Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel

Charakterisierung der patientenbezogenen Daten nach operativer Therapie eines Lebertumors mittels In Situ Split Leber Verfahren vs. Portalvenöser Embolisation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Seyed Salman Alaghmand Nejad

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan:	Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachterin:	Prof. Dr. med. Nadja Lehwald-Tywuschik
Zweitgutachter:	Prof. Dr. med. Timo Brandenburger

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Lehwald-Tywuschik, N., Vaghiri, S., Schulte am Esch, J., Alaghmand, S., Klosterkemper, Y., Schimmöller, L., Lachenmayer, A., Ashmawy, H., Krieg, A., Topp, S., Rehders, A., Knoefel, W., (2020), In situ split plus portal vein ligation (ISLT) – a salvage procedure following inefficient portal vein embolization to gain adequate future liver remnant volume prior to extended liver resection. BMC Surgery, (Nr. 63), 1-10.

Zusammenfassung

Die chirurgische Resektion ist heutzutage die Standardtherapie und in den meisten Fällen die einzige kurative Option bei primären und sekundären malignen Lebertumoren. In diesem Zusammenhang ist das zukünftige funktionelle Restlebervolumen (FLRV) der entscheidende Faktor für die postoperative Morbidität bzw. Mortalität. Die portalvenöse Embolisation (PVE) ist eine seit Jahrzehnten etablierte Methode im Kontext des zweizeitigen chirurgischen Vorgehens zur Konditionierung des nichtbetroffenen Leberlappens. Dennoch zeigt sich bei ca. 20% der Patienten nach PVE eine unzureichende Volumenzunahme der Restleber (Segmente II/III) für die nachfolgende Resektion. Hier bietet die In Situ Split plus portal vein ligation-Methode (ISLT) als sogenanntes „Rescue-Verfahren“ nach PVE eine Möglichkeit, innerhalb einer kurzen Zeitspanne ein ausreichendes Volumenwachstum für die geplante Resektion zu generieren. Anhand einer retrospektiv aufgebauten Datenbank wurden alle Patienten mit einer Rescue-ISLT-Operation (acht Patienten) nach fehlgeschlagener PVE sowie jene Patienten (12 Patienten) mit einer primären Resektion nach suffizientem Volumenanstieg unter PVE in unsere Analyse miteinbezogen. Bei weiteren fünf Patienten war aufgrund von Tumorprogress bzw. unzureichendem Restlebervolumen keine chirurgische Resektion möglich. Untersucht wurden neben dem zukünftigen Restlebervolumen die Morbiditäts- bzw. Überlebensraten in den jeweiligen Gruppen. Die demographischen und operativen Daten waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Die mediane FLRV/Körpergewicht-Ratio in der ISLT-Gruppe war sowohl vor als auch nach der PVE kleiner als in der PVE-Gruppe. Eine intraoperative Mortalität bei fulminantem Herzinfarkt war in der ISLT-Gruppe zu verzeichnen. Bei den verbleibenden sieben Patienten konnte die ISLT erfolgreich komplettiert werden. Die Leberfunktion und 2-Jahres Überlebensrate von ca. 50% waren ebenfalls in der ISLT-Gruppe mit der PVE-Gruppe nach ausreichendem Volumenzuwachs und nachfolgender erweiterter Hemihepatektomie rechts vergleichbar. Bei Patienten mit PVE ohne Möglichkeit einer operativen Therapie lag das Überleben deutlich unter 4 Monaten.

Somit stellt die ISLT nicht nur eine primär kurative Therapieform bei fortgeschrittenem Tumorbefall der Leber dar, sondern nimmt darüber hinaus eine wichtige Rolle in der weiteren Behandlung im Rahmen der Rescue-Strategie bei mangelnder Hypertrophie nach Embolisation der Segmente I, IV-VIII ein.

Summary

Today, surgical resection is the standard therapy and, in most cases, the only curative option for primary and secondary malignant liver tumors.
In this context, the Future Liver Residual Volume (FLRV) is the decisive factor for postoperative morbidity and mortality. The Portal Venous Embolization (PVE) is a method that has been established for decades in the context of the two-stage surgical procedure for conditioning the unaffected liver lobe.

However, about 20% of the patients after PVE show an insufficient increase in the remaining liver volume (segments II/III) for the subsequent resection. As a so-called "rescue procedure" after PVE, the In Situ Split plus portal vein ligation method (ISLT) offers the possibility of generating sufficient volume growth for the planned resection within a short period.

Twenty-five patients from our retrospective database have been analyzed. Eight patients received a rescue ISLT operation after failed PVE whereas 12 patients received a primary resection after sufficient volume increase after PVE. Surgical resection was not possible in another five patients due to tumor progression or insufficient residual liver volume. In addition to the changes in future residual liver volume, morbidity and survival rates in the respective groups were examined. Demographic and operational data were comparable between the two groups. In the ISLT group, the median FLRV/body-weight ratio was lower than in the PVE group for both - before and after PVE. In the ISLT group, intraoperative mortality from fulminant myocardial infarction was recorded in one patient. In the remaining seven cases, ISLT was successfully completed. Liver function and two-year survival rate of approximately 50% were comparable for the ISLT group as well as the PVE group after sufficient volume gain and subsequently extended right hemihepatectomy. In patients with PVE without the possibility of surgical therapy, the survival period was noted to be less than four months.

In summary, ISLT does not only demonstrate a primary curative form of therapy for advanced liver tumors, but also plays a vital role in further treatment as part of the "rescue procedure" in the event of insufficient hypertrophy after embolization of segments I, IV-VIII.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALPPS	Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CRLM	Kolorektale Lebermetastasen
CT	Computertomographie
FLRV	zukünftiges funktionelles Restlebervolumen
FLRVbw	Relation vom zukünftigen funktionellen Restlebervolumen zum Körpergewicht
G	Malignitätsgrad
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IHCC	intrahepatisches Cholangiokarzinom
IL-6	Interleukin-6
INR	international normalized ratio
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
ISLT	In situ Split plus portal vein ligation

I.U.	international units
J	Jahr(e)
KG	Kilogramm
M	Metastase(n)
MELD	Model of End Stage Liver Disease
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml	Milliliter
n	Anzahl
N	Lymphknoten
NET	neuroendokrine Tumoren
n. s.	nicht signifikant
OP	Operation
P	P-Wert
PHLF	Posthepatektomie-Leberversagen
PTPE	perkutan transhepatische Embolisation
PVA	Polyvinyl Alkohol
PVE	portalvenöse Embolisation
PVEnores	keine chirurgische Resektion aufgrund des nicht ausreichenden FLRV nach PVE
PVEres	sofortige erweiterte Hemihepatektomie rechts nach ausreichendem FLRV nach PVE
PVL	portalvenöse Ligatur
R	Rezidiv

RCCLM	Lebermetastasen eines Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma liver metastases)
s.	siehe
SD	Standardabweichung
Seg.	Segment
sFLR	standardisiertes zukünftiges Lebervolumen
T	Tag(e)
TIA	transitorische ischämische Attacke
TLV	initiales totales Lebervolumen
TNF-α	Tumornekrose Faktor alpha
TSH	konventionelles zweizeitiges Resektionsverfahren (2-stage Hepatectomy)
Turniquet-ALPPS	associating liver tourniquet and partial ligation for staged hepatectomy
TV	Tumorvolumen
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung ..... **I**

