreie und Gesamtüberleben identifiziert. So ist ein präoperativer AFP-Wert $>15\mu\text{g/l}$ mit einem signifikant schlechteren krankheitsfreien und Gesamtüberleben assoziiert. Ebenso haben schlecht differenzierte (G3) HCCs, sowie HCC mit einer vaskulären Invasion (V1/V2) ein deutlich reduziertes rezidivfreies Überleben. Auch eine Tumorgöße $>5\text{cm}$ war in dieser Studie ein unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes Gesamtüberleben.

Der Resektionsabstand bleibt Gegenstand aktueller Forschung und wird als potentieller Einflussfaktor auf die Rezidivwahrscheinlichkeit und das Gesamtüberleben weiterhin kontrovers diskutiert. Bei bereits präoperativ ungünstigen Prognosefaktoren, wie ein hoher AFP-Wert, eine Tumorgöße $>5\text{cm}$ und - falls das HCC bereits histologisch gesichert wurde – schlechter Differenzierungsgrad, sollte versucht werden einen möglichst weiten tumorfreien Abstand zu erreichen. Die mikrovaskuläre Invasion, welche ebenfalls mit einem signifikant schlechterem DFS assoziiert ist, wird erst in der histopathologischen Untersuchung postoperativ diagnostiziert und kann somit nicht mit in die Wahl des Resektionsabstandes miteinbezogen werden. Allerdings steigt das Risiko für das Vorliegen einer vaskulären Invasion mit zunehmender Tumorgöße und der Höhe des präoperativen AFP-Wertes im Serum.

Zusammenfassend lässt sich aus den hier erhobenen Daten und der anhaltenden Diskussion in der Literatur ableiten, dass der Resektionsabstand in Abhängigkeit der Leberfunktion, der Tumoranatomie sowie der präoperativen Surrogatparameter individuell gewählt werden sollte.

6. Literaturverzeichnis

1. Dimitroulis, D., et al., *From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(29): p. 5282-5294.
2. Forner, A., M. Reig, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2018. **391**(10127): p. 1301-1314.
3. Park, J.W., et al., *Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study*. Liver Int, 2015. **35**(9): p. 2155-66.
4. Kern, M.A., et al., *Molekulare Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms*. Der Pathologe, 2007. **28**(4): p. 261-268.
5. Ielasi, L., F. Tovoli, and F. Piscaglia, *Lenvatinib mesylate to treat hepatocellular carcinoma*. Drugs Today (Barc), 2019. **55**(5): p. 305-313.
6. Field, W.B.S., et al., *Wide versus narrow margins after partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Balancing recurrence risk and liver function*. Am J Surg, 2017. **214**(2): p. 273-277.
7. Poon, R.T., et al., *Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal*. Ann Surg, 2000. **231**(4): p. 544-51.
8. Vogel, A., et al., *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2018. **29 Suppl 4**: p. iv238-iv255.
9. Yamamoto, J., et al., *Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery*. Br J Surg, 1996. **83**(9): p. 1219-22.
10. Organization, W.H. *Globocan 2018*. 2018; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.
11. Herold, G., *Innere Medizin* 2014.
12. Ghouri, Y.A., I. Mian, and J.H. Rowe, *Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis*. J Carcinog, 2017. **16**: p. 1.
13. Wu, H.C. and R. Santella, *The role of aflatoxins in hepatocellular carcinoma*. Hepat Mon, 2012. **12**(10 hcc): p. e7238.
14. Paradis, V., et al., *Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis*. Hepatology, 2009. **49**(3): p. 851-9.
15. Mawrin, M.K.S.O.F.U.K.C., *Kurzlehrbuch Pathologie*. Vol. 2. 2013: Georg Thieme Verlag.
16. Amboss, *Leberzirrhose*. 2020.
17. Child, C.G. and J.G. Turcotte, *Surgery and portal hypertension*. Major Probl Clin Surg, 1964. **1**: p. 1-85.
18. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 646-9.
19. Garrison, R.N., et al., *Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis*. Ann Surg, 1984. **199**(6): p. 648-55.
20. Mansour, A., et al., *Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge*. Surgery, 1997. **122**(4): p. 730-5; discussion 735-6.
21. Farazi, P.A. and R.A. DePinho, *Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment*. Nature Reviews Cancer, 2006. **6**(9): p. 674-687.
22. Manual, L.-R.v.C.M. *Hepatocarcinogenesis*. 2018; Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/LIRADS/Chapter-6-Hepatocarcinogenesis.pdf?la=en&hash=692ADBDC797A2C7F0002AE87CEBF D2C5>.