Summary ..... **II**

Abkürzungsverzeichnis ..... **III**

Inhaltsverzeichnis ..... **VI**

Abbildungsverzeichnis ..... **VIII**

Tabellenverzeichnis ..... **IX**

1 Einleitung **1**

1.1 Chirurgische Therapie der primären und sekundären Lebermalignome (Möglichkeiten und Limitationen) 1

1.2 Leberanatomie 2

1.2.1 Anatomie des portalvenösen Systems 4

1.3 Resektionsverfahren 4

1.4 Strategien zur Resektabilitätssteigerung vor einer erweiterten Resektion (Konditionierungsverfahren) 5

1.4.1 Portalvenöse Embolisation (PVE) bzw. Ligatur (PVL) 5

1.4.2 Das konventionelle zweizeitige Resektionsverfahren (TSH: 2-stage Hepatectomy) 7

1.4.3 Chirurgische Technik und Prinzip der „klassischen ISLT (in situ split plus portal vein ligation) 9

1.5 Arbeitshypothese und Zielsetzung dieser Arbeit 11

2 Material und Methoden **13**

2.1 Patientenkollektiv 13

2.2 Durchführung und volumetrische Evaluation der PVE 15

2.3 ISLT-Verfahren (Darstellung der operativen Technik) 16

2.4 Postoperatives Leberversagen 18

2.5 Postoperative Morbidität bzw. Komplikationen 18

2.6 Statistische Auswertung 19

3 Ergebnisse 20

3.1 Patientencharakteristika 20

3.2 Eingriffsspezifische Daten und Outcome 21

3.3 Histopathologische und onkologische Charakteristika 23

3.4 Zunahme des FLRV nach PVE mit bzw. ohne ISLT 25

3.5 Überlebensraten und Leberfunktionsdaten 28

4 Diskussion 32

5 Literatur- und Quellenverzeichnis 36

6 Danksagung 44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lebersegmente nach Couinaud 2
Abbildung 2: Zweizeitige Leberresektion 8
Abbildung 3: ALPPS-Verfahren.....11
Abbildung 4: Flow Chart des Patientenkollektivs 15
Abbildung 5: Intraoperativer Situs der ISLT während Stage I und II 17
Abbildung 6: FLRV-Zunahme (ml) der jeweiligen Gruppen (PVEres vs. ISLT).....26
Abbildung 7: FLRV/Körpergewicht-Relation (%/KG) der jeweiligen Gruppen (PVEres vs. ISLT).....27
Abbildung 8: FLRV-Zunahme (ml) der jeweiligen Gruppen (PVEres vs. PVEnores) und signifikanter Unterschied der FLRV/Körpergewicht-Ratio zwischen PVEres- und PVEnores-Patienten……..28
Abbildung 9: Kaplan Meier Überlebenskurve der jeweiligen Gruppen (ISLT vs. PVEres).....29
Abbildung 10: Kaplan Meier Überlebenskurve der jeweiligen Gruppen (ISLT vs. PVEnores)…… 30
Abbbildung 11: Perioperativer Verlauf von Bilirubin, GOT, INR sowie Kreatinin in den jeweiligen Gruppen (ISLT und PVEres) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (prä PVE, prä OP, 1. und 2. Woche post OP)…….…….. 31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Segmenteinteilung nach Couinaud 3
Tabelle 2: Hepatische Resektionsformen 5
Tabelle 3: Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien/Dindo 18
Tabelle 4: Patientencharakteristika der PVEres- und ISLT-Gruppe 20
Tabelle 5: Eingriffsspezifische Charakteristika und Outcome Daten der PVEres- und ISLT-Gruppe 22
Tabelle 6: Onkologische Merkmale beider Gruppen 23

1 Einleitung

1.1 Chirurgische Therapie der primären und sekundären Lebermalignome (Möglichkeiten und Limitationen)

Bis heute stellt die chirurgische Resektion mit vollständiger Tumorentfernung die einzige kurative Therapie bei primären und sekundären Lebermalignomen dar. Das Ausmaß der Resektabilität ist jedoch nicht durch den Eingriff per se, sondern durch das verbleibende Volumen des funktionellen Restlebergewebes (FRLV) limitiert. In der Vergangenheit wurden ausgedehnte hepatische Resektionen, auch mit einem ausreichenden FLRV aus Angst vor Auftreten eines postoperativen Leberversagens kritisch beobachtet (1–5). Über die Jahre wurden große Fortschritte auf dem Gebiet der Hypertrophieinduktion des FLRV bei Patienten mit voraussichtlich geringem Restlebervolumen bzw. Restleberfunktion vor einer ausgedehnten Hepatektomie erzielt (6). Die portalvenöse Embolisation (PVE) stellt ein etabliertes Standardverfahren dar, mit welcher in bis zu 40% der Fälle eine suffiziente Volumenzunahme der verbleibenden Restleber möglich ist (7–10). Nach PVE, ist nach Angaben in der Literatur eine Zeit von 4-8 Wochen notwendig, um das notwendige Lebervolumen für die nachfolgende Resektion zu erreichen (11,12). Manche Autoren berichten sogar von einer Zeitspanne von bis zu 150 Tagen (6,10). Neben den Erfolgsraten wird auch ein Therapieversagen von 20-30% mit unzureichender Hypertrophie bzw. Tumorprogress in der benötigenden Zeitspanne bis zur adäquaten Volumenzunahme beschrieben (12–14). Ein relativ neues OP-Verfahren, welches im Jahre 2012 erstmalig beschrieben wurde (15), stellt die Kombination aus Pfortaderligatur der Segmente IV bis VIII mit Parenchymdissektion entlang der geplanten Resektionslinie der Segmente II-III sowie zweizeitiger Komplettierungsoperation dar, welche als In Situ Split Leber OP (ISLT) und alternativ ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) bezeichnet wird. Der größte Vorteil dieses neuen Verfahrens liegt vor allem in dem sehr kurzen Zeitintervall bis zur Sekundäroperation (median 9 Tage) sowie in der ausgeprägten Hypertrophie des FRLV (74%) (16–22). In den nachfolgenden Abschnitten wird auf die oben genannten Techniken der ISLT bzw. PVE näher eingegangen.

1.2 Leberanatomie

Um die Technik der ISLT zu verstehen, ist die Kenntnis der Leberanatomie unabdingbar. Bei der klassischen anatomischen Einteilung wird die Leber durch das Ligamentum falciforme und das Ligamentum teres hepatis entsprechend der Fissura umbilicalis in einen rechten und einen linken Hauptlappen unterteilt. Die morphologische Leberanatomie beschränkt sich also auf topographische Deskriptionen der Leberoberflächenstrukturen.

Viel wichtiger insbesondere für die Planung und Durchführung von hepatischen Resektionen ist jedoch die funktionelle Gliederung der Leber nach Couinaud aus dem Jahre 1957 in acht Segmente (Abb. 1) (23).

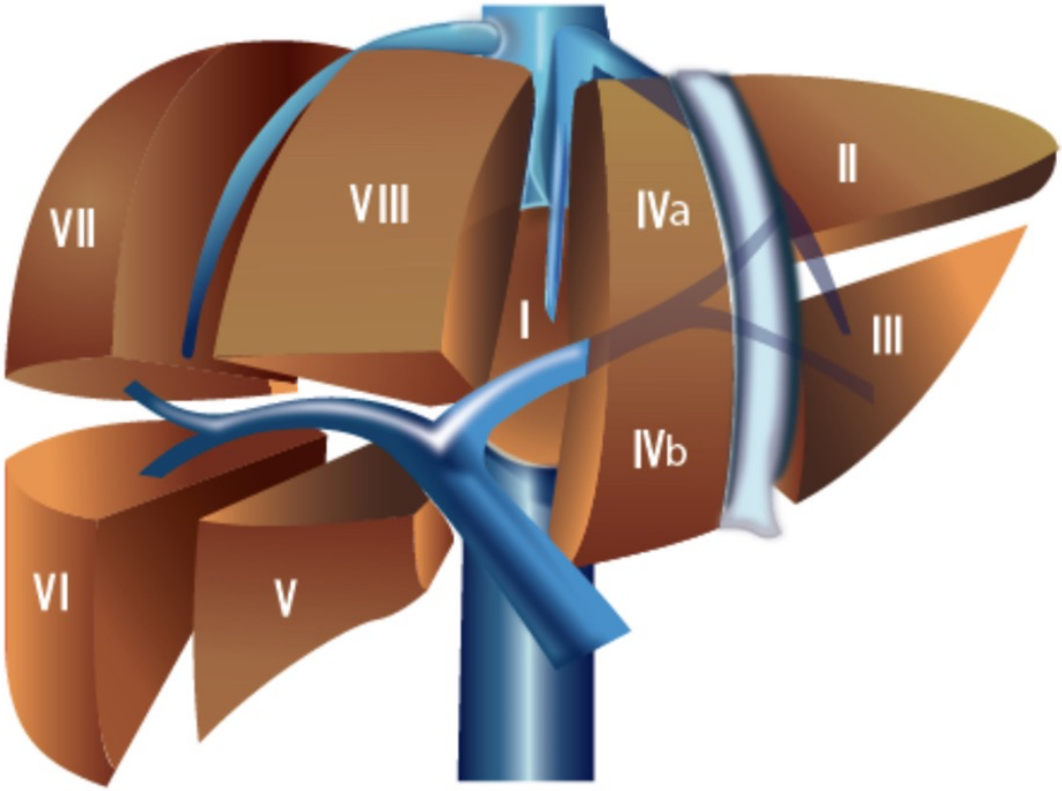

Abb. 1: Lebersegmente nach Couinaud

Schematische Darstellung der Lebersegmente nach Couinaud. Die Segmente werden nach den Ziffern I-VIII benannt.

Quelle: Jones J, Hirano Y, Bell D, et al. Couinaud classification of hepatic segments. Reference article, Radiopaedia.org (24)

Die Grundlage hierfür ist die intrahepatische Aufzweigung der Pfortaderäste. Jeder Ast der Vena portae versorgt jeweils das zugehörige Lebersegment. Die portalen Segmentvenen werden von einem Ast der Arteria hepatica begleitet und bilden gemeinsam mit den intrahepatischen Gallengängen eine portale Struktur bzw. Einheit im Zentrum von jedem Segment, die die Leber in zwei voneinander unabhängigen Hälften unterteilen. Bei der segmentalen Einteilung nach Couinaud wird zwischen dem linken Leberlappen mit medialem und lateralem Segment sowie dem rechten Leberlappen mit einem posterioren und anterioren Segment unterschieden. Der Lobus caudatus und der Lobus quadratus gehören dabei zum medialen Segment des linken Leberlappens (Tabelle 1) (25).

Tabelle 1: Die Segmenteinteilung nach Couinaud

Konventionelle Segmente der Leber		**Segmente nach Couinaud**
Rechts anterior	medial	Segment V
	lateral	Segment VI
Rechts posterior	medial	Segment VIII
	lateral	Segment VII
Links medial	anterior	Segment IV
	posterior	Segment I
Links lateral	anterior	Segment III
	posterior	Segment II

1.2.1 Anatomie des portalvenösen Systems

Der Pfortaderhauptstamm teilt sich im Bereich des Leberhilus in zwei Äste, die den rechten und den linken Leberlappen unabhängig voneinander versorgen. Der Lobus caudatus wird als einzige Ausnahme sowohl vom rechten als auch vom linken Pfortaderast versorgt. Die Pfortaderäste sind in ihrem intrahepatischen Verlauf von Capsula fibrosa perivascularis bzw. Glisson´sche Kapsel umhüllt. Sie ist eine bindegewebige Scheide, die aus der äußeren Leberhüllschicht, die als Tunica fibrosa bezeichnet wird, hervorgeht. Die Glisson´schen Kapseln beinhalten ein räumliches Gefäßnetzwerk aus Ästen der Arteria hepatica, Vena portae sowie der ableitenden Gallenwege, die zusammen die Glisson´sche Trias bilden. Diese sogenannten Leberläppchen beinhalten stets eine in ihrer Mitte gelegene Vena centralis, die sich zu größeren Venae sublobulares vereinigen. Jene Sammelvenen münden in der Regel in drei größere Venenstämme (Venae hepaticae), die unterhalb des Zwerchfells die Leber verlassen und in die Vena cava inferior einmünden (26). Die Lebervenenäste können zur Markierung der Segmentgrenzen dienen, da sie in den gefäßarmen Arealen zwischen den Pfortadersegmenten verlaufen.

Der rechte Pfortaderhauptast teilt sich in seinem horizontalen Verlauf in einen anterioren und einen posterioren Ast für die Gefäßversorgung der Segmente V bis VIII. Der linke Pfortaderhauptast hingegen gibt in seinem Verlauf einen dorsalen Ast ab, der das posterio-kraniale Segment II versorgt. Er biegt im weiteren Verlauf mit seiner Pars umbilicalis nach anterior ab und teilt sich in einen rechten vorderen und einen linken vorderen Endast. Diese versorgen die Segmente III und IV. Im weiteren Verlauf bildet der linke Pfortaderast eine Endarterie, in dessen Verlängerung sich das Ligamentum teres hepatis befindet (26).

1.3 Resektionsverfahren

Bei der Durchführung einer Leberresektion ist grundsätzlich zu beachten, dass zur Erhaltung der Restleberfunktion alle versorgenden duktalen Strukturen (zuführend: Pfortaderäste und Arterien, drainierend: Gallengänge und Lebervenen) erhalten werden müssen. Basierend auf diesem Prinzip leiten sich Grundlagen ab, aufgrund derer die segmentorientierten, sogenannten anatomischen Resektionen von

atypischen Resektionen, die sich nicht an die segmentale Einteilung halten, unterschieden werden. In der Tabelle 2 sind die hepatischen Resektionsformen zusammengefasst (27–30).