23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0*, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL. 2013; Version 1.0:[]
24. He, C., et al., *Post-treatment alpha-fetoprotein response predicts prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2019. **98**(31): p. e16557.
25. Peng, S.Y., et al., *High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations*. *Int J Cancer*, 2004. **112**(1): p. 44-50.
26. UniProt. *UniProtKB - P02771 (FETA_HUMAN)*. 2020; Available from: <https://www.uniprot.org/uniprot/P02771>.
27. Zhang, A., et al., *Development and application of a fluorescence protein microarray for detecting serum alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma*. *J Int Med Res*, 2016. **44**(6): p. 1414-1423.
28. Amboss. *Hepatozelluläres Karzinom*. 2020; Available from: https://www.amboss.com/de/wissen/Hepatozellul%25C3%25A4res_Karzinom.
29. El Raziky, M., et al., *Hepatic fibrosis and serum alpha-fetoprotein (AFP) as predictors of response to HCV treatment and factors associated with serum AFP normalisation after treatment*. *Arab J Gastroenterol*, 2013. **14**(3): p. 94-8.
30. Goldstein, N.S., et al., *Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. Relationships with serum alanine aminotransferase values, histologic activity index, and hepatocyte MIB-1 scores*. *Am J Clin Pathol*, 1999. **111**(6): p. 811-6.
31. Sultana, C., et al., *SERUM ALPHA FETOPROTEIN, A SURROGATE MARKER FOR LIVER DISEASE PROGRESSION IN CHRONIC HEPATITIS C*. *Roum Arch Microbiol Immunol*, 2014. **73**(3-4): p. 69-73.
32. Yao, M., J. Zhao, and F. Lu, *Alpha-fetoprotein still is a valuable diagnostic and prognosis predicting biomarker in hepatitis B virus infection-related hepatocellular carcinoma*. *Oncotarget*, 2016. **7**(4): p. 3702-8.
33. *CT/MRI LI-RADS® v2018*.
34. Group, E.-A.C.R. *ECOG Performance Status*. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
35. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
36. Levy, I. and M. Sherman, *Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto*. *Gut*, 2002. **50**(6): p. 881-5.
37. Forner, A., J.M. Llovet, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. *Lancet*, 2012. **379**(9822): p. 1245-55.
38. Lee, J.W., et al., *Anatomical Resection But Not Surgical Margin Width Influence Survival Following Resection for HCC, A Propensity Score Analysis*. *World J Surg*, 2016. **40**(6): p. 1429-39.
39. GmbH, A., *Einteilung der Leber in Segmente (nach Couinaud)*. Kapitel zuletzt aktualisiert am: 03.12.2020.
40. Reddy, S.K., et al., *A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments*. *HPB (Oxford)*, 2011. **13**(7): p. 494-502.
41. Jiang, M.S., et al., *The transjugular approach is a safe and effective alternative for performing portal vein embolization*. *Medicine (Baltimore)*, 2019. **98**(45): p. e17851.
42. Shinkawa, H., et al., *Portal Vein Embolization: History and Current Indications*. *Visc Med*, 2017. **33**(6): p. 414-417.