Tabelle 2: Hepatische Resektionsformen

Atypische Resektion (z. B. Metastasektomie)
Monosegmentresektion
Bi- bzw. Trisegmentresektion
Mehrsegmentresektion
Laterale Mehrsegmentresetion (z. B. Segment II und III)
Hemihepatektomie
Erweiterte Hemihepatektomie

1.4 Strategien zur Resektabilitätssteigerung vor einer erweiterten Resektion (Konditionierungsverfahren)

Für die Resektabilität primärer bzw. sekundärer Lebermalignome ist nicht nur das Ausmaß des Tumorbefalls entscheidend, sondern auch das funktionelle Restlebervolumen nach der chirurgischen Resektion. Hierzu stehen verschiedene Konditionierungsverfahren zur Verfügung:

1.4.1 Portalvenöse Embolisation (PVE) bzw. Ligatur (PVL)

Die Portalvenöse Embolisation ist ein etabliertes Verfahren zur Volumenaugmentation vor ausgedehnten Leberresektionen. Sie dient der Volumen- und Funktionszunahme

der zukünftigen Restleber (FLRV), um das potenzielle Risiko eines postoperativen Leberversagens möglichst zu minimieren. Das Verfahren wurde erstmals durch Makuuchi et al. in Japan im Jahre 1984 beschrieben (31) und ist seitdem das Standardverfahren zur hepatischen Konditionierung. Im Allgemeinen unterziehen sich ca. 70-80% der Patienten nach erfolgter PVE einer erweiterten hepatischen Resektion (8). Das Prinzip der PVE beruht auf einer interventionell-radiologischen Embolisation der Pfortadersegmente der tumorbefallenen Leberareale. Die dadurch erzielte Umverteilung der portalen Blutzirkulation resultiert in einer Atrophie der nachgeschalteten Lebersegmente mit konsekutiver Hypertrophiestimulation der ipsilateralen und nach der eigentlichen Resektion verbleibenden Restleber. In diesem Prozess der physiologischen Regeneration spielen u. a. die Hepatozyten und epidermalen Wachstumsfaktoren, Insulin, Noradrenalin sowie die Zytokine Interleukin 6 (IL-6) und Tumornekrose Faktor alpha (TNF-α) eine wichtige Rolle (32).

Die PVE-Schleuse wird entweder offen-chirurgisch transileokolisch oder perkutan transhepatisch platziert (33). Bei der perkutan transhepatischen Embolisation (PTPE) wird entweder von kontralateral oder ipsilateral vorgegangen (34). Besonders im Hinblick auf Lokalisation und Ausmaß der Resektion beschreiben einige Autoren eine verstärkte Hypertrophie der Segmente II und III vor geplanter erweiterter Hemihepatektomie rechts, wenn zeitgleich zur rechtseitigen PVE die Segment IV-Pfortaderäste embolisiert werden (35–37). Eine Vielzahl an Embolisaten wie z. B. Polyvinyl Alkohol (PVA), Fibrin, Natrium Tetradecyl Sulfat Schwämme, Gelatine und Coils werden je nach Expertise, Verfügbarkeit und den damit verbundenen Kosten verwendet (34,38). Bei der Indikationsstellung zur PVE sollten mehrere Aspekte berücksichtigt werden. Hierzu zählen unter anderem die Basisleberfunktion, die Lebervolumetrie und die Komplexität bzw. das Ausmaß der geplanten Resektion. Eine adäquate präoperative Evaluation des verbleibenden Restlebervolumens ist in der Selektion von Patienten, die von dieser Methode profitieren könnten, essenziell. Da das Lebervolumen direkt mit der Größe bzw. dem Gewicht des jeweiligen Patienten korreliert, ist eine standardisierte Formel zur akkuraten Berechnung und Validierung des verbleibenden Restlebervolumens notwendig (39,40). Hierzu erfolgt die Berechnung des standardisierten Lebervolumens (sFLR) nach der Vauthey Formel (40). Viele Studien konnten belegen, dass eine sFLR unter 20% bei gesundem Lebergewebe bzw. ≤ 40% bei Leberzirrhose (41,42) mit einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate nach erweiterter Leberresektion einhergeht (43–45). Die Erfolgsrate

nach erfolgter PVE wird mit ca. 78-80% in der Literatur verzeichnet (46,47). Im Durchschnitt wächst das Volumen der gesunden kontralateralen Lebersegmente zwischen 40-62% im Vergleich zum Ausgangsvolumen in einem Zeitraum von 4-8 Wochen (8). Zu den Faktoren, die eine beschleunigte Regeneration nach PVE negativ beeinflussen, zählen unter anderem Alter, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Cholestase und das Vorliegen einer Leberparenchymschädigung (48–50). Ein beschleunigtes Tumorwachstum sowohl bei primären als auch sekundären Lebertumoren während der Augmentationsphase sowie einer unzureichenden Volumenzunahme führen jedoch dazu, dass in ca. 20-30% eine kurative Resektion nicht mehr durchgeführt werden kann (12,13,51). Die postoperativen Morbiditäts- bzw. Mortalitätsraten nach PVE und erweiterter Hepatektomie werden in großen hepatobiliären Zentren mit 21,7% bzw. 3,3% beziffert (52).

Eine Alternative zur PVE stellt die Portalvenöse Ligatur (PVL) dar. Dieses Verfahren kann laparoskopisch oder offen chirurgisch durchgeführt werden (53). Eine Metaanalyse mit 7 inkludierten Studien und 218 Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Zunahme des FLRV bei beiden Methoden (39% in der PVE-Gruppe versus 27% im PVL-Kollektiv; p= 0,06). Zudem wurde kein Unterschied in den Verfahren assoziierten Morbidität- bzw. Mortalitätsraten zwischen PVE und PVL beobachtet. Die Tumorprogressraten in der Wachstumsphase waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (54).

1.4.2 Das konventionelle zweizeitige Resektionsverfahren (TSH: 2-stage Hepatectomy)

Bei Patienten mit bilobulärer bzw. multifokaler Tumorlast, die initial als nicht resektabel und palliativ eingestuft wurden, steht mit der zweizeitigen Resektionsstrategie ein potenziell kuratives Verfahren zur Verfügung. Das im Jahre 2000 von Adam et al. vorgestellte Konzept beinhaltet ein sequenzielles und multimodales Vorgehen bei kolorektalen Lebermetastasen (55). Bei dieser Methode werden im Rahmen der ersten Operation so viele Metastasen wie möglich (hauptsächlich im linken Leberlappen) entfernt. Anschließend wird in der zweiten Operation nach etwa 4-8 Wochen, nach ausreichender Volumenzunahme der nicht befallenen Lebersegmente und fehlendem

Tumorprogress das verbleibende Tumorgewebe im rechten Leberlappen reseziert (56) (Abb. 2). Die Volumenzunahme der gesunden Leberanteile wird durch die PVE oder PVL wie oben beschrieben erzielt. In den meisten Fällen, ca. 88%, ist eine präoperative Chemotherapie der Resektion vorgeschaltet, die eine weitere Progression der Erkrankung in 39-59% der Fälle verhindern soll (57). Eine Metaanalyse mit 10 eingeschlossenen Studien ergab, dass bei 77% der Patienten, bei denen der zweite Schritt dieses Verfahrens durchgeführt wurde, eine postoperative Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrate von 3% bzw. 40% beobachtet wurde (57). Langzeitergebnisse der zweizeitigen Resektion bei kolorektalen Lebermetastasen zeigen zudem eine Rezidiv-freie 3-Jahres Überlebensrate von 20% und eine 3- bzw. 5-Jahres Gesamtüberlebensrate von 60-64% bzw. 42-44% (58,59).

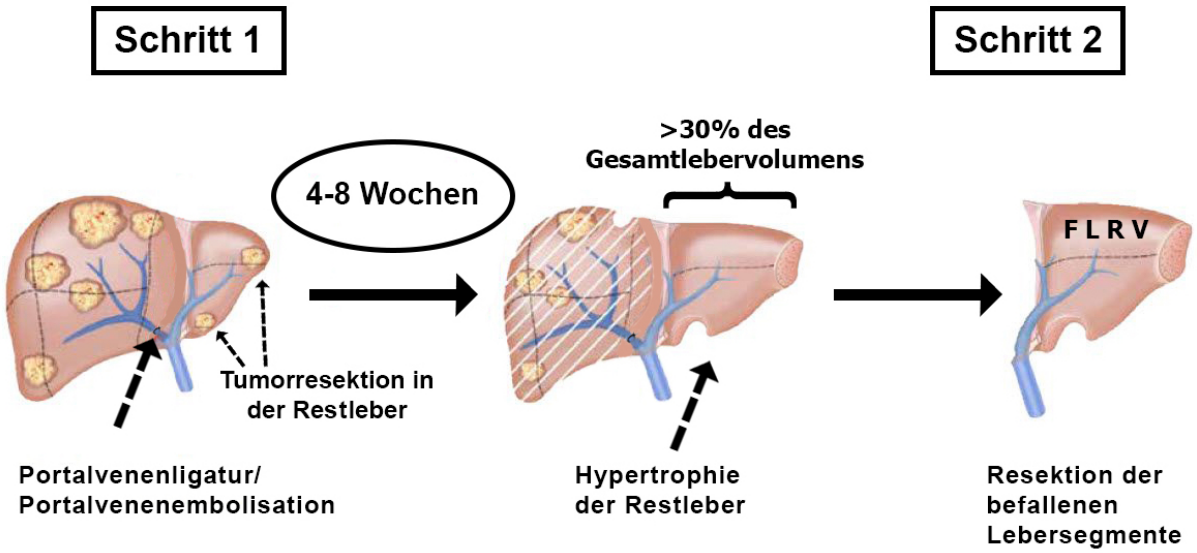

Abb. 2: Zweizeitige Leberresektion

FLRV: postoperatives funktionelles Restlebervolumen

Quelle: (modifiziert) Universitätsklinikum Zürich, Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie (60)

1.4.3 Chirurgische Technik und Prinzip der „klassischen ISLT (in situ split plus portal vein ligation)

Das Verfahren der ISLT (In Situ Split plus portal vein ligation) oder auch ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation) wurde erstmals durch Herrn Dr. Schnitzbauer aus Regensburg und Kollegen im Jahre 2012 anhand von 25 Patienten beschrieben (16). Während der ersten Operation (so genannter Stage I) wurde nach kompletter Mobilisation der rechten Leber ein Verschluss des rechten Pfortaderhauptastes sowie eine totale Parenchymdissektion durchgeführt. Anschließend wurde zur Vermeidung von Adhäsionen die erweiterte rechte Leberhälfte mit einer Plastikfolie umhüllt und der Bauch verschlossen. Im Rahmen der zweiten Komplettierungsoperation nach ca. 9-14 Tagen nach Stage I wurden jeweils der rechte Ast der Arteria hepatica und der rechte Hauptgallengang durchtrennt und das Hauptpräparat aus dem Situs entfernt. Kleinere Tumorherde der linken Leber wurden falls notwendig ebenfalls parenchymsparend atypisch reseziert (Abb. 3). Diese ISLT-Methode resultiert einen signifikant schnelleren Volumenzuwachs der verbleibenden Restleber von 74% binnen durchschnittlich 9 Tagen und führte in dieser ersten Studie zu einer 100%igen Resektionsrate. Zudem konnten *Knoefel et al.* erstmals zeigen, dass die ISLT auch nach frustraner PVE technisch durchführbar und effektiv ist (61). In den letzten Jahren hat dieses Verfahren weltweit zunehmendes Interesse geweckt und wurde regelmäßig angewandt (62–64). Seit 2012 werden alle Patienten, die ein ISLT-Verfahren erhalten, in einem zentralen ALPPS-Register gemeldet. Der erste Bericht des Registers von 2014 beinhaltete bereits 202 Patienten (65). Die Mehrzahl der Patienten (70%) litten an kolorektalen Lebermetastasen gefolgt von primären Leber- (HCC und IHCC) sowie Gallengangstumoren. Die anfängliche Euphorie bei Vorstellung der ISLT-Methode mit der Möglichkeit einer onkologischen Resektion in Fällen mit irresektablen Befunden ist durch die initial verzeichneten hohen Morbiditäts- bzw. Mortalitätsraten von 68% bzw. 14% der Ernüchterung gewichen (16,66). Die ISLT-Verfechter begründeten die Zahlen mit fehlender Erfahrung bzw. beginnender Lernkurve in den jeweiligen Zentren. Im Laufe der Zeit und mit zunehmender Applikation der Methode konnten die schwerwiegenden Morbidität- bzw. Mortalitätsraten auf 27% bzw. 9% im ALPPS-Register reduziert werden (65). Zudem wurden prädiktive Faktoren für einen komplikativen bzw. fatalen Verlauf eruiert. Hierzu zählen unter anderem fortgeschrittenes Alter (> 60 Jahre), OP-Dauer über 300 min

beim ersten Eingriff und die Tumorentität. Postoperatives Leberversagen ist die Hauptursache der 90-Tage Mortalität nach ISLT bei 75% der Patienten (67). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem postoperativen Leberversagen gemäß den ISGLS-Kriterien bzw. einem MELD-Score > 10 vor der Komplettierung-OP eine signifikant höhere Letalitätsrate nach dem zweiten Eingriff aufwiesen (Odds ratio 3,9). Eine wichtige Rolle für das Outcome der Patienten, die sich der ISLT-Methode unterziehen, spielt der klinische Verlauf im Zeitintervall zwischen den beiden Eingriffen. Die Morbiditätsraten nach der ersten OP haben einen prädiktiven Stellenwert für die Mortalität nach dem Komplettierungseingriff und beeinflussen wesentlich den weiteren Verlauf. Der berechnete präoperative Risiko Score stellt das Patientenalter (> 67 Jahre) und die Tumorentität als unabhängige Variablen eines tödlichen Outcomes dar (68). Komplikationen ≥ 3b (nach Clavien-Dindo), erhöhte Bilirubin- und Kreatininwerte während der Zwischenphase bis zum Komplettierungseingriff sowie eine Galleleckage bzw. Aszites nach der ersten OP sind weitere Faktoren, die mit einer erhöhten 90-Tage Mortalität assoziiert sind (68,69). Eine nachfolgende Analyse des ALPPS-Registers von 2017 wiederum zeigte einen eindeutigen Trend in Richtung kolorektale Lebermetastasen als Hauptindikation für ein ISLT-Verfahren (77% der Patienten) und einen Rückgang der Fälle mit Tumoren des biliären Systems (9%) (70). Zusätzlich konnten die 90-Tage Morbiditäts- bzw. Mortalitätsraten nach individueller Risikoevaluation sowie technischen Modifikationen des ISLT-Verfahrens mit deutlicher Reduktion der operativen Traumata von 10% auf 3% (p= 0,011) bzw. 17% auf 4% (p= 0,002) reduziert werden. Während kolorektale Lebermetastasen die Hauptindikation für ein ISLT Verfahren darstellt, ist der Stellenwert dieses Verfahrens bei Tumoren mit einem biliären Ursprung noch umstritten (71). Eine multizentrische randomisierte Studie aus Skandinavien (LIGRO Trial) hat bis dato als einzige Arbeit das perioperative Outcome der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, die entweder ein ISLT-Verfahren oder eine konventionelle zweizeitige Leberresektion erhalten haben, miteinander verglichen (72). Hierbei konnte eine signifikant höhere Resektionsrate in der ISLT-Gruppe im Vergleich zur konventionellen zweizeitigen Hepatektomie (100% vs. 57% mit p < 0,0001) gezeigt werden. Die Komplikations- bzw. Mortalitätsraten unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. In der Follow-up Studie der gleichen Arbeitsgruppe zeigte das ISLT-Kollektiv nach einer Beobachtungsphase von 37 Monaten eine signifikant

längere Überlebensdauer von 46 Monaten vs. 26 Monaten in der Gruppe der zweizeitigen Hepatektomie (p= 0,028) (73).