43. Farges, O., et al., *Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial*. *Ann Surg*, 2003. **237**(2): p. 208-17.
44. Azoulay, D., et al., *Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver*. *Ann Surg*, 2000. **232**(5): p. 665-72.
45. Tanaka, H., et al., *Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function*. *Br J Surg*, 2000. **87**(7): p. 879-82.
46. Schneider, P.D., *Preoperative assessment of liver function*. *Surg Clin North Am*, 2004. **84**(2): p. 355-73.
47. van den Broek, M.A., et al., *Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment*. *Liver Int*, 2008. **28**(6): p. 767-80.
48. Yang, T., et al., *Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases*. *World J Surg*, 2011. **35**(9): p. 2073-82.
49. Fu, C., et al., *Radiofrequency ablation vs. surgical resection on the treatment of patients with small hepatocellular carcinoma: a system review and meta-analysis of five randomized controlled trials*. *Hepatogastroenterology*, 2014. **61**(134): p. 1722-9.
50. Vitale, A., 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**(3): p. 617-24.
51. Schroeder, R.A., et al., *Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection*. *Ann Surg*, 2006. **243**(3): p. 373-9.
52. Lau, H., et al., *Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy*. *Br J Surg*, 1997. **84**(9): p. 1255-9.
53. Wakabayashi, H., et al., *Evaluation of liver function for hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the liver with damaged parenchyma*. *J Surg Res*, 2004. **116**(2): p. 248-52.
54. Stockmann, M., et al., *Randomized clinical trial comparing liver resection with and without perioperative assessment of liver function*. *BJS Open*, 2018. **2**(5): p. 301-309.
55. Anger, F., et al., *Preoperative Liver Function Guiding HCC Resection in Normal and Cirrhotic Liver*. *Visceral Medicine*, 2020.
56. Blüthner, E., et al., *The predictive value of future liver remnant function after liver resection for HCC in noncirrhotic and cirrhotic patients*. *HPB (Oxford)*, 2019. **21**(7): p. 912-922.
57. Sasaki, Y., et al., *Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma*. *Ann Surg*, 2006. **244**(5): p. 771-80.
58. Schoenberg, M.B., et al., *Development of novel biological resection criteria for safe and oncologically satisfying resection of hepatocellular carcinoma*. *Surg Oncol*, 2018. **27**(4): p. 663-673.
59. Shi, M., et al., *Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial*. *Ann Surg*, 2007. **245**(1): p. 36-43.
60. Medicine, U.S.N.L.o. *ClinicalTrials.gov*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03847428>.
61. Sasaki, K., et al., *Effect of Background Liver Cirrhosis on Outcomes of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma*. *JAMA Surg*, 2017. **152**(3): p. e165059.

62. Schoenberg, M.B., et al., *Resection or Transplant in Early Hepatocellular Carcinoma*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(31-32): p. 519-526.
63. Menahem, B., 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**(6): p. 836-844.
64. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. **334**(11): p. 693-9.
65. Quante, M., et al., *Experience Since MELD Implementation: How Does the New System Deliver?* Int J Hepatol, 2012. **2012**: p. 264015.
66. e.V., L.D. *Untersuchung und Auswahl der Patienten zur Lebertransplantation / MELD-Score*. Available from: <https://lebertransplantation.eu/transplantation/vor-der-transplantation/untersuchung-und-auswahl-der-patienten-zur-lebertransplantation-meld-score/>.
67. Bundeärztekammer. *Richtlinie für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation*. 2015 Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx2015121011.pdf.
68. Steiner P, B.C., Begemann P, Bücheler E, *Die palliative Therapie des HCC*. Der Internist, 2000(41): p. 198-204.
69. Dietrich, C.G., et al., *Therapie des hepatozellulären Karzinoms*. Dtsch Arztebl International, 2003. **100**(12): p. 772-.
70. G, L., *Bildgesteuerte Interventionen bei Lebertumoren*. Der Radiologe, 1999(39): p. 750-755.
71. Sasaki, K., et al., *Anatomical versus nonanatomical resection in patients with hepatocellular carcinoma located in the left lateral segment*. Am Surg, 2013. **79**(11): p. 1163-70.
72. Nitta, H., et al., *Ideal Surgical Margin to Prevent Early Recurrence After Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma*. World J Surg, 2021.
73. Bertuccio, P., et al., *Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality*. J Hepatol, 2017. **67**(2): p. 302-309.
74. Fong, Z.V. and K.K. Tanabe, *The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: a comprehensive and evidence-based comparison and review*. Cancer, 2014. **120**(18): p. 2824-38.
75. Heinrichs W, B.W., Deil S, Freitag M, Kutz N, Lütke I, Röhrig R, Streuf R, *Aktualisierung und Erläuterung des Kerndatensatzes Anästhesie*. Anästhesiol Intensivmed, 2010(51): p. S33-S55.
76. Wittekind, C., *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. Vol. 8. Auflage. 2017: Wiley VCH.
77. Young, J., et al., *Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status*. J Pain Symptom Manage, 2015. **49**(2): p. 258-64.
78. Ishak, K., et al., *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. J Hepatol, 1995. **22**(6): p. 696-9.
79. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
80. Slankamenac, K., et al., *The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity*. Ann Surg, 2013. **258**(1): p. 1-7.
81. Rahbari, N.N., et al., *Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)*. Surgery, 2011. **149**(5): p. 713-24.

82. Wolf Otto Bechstein, A.A.S., *Posthepatektomie-Leberversagen*, in *Expertise Allgemein- und Viszeralchirurgie Leber und Gallenwege*. 2018, Thieme. p. 152-154.
83. Bechstein, W.O.e.a., in *Expertise Allgemein- und Viszeralchirurgie Leber und Gallenwege*. 2018. p. 152-153.
84. Lai, E.C., et al., *Hepatectomy for large hepatocellular carcinoma: the optimal resection margin*. *World J Surg*, 1991. **15**(1): p. 141-5.
85. Pawlik, T.M., et al., *Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma*. *Liver Transpl*, 2005. **11**(9): p. 1086-92.
86. Huang, W.J., et al., *Tumor size is a major determinant of prognosis of resected stage I hepatocellular carcinoma*. *Langenbecks Arch Surg*, 2015. **400**(6): p. 725-34.
87. Hwang, S., et al., *The Impact of Tumor Size on Long-Term Survival Outcomes After Resection of Solitary Hepatocellular Carcinoma: Single-Institution Experience with 2558 Patients*. *J Gastrointest Surg*, 2015. **19**(7): p. 1281-90.
88. Vauthey, J.N., et al., *Simplified staging for hepatocellular carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(6): p. 1527-36.
89. Lee, J.C., et al., *Clinical relevance of alpha-fetoprotein in determining resection margin for hepatocellular carcinoma*. *Medicine (Baltimore)*, 2019. **98**(11): p. e14827.
90. Lee, W., et al., *Correlation between Resection Margin and Disease Recurrence with a Restricted Cubic Spline Model in Patients with Resected Hepatocellular Carcinoma*. *Dig Surg*, 2018. **35**(6): p. 520-531.
91. Tsilimigras, D.I., et al., *Effect of Surgical Margin Width on Patterns of Recurrence among Patients Undergoing R0 Hepatectomy for T1 Hepatocellular Carcinoma: An International Multi-Institutional Analysis*. *J Gastrointest Surg*, 2019.
92. Lazzara, C., et al., *Does the margin width influence recurrence rate in liver surgery for hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm?* *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017. **21**(3): p. 523-529.
93. Ko, S., et al., *Significant influence of accompanying chronic hepatitis status on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. Result of multivariate analysis*. *Ann Surg*, 1996. **224**(5): p. 591-5.
94. Lee, K.T., et al., *Is wider surgical margin justified for better clinical outcomes in patients with resectable hepatocellular carcinoma?* *J Formos Med Assoc*, 2012. **111**(3): p. 160-70.
95. Hasegawa, K., et al., *Prognostic Impact of Anatomic Resection for Hepatocellular Carcinoma*. *Annals of Surgery*, 2005. **242**(2): p. 252-259.
96. Wakai, T., et al., *Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(4): p. 1356-65.
97. Aoki, T., et al., *Significance of the surgical hepatic resection margin in patients with a single hepatocellular carcinoma*. *Br J Surg*, 2020. **107**(1): p. 113-120.
98. Cucchetti, A., et al., *A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(12): p. 3697-705.
99. Okamura, Y., et al., *Anatomic versus nonanatomic hepatectomy for a solitary hepatocellular carcinoma : a case-controlled study with propensity score matching*. *J Gastrointest Surg*, 2014. **18**(11): p. 1994-2002.
100. Marubashi, S., et al., *Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma*. *Br J Surg*, 2015. **102**(7): p. 776-84.