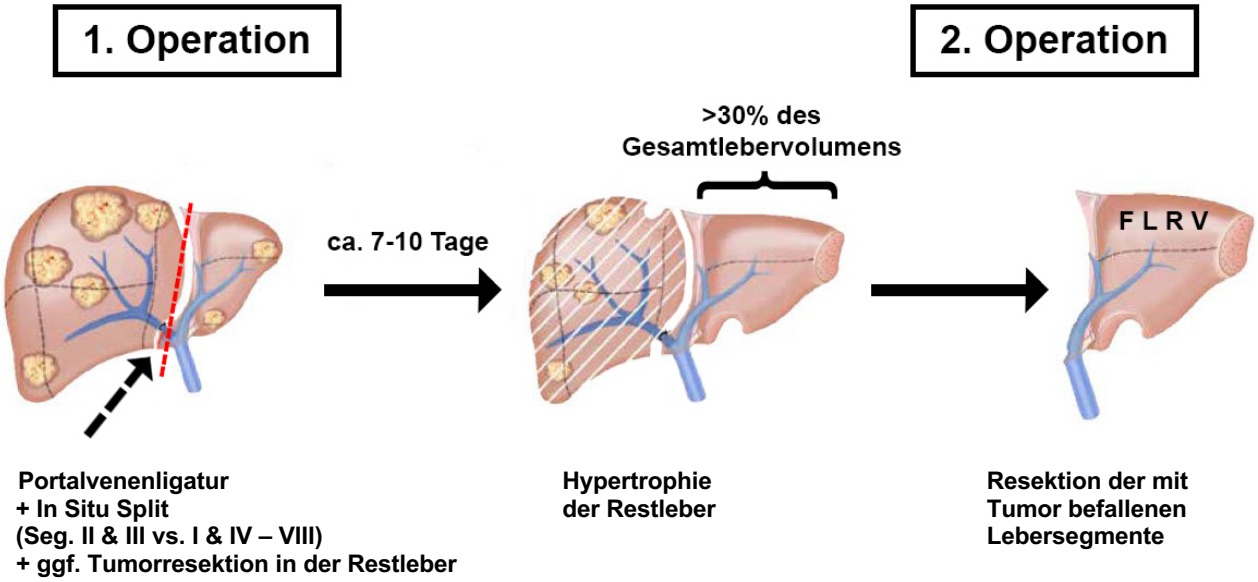

Abb. 3: ALPPS-Verfahren

ALPPS: associating liver partition and portal vein ligation, ggf.: gegebenenfalls, FLRV: postoperatives Restlebervolumen, Seg.: Segment

Quelle: modifiziert nach de Santibañes et al. (60)

1.5 Arbeitshypothese und Zielsetzung dieser Arbeit

In ca. 20-30% der Fälle zeigt das zukünftige verbleibende Lebervolumen (FLRV) nach PVE keine ausreichende Hypertrophie, sodass eine erweiterte Resektion der tumorbefallenen Lebersegmente nicht mehr möglich ist und vom potentiell kurativen Ansatz abgesehen werden muss (8,12,13,51,74). Nach Vorstellung und Etablierung der ISLT-Methode konnte in vereinzelten Studien mit einer jedoch geringen Fallanzahl gezeigt werden (61,75,76), dass diese neue Technik auch bei Patienten nach erfolgsloser PVE eine sinnvolle und vielsprechende Rescue-Strategie darstellt, um ein ausreichendes Restlebervolumen innerhalb kürzester Zeit zu erzielen und somit eine onkologische Resektion erfolgreich durchzuführen.

Anhand des eigenen Patientenkollektivs mit 45 durchgeführten ISLT bzw. erweiterten Hepatektomien nach PVE möchten wir zeigen, dass die ISLT-Methode als Rescue-Verfahren zur Hypertrophieinduktion der Lebersegmente II/III nach erfolgloser PVE der Segmente I, IV-VIII, eine mögliche erweiterte Anwendung bei vergleichbaren Überlebensraten und suffizienter Lebersyntheseleistung findet.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurde retrospektiv eine Datenbank mit 48 Patienten, die zwischen Januar 2009 und Januar 2019 am Universitätsklinikum Düsseldorf (Klinik für Allgemein, Viszeral- und Kinderchirurgie) aufgrund von primären bzw. sekundären Malignomen der Leber eine PVE mit anschließender erweiterter Resektion (Segmente I plus IV-VIII) sowie nach frustraner PVE mit nachfolgender ISLT bzw. direkt eine ISLT erhalten haben, erstellt. In dieser Datenbank wurden sämtliche patientenbezogene bzw. eingriffsspezifische Charakteristika eingetragen und fortlaufend aktualisiert. Alle Patienten wurden initial aufgrund des ausgedehnten hepatischen Tumorbefalls und der nicht ausreichenden funktionellen Kapazität der verbleibenden Restleber, in der Regel der Segmente II und III (FLRV), initial als inoperabel eingestuft. Vor der geplanten Resektion wurden die zukünftigen Volumina der verbleibenden Lebersegmente mittels CT-Volumetrie bestimmt und bei ausreichender Hypertrophie wurde der chirurgische Eingriff durchgeführt.

Aus der Gesamtgruppe von 48 Patienten haben 23 Patienten direkt ein ISLT-Verfahren erhalten. Bei 25 Patienten wurde initial eine PVE mit anschließender Evaluation des FLRV vor der erweiterten Resektion durchgeführt. In dieser PVE-Gruppe war bei 12 Patienten mit ausreichendem verbleibendem Lebervolumen nach erfolgreicher PVE eine erweiterte Hemihepatektomie rechts möglich (PVEres-Gruppe). Bei 13 Patienten in der PVE-Gruppe kam es zu einem unzureichendem Volumenwachstum nach PVE. Hier konnte jedoch bei acht Patienten das ISLT-Verfahren als letzte chirurgische Option zur adäquaten Volumeninduktion angewandt werden (ISLT-Gruppe). Bei fünf Patienten nach erfolgloser PVE konnte aufgrund des geringen FLRV bzw. massiven Tumorprogresses keine chirurgische Resektion mehr durchgeführt werden. Dieses Kollektiv wurde als PVEnores-Gruppe bezeichnet, so dass insgesamt drei Gruppen für die Analyse definiert wurden (Abb. 4). Alle Patienten wurden zu Beginn in einem interdisziplinären Tumorboard mit Beteiligung von Gastroenterologen, Viszeralchirurgen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Radiologen vorgestellt und das weitere therapeutische Vorgehen wurde im gemeinsamen Konsens festgelegt.