101. Fukutomi, S., et al., *Evaluation of hepatocellular carcinoma spread via the portal system by 3-dimensional mapping*. HPB (Oxford), 2017. **19**(12): p. 1119-1125.
102. Mitsunobu, M., et al., *Intrahepatic metastases in hepatocellular carcinoma: the role of the portal vein as an efferent vessel*. Clin Exp Metastasis, 1996. **14**(6): p. 520-9.
103. Shi, M., et al., *Micrometastases of Solitary Hepatocellular Carcinoma and Appropriate Resection Margin*. World Journal of Surgery, 2004. **28**(4): p. 376-381.
104. Sasaki, K., et al., *Minimum resection margin should be based on tumor size in hepatectomy for hepatocellular carcinoma in hepatoviral infection patients*. Hepatol Res, 2013. **43**(12): p. 1295-303.
105. Zhang, H., et al., *Tumor size does not independently affect long-term survival after curative resection of solitary hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion*. World J Surg, 2014. **38**(4): p. 947-57.
106. Matsui, Y., et al., *Postoperative outcomes in patients with hepatocellular carcinomas resected with exposure of the tumor surface: clinical role of the no-margin resection*. Arch Surg, 2007. **142**(7): p. 596-602; discussion 603.
107. Yin, L., et al., *Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT*. J Hepatol, 2014. **61**(1): p. 82-8.
108. Mitsuhashi, N., et al., *Clinical significance of α -fetoprotein: involvement in proliferation, angiogenesis, and apoptosis of hepatocellular carcinoma*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2008. **23**(7pt2): p. e189-e197.
109. Zhang, L., et al., *Effects of AFP gene silencing on apoptosis and proliferation of a hepatocellular carcinoma cell line*. Discov Med, 2012. **14**(75): p. 115-24.
110. Kudo, A., et al., *Does the preoperative alpha-fetoprotein predict the recurrence and mortality after hepatectomy for hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion in patients with normal liver function?* Hepatol Res, 2014. **44**(14): p. E437-46.
111. Johnson, P.J., *The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma*. Clin Liver Dis, 2001. **5**(1): p. 145-59.
112. Shim, J.H., et al., *Is serum alpha-fetoprotein useful for predicting recurrence and mortality specific to hepatocellular carcinoma after hepatectomy? A test based on propensity scores and competing risks analysis*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(12): p. 3687-96.
113. Liu, C., et al., *Value of α -fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(11): p. 1811-9.
114. Nitta, H., et al., *Predictive model for microvascular invasion of hepatocellular carcinoma among candidates for either hepatic resection or liver transplantation*. Surgery, 2019. **165**(6): p. 1168-1175.
115. Chan, M.Y., et al., *Prognostic value of preoperative alpha-fetoprotein (AFP) level in patients receiving curative hepatectomy- an analysis of 1,182 patients in Hong Kong*. Transl Gastroenterol Hepatol, 2019. **4**: p. 52.
116. Kim, H.S., et al., *Prognostic values of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study*. J Clin Gastroenterol, 2009. **43**(5): p. 482-8.
117. Carr, B.I., et al., *Small Hepatocellular Carcinomas and Thrombocytopenia*. Oncology, 2012. **83**(6): p. 331-338.
118. Institut, R.K. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Hepatitis C*. 2016; Available from:

- https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c.pdf?__blob=publicationFile.
119. Institut, R.K., *Virushepatitis B und D im Jahr 2018*. Epidemiologisches Bulletin 2019. **29**.
 120. Koch-Institut, R. *Virushepatitis B und D im Jahr 2017*. Epidemiologisches Bulletin Nr. 30 2018 Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/30_18.pdf?__blob=publicationFile.
 121. Degasper, E. and M. Colombo, *Distinctive features of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016. **1**(2): p. 156-164.
 122. Bundesamt, D.S. *Zahl der Woche Nr. 14 vom 2. April 2019*. 2019; Available from: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2019/PD19_14_p002.html.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACR	American College of Radiology
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASA	American Society of Anaesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI	Body Mass Index
CCI	Comprehensive Complication Index
CI	Konfidenzintervall
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DFS	Disease Free Survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
FFP	Fresh Frozen Plasma
FRL	Future Remnant Liver
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
HCV	Hepatitis C Virus
HR	Hazard Ratio
ICG	Indocyanine Green Elimination
INR	International Normalized Ratio
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
ITS	Intensivstation
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
MRT/MRI	Magnetresonanztomographie
MELD	Model of Endstage Liver Disease
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFALD	Nonalcoholic Fatty Liver Disease
OS	Overall Survival
PHLF	Posthepatectomy Liver Failure
PS	Clinical Performance Status
PVE	Pfortaderembolisation
RFA	Radiofrequenz Ablation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor Lymphknoten Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
UNOS	United Network for OrganSharing