Folgende patientenbezogene bzw. onkologisch-chirurgische Parameter wurden aus den einzelnen digitalen Akten extrahiert:

- Alter
- Geschlecht
- ASA score (American Society of Anesthesiologists)
- BMI (body mass index)
- Diabetes mellitus
- Histopathologische Ergebnisse (Tumorentität, TNM-Klassifikation, G- und R-Status)
- Neoadjuvante Therapie
- Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer
- Postoperative (90-Tage) Mortalität
- Gesamtüberleben
- Postoperative Leberfunktionsparameter
- Radiologische Daten inkl. gemessenem FLRV
- Postoperative Komplikationen (Grad I bis IV) nach der Klassifikation von Clavien-Dindo (77)

Ein positives Votum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bzw. am Universitätsklinikum Düsseldorf wurde für jeden Patienten eingeholt (Studiennummer 2018–258-KFogU). Sämtliche hier beschriebenen Eingriffe wurden nach ausführlichem Aufklärungsgespräch und Zusage der Patienten basierend auf den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

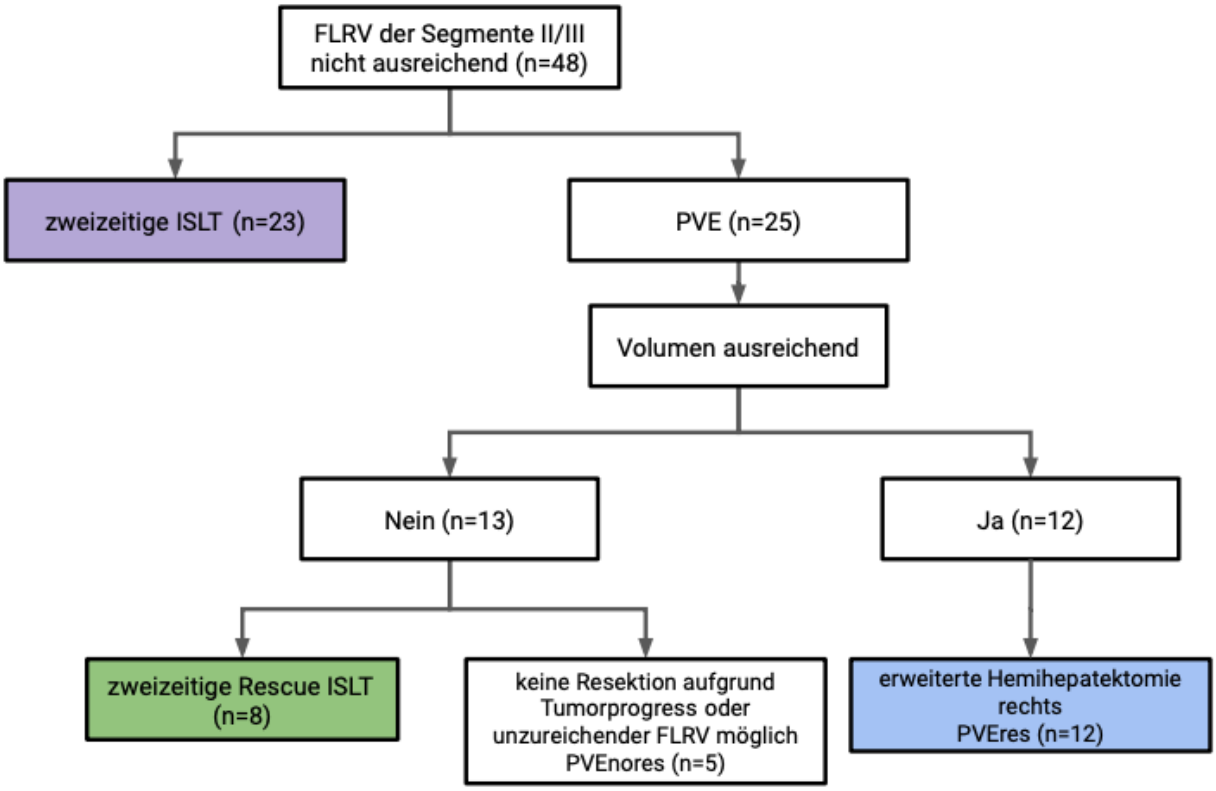

Abb. 4: Flow Chart des Patientenkollektivs

FLRV: funktionelles Restlebervolumen, ISLT: Patienten mit In situ Split Leberresektion entlang der Segmente II und III in Kombination mit Ligatur der Pfortaderäste der Lebersegmente IV-VIII, PVE: portalvenöse Embolisation, PVEnores: keine chirurgische Resektion aufgrund des nicht ausreichenden FLRV nach PVE, PVEres: sofortige erweiterte Hemihepatektomie rechts nach ausreichender PVE, n: Anzahl

Quelle: (modifiziert) Nadja Lehwald- Tywuschik, BMC Surgery 2020 (78)

2.2 Durchführung und volumetrische Evaluation der PVE

Bei allen Patienten fand eine Staginguntersuchung mittels Mehrschicht CT-Bildgebung des Thorax und Abdomen bzw. Beckens statt. Das initiale totale Lebervolumen (TLV) exklusive des Tumorvolumens (TV) und das verbleibende Restlebervolumen (FLRV) wurden mittels CT vor der Indikationsstellung zur hepatischen Resektion bestimmt. Diese radiologische Evaluation wurde basierend auf der anatomischen Einteilung der Lebersegmente entlang des Verlaufs der portalen Pedikel bzw. hepatischen Venen (Couinaud-Klassifikation) durchgeführt (61,79). Nach der zweiten Woche post PVE wurde die absolute bzw. relative Zunahme des FLRV in einem 2-3 Wochen Intervall

neu bemessen, um eine Veränderung im Lebervolumen vor und nach der PVE bzw. vor der geplanten Resektion zu evaluieren. In der ISLT-Gruppe wurden wöchentlich volumetrische Nachbestimmungen mittels CT-Volumetrie durchgeführt.

In Anlehnung an die gängige Literatur auf dem Gebiet der Lebertransplantation werden zwei Parameter zur Evaluation des suffizienten FLRV-Wachstums vor der hepatischen Resektion angewandt.

a) die Relation von FRLV zum initialen totalen Lebervolumen (FLRV/TLV)
b) die Relation von FLRV zum Körpergewicht (FLRVbw)

Für die Datenanalyse wurde das FLRVbw gewählt, um die in der Literatur beschriebenen Messungenauigkeiten, die bei dem Vergleich von normalem Lebergewebe mit „erkranktem“ durch Tumorbefall, biliärer bzw. vaskulärer Obstruktion und portalvenöser Embolisation verändertem Leberparenchym entstehen, zu vermeiden (80).

Ein FLRVbw-Indexwert von 0,4 bzw. 0,5 wurde in den meisten Publikationen auf dem Gebiet der Leberchirurgie bzw. Transplantation als suffizient definiert (80,81). In der vorliegenden Arbeit wird aufgrund der ausgedehnteren Resektion ein restriktiver FLRVbw-Wert von 0,5 als Grenzwert der volumetrischen Evaluation der Resektabilität bei nicht zirrhotisch verändertem Leberparenchym anlehnend an andere Forschungsgruppen festgelegt (81).

2.3 ISLT-Verfahren (Darstellung der operativen Technik)

Während der ersten OP (Stage I) wird nach sorgfältiger chirurgischer Exploration zum Ausschluss einer abdominalen Tumoraussaat sowie vollständiger Mobilisation der Leber das Ligamentum hepatoduodenale dargestellt und disseziert. Anschließend erfolgt eine hiläre Lymphadenektomie. Im nächsten Schritt wird der rechte Pfortaderhauptast inklusive Segment IV ligiert und durchtrennt. Der rechte Hauptgallengang und der rechte Ast der Arteria hepatica werden sicher identifiziert und mit einem Vessel loop markiert. Während die Pfortaderäste zu den Segmenten I und IV durchtrennt werden, soll die arterielle Blutzufuhr und die zugehörigen Gallengänge geschont werden, um einer Ischämie bzw. Galleleckage vorzubeugen.