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Karzinogenese des HCC, Eigene Darstellung adaptiert nach Kern et al. [4]; HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus.....	5
Abbildung 2: BCLC Klassifikation Stadium 0 und Stadium A, Eigene Darstellung adaptiert nach Forner et al. [37]	10
Abbildung 3: BCLC Klassifikation Stadium B, Stadium C und Stadium D, Eigene Darstellung adaptiert nach Forner et al. [37].....	11
Abbildung 4: Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud, mit freundlicher Genehmigung der AMBOSS GmbH; Name der Abbildung: Einteilung der Leber in Segmente (nach Couinaud), Kapitel: Leber, [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 03.12.2020; Kapitel zitiert am 19.01.2021; https://www.amboss.com/de/wissen/Leber] [39].....	12
Abbildung 5: Patientenkollektiv	30
Abbildung 6: Häufigkeit der anatomischen und atypischen Resektion in Zirrhose und Nicht-Zirrhose.....	38
Abbildung 7: Postoperative Komplikationsrate nach Clavien-Dindo	40
Abbildung 8: Minor- und Majorkomplikationen nach Clavien-Dindo.....	40
Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben in Monaten der Resektionsgruppen.....	43
Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben in Monaten nach präoperativen AFP-Serumlevel	44
Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben in Monaten hinsichtlich der TumorgroÙe	45
Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben in Monaten hinsichtlich bei Leberzirrhose	46
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Monaten nach Resektionsgruppen	47
Abbildung 14: Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit vom präoperativen AFP-Serumlevel	48
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Monaten hinsichtlich der TumorgroÙe	48
Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben nach Margin und präoperativen AFP stratifiziert	50
Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben bei schmalen Margin nach Höhe des präoperativen AFP-Serumlevels stratifiziert.....	51
Abbildung 18: Gesamtüberleben nach Margin und präoperativen AFP stratifiziert	52
Abbildung 19: Gesamtüberleben bei schmalen Margin nach Höhe des präoperativen AFP-Serumlevels stratifiziert	52

Abbildung 20: Univariate Analyse tumorspezifischer Risikofaktoren für das rezidivfreie Überleben.....	54
Abbildung 21: Univariate Analyse patientenspezifischer Risikofaktoren für das rezidivfreie Überleben.....	55
Abbildung 22: Univariate Analyse tumorspezifischer Risikofaktoren für das Gesamtüberleben	57
Abbildung 23: Univariate Analyse patientenspezifischer Risikofaktoren für das Gesamtüberleben	57

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation	4
Tabelle 2: ECOG Performance Status, adaptiert nach Chok et al. [35].....	8
Tabelle 3: ASA Klassifikation, adaptiert nach ASA-Klassifikation im Kerndatensatz 3.0 DGA1 2010 [75] ; ASA (Amerian Society of Anaesthesiologists)	21
Tabelle 4: TNM-Klassifikation, adaptiert nach TNM: Klassifikation maligner Tumore [76]	22
Tabelle 5: Tumorstadium nach UICC, adaptiert nach TNM: Klassifikation maligner Tumore [76].....	22
Tabelle 6: Die modifizierte Komplikationsklassifikation, adaptiert nach Clavien-Dindo 2004 [81]	24
Tabelle 7: Gradeinteilung der postoperativen Leberinsuffizienz, adaptiert nach Rahbari [81, 83] FFP: Fresh Frozen Plasma; INR: International Normalized Ratio; ITS: Intensivstation; PHLF: Posthepatectomy liver failure	25
Tabelle 8: Rezidivfreies und Gesamtüberleben stratifiziert nach dem Resektionsabstand, OS: overall survival, DFS: disease free survival ...	26
Tabelle 9: Lebervorerkrankungen	31
Tabelle 10: Patientencharakteristika; AFP: Alpha-Fetoprotein; ALT: Alanin- Aminotransferase; ASA: American Society of Anaesthesiology; AST: Aspartat-Aminotransferase; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BMI: Body Mass Index; γ -GT: Gamma-Glutamyltransferase; MELD: Model of Endstage Liver Disease	32
Tabelle 11: Resektionsart und Resektionsausmaß	33
Tabelle 12: Grading der HCC nach Studiengruppen; G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert; G3: schlecht differenziert.....	35
Tabelle 13: Vaskuläre Invasion nach Studiengruppen	36
Tabelle 14: Solitäre und multifokale HCC in Zirrhose und Nicht-Zirrhose	36
Tabelle 15: Histopathologische Ergebnisse	37
Tabelle 16: Häufigkeit von Hepatitis, Zirrhose, (mikro)vaskulärer Invasion und schlechter Differenzierung im Hinblick auf das präoperative Alpha- Fetoprotein-Serumlevel	38
Tabelle 17: Postoperatives Leberversagen, PHLF: Posthepatectomy liver failure	39
Tabelle 18: Postoperatives Leberversagen bei Leberzirrhose, PHLF: Posthepatectomy liver failure	39

Tabelle 19: Früh- und Spätrezidive	42
Tabelle 20: Multivariate Analyse tumor- und patientenspezifischer Risikofaktoren für das rezidivfreie Überleben, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall ..	58
Tabelle 21: Multivariate Analyse tumor- und patientenspezifischer Risikofaktoren für das Gesamtüberleben	58

IV. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Dr. med. C.-T. Germer für die Möglichkeit bedanken, diese Arbeit in seiner Klinik anfertigen zu dürfen.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel für die freundliche Bereitstellung des Themas und die vielen Anmerkungen, sowie Korrekturen beim Verfassen dieser Arbeit bedanken.

Ein sehr großes Dankeschön geht zudem an meinen Betreuer Herrn Dr. med. Friedrich Anger. Zum einen für die exzellente Betreuung dieser Dissertationsschrift, aber auch für die Geduld, die zahlreichen aufschlussreichen Gespräche und das immer offene Ohr bei allen meinen Fragen.

Zudem möchte ich mich noch bei meiner Familie und meinen Freunden für die unerschöpfliche Unterstützung und motivierenden Gespräche während des Verfassens dieser Arbeit bedanken.

V. Lebenslauf

Anna Maria Döring

*12.02.1992

Braunschweig

Klinische Erfahrung

Dezember 2017 – heute	Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg
November 2016 – Oktober 2017	Praktisches Jahr 1. Terial: Anästhesiologie (Klinikum Braunschweig) 2. Terial: Chirurgie (Universitätsklinikum Würzburg) 3. Innere Medizin (Universitätsklinikum Würzburg)
Februar 2016 – April 2016	Auslandsfamulatur in Schweden, Arvika Sjukhus Chirurgie + Innere Medizin
August 2015	Famulatur in der Dermatologie, Universitätsklinikum Würzburg
März 2015	Blockpraktikum Radiologie, Radiologische Allianz Hamburg
März 2015	Hospitation in der Kinderarztpraxis, Salzgitter
September 2014	Famulatur in der Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Würzburg
August 2014	Famulatur in der Anästhesiologie, S Städtisches Klinikum Wolfenbüttel
August 2013	Famulatur in der Allgemeinmedizinpraxis, Salzgitter
Oktober 2010 – Dezember 2010	Krankenpflegepraktikum, Städtisches Klinikum Braunschweig

Akademische Laufbahn

November 2017
2011 – 2017

Approbation als Ärztin
Studium der Humanmedizin an der
Julius-Maximilians-Universität
Würzburg

Juni 2010
2007 – 2008

Abitur
Auslandsaufenthalt an der Clay High
School, Ohio, USA

2002 – 2010

Besuch des Dr. Wilhelm-Meyer-
Gymnasiums, Braunschweig

Fort- und Weiterbildung

Oktober 2021

Praktischer Kurs für Viszeralchirurgie
Warnemünde

Januar 2021

Fachkunde im Strahlenschutz Röntgen

März 2020

GCP Training für Prüfärzte (GCP
Service, Würzburg)

Anna Maria Döring