Zudem werden vor der Dissektionsphase die rechte und mittlere Lebervene ebenfalls mit einem Vessel loop angeschlungen. Nachdem alle kleineren retrohepatischen Venen, die in die Vena cava einmünden, durchtrennt wurden, erfolgt die Leberparenchymdissektion (Segmente II/III und I/IV-VIII) mit dem Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA®, Valleylab, Boulder,Colorado/USA) (Abb. 5a). Falls sich noch Tumorherde in den Segmenten II bzw. III befinden, werden diese im Rahmen der ersten OP atypisch reseziert. Falls eine Resektion der linksseitigen Gallengänge notwendig wird, muss im Anschluss die Passage mit einer Hepatikojejunostomie zu den Segmenten II und III rekonstruiert werden. Nach der Dissektionsphase wird das partiell abgehängte Resektat in eine Plastikfolie gewickelt, um mögliche Adhäsionen vor der Komplettierungs-OP (Stage II) zu vermeiden (Abb. 5b). Nach radiologischer Bestätigung eines adäquaten Wachstums des FLRV werden im Rahmen der zweiten OP (Stage II) die bereits identifizierten und markierten Strukturen (rechter Hauptgallengang sowie rechter Ast der Arteria hepatica, mittlere und rechte Lebervene und die Segmentpedikel I und IV) ebenfalls durchtrennt und das Präparat wird aus dem Situs entfernt (Abb. 5c).

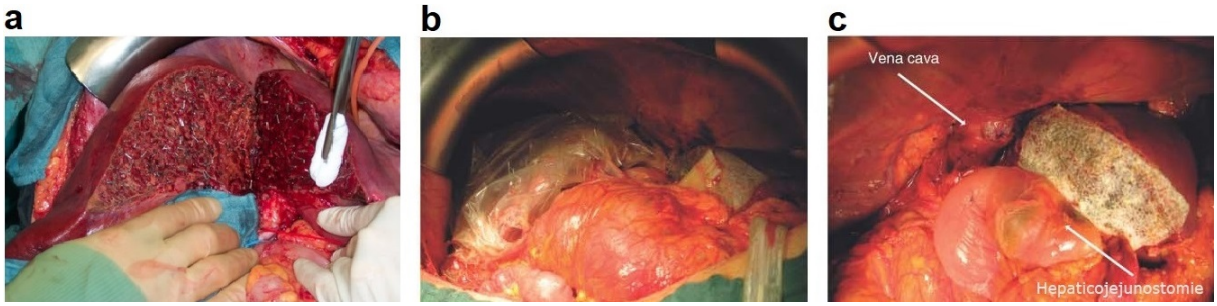

Abb. 5: Intraoperativer Situs der ISLT während Stage I und II

a Parenchymdissektion (Stage I), b Einlage einer Plastikfolie zum Schutz vor Adhäsionen (Stage I), c Komplettiterungs Operation mit Abgabe des Trisegmentektomie-Präparates (Stage II), ISLT: In situ Split Leberresektion

Quelle: (modifiziert) Wolfram T. Knoefel, British Journal of Surgery 2013 (21)

2.4 Postoperatives Leberversagen

Das posthepatektomische Leberversagen (PHLF) ist definiert als eine unzureichende Kapazität der Leber, ihrer exkretorischen, synthetischen und entgiftenden Funktion nachzukommen. Gemäß der durch die International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) festgelegten Definition liegt dann ein PHLF vor, sobald am oder nach dem 5. postoperativen Tag ein über den Normwerten des lokalen Labors erhöhtes Gesamtbilirubin und ein erhöhter INR-Wert (ohne mechanische Passagestörung der Gallenwege) nachweisbar sind (82). Wenn diese Parameter bereits präoperativ erhöht sind, sollte das Ausmaß des PHLF, gemessen an den Werten am bzw. nach dem 5. postoperativen Tag im Vergleich zum Vortag festgelegt werden (82).

2.5 Postoperative Morbidität bzw. Komplikationen

Die Erfassung von Komplikationen stellt einen wichtigen Bestandteil bei der Evaluation operativer Therapieverfahren dar. Hierzu wurde in der vorliegenden Arbeit die gängige Klassifikation nach Clavien-Dindo (77) angewandt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien/Dindo

Grad	**Definition**
Grad 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
Grad II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inklusive parenterale Ernährung und Bluttransfusionen

Grad III	Komplikationen mit chirurgischem, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
IIIa	ohne Vollnarkose
IIIb	mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
IVa	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
IVb	Dysfunktion multipler Organe

2.6 Statistische Auswertung

Alle für diese Studie relevanten patientenbezogenen Parameter wurden in einer anonymisierten Datenbank zusammengefasst. Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse wurde mit dem SPSS 23.0 Software (IBM Corp., Armonk, NY) und JMP 14.1 (SAS Institute Inc., Cary, USA ®) Programm durchgeführt. Alle kontinuierlichen Variablen sind als Median ± Standardabweichung dargestellt. Für die deskriptive Datenauswertung wurde die statistische Signifikanz für kontinuierliche Variablen mittels Student t-Test bzw. Mann-Whitney U- Test berechnet. Die kategorischen Variablen wurden als Anteil in Frequenz (%) zusammengefasst und entweder mit dem Fisher's-exact Test oder dem Chi-Square Test verglichen. Die Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier Methode ermittelt und die Signifikanz mit einem p-Wert von $< 0,05$ bzw. $< 0,01$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Die patientenbezogenen Eigenschaften des untersuchten Kollektivs werden in Tabelle 4 dargestellt. Das mediane Patientenalter in beiden Gruppen (ISLT und PVEres) beträgt 67 Jahre (ISLT 49-81 Jahre und PVEres 44-81 Jahre (p= 0,92)). In der ISLT-Gruppe sind 5 Männer (62,5%) und 3 Frauen (37,5%) inkludiert, wohingegen in der PVEres-Gruppe 7 Männer (58,3%) und 5 Frauen (41,7%) behandelt wurden (p= 0,85). Für die ASA-Score- (p= 0,12), BMI- (p= 0,73) und Diabetes mellitus-Verteilung (p= 0,49) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 4: Patientencharakteristika der PVEres- und ISLT-Gruppe

Patienten beider Gruppen	***PVEres***	***ISLT***	***p-Wert***
	n = 12	**n = 8**	
Patientenbezogene Eigenschaften			
Alter J (Median ± SD)	67,5 ± 11,2	67 ± 9,8	*0,92*
Geschlecht			*0,85*
männlich n (%)	7 (58,3)	5 (62,5)	
weiblich n (%)	5 (41,7)	3 (37,5)	
ASA-Klassifikation n (%)			*0,12*
2	6 (75)	2 (33,3)	
3	2 (25)	4 (66,7)	
BMI (Median + SD)	26,5 ± 3,7	27,1 ± 4,2	*0,73*
Diabetes mellitus n (%)			*0,49*
Ja	3 (25)	1 (12,5)	
Nein	9 (75)	7 (87,5)	

ASA: American Society of Anesthesiologists, BMI: body mass index, ISLT: Patienten mit In situ Split Leberresektion entlang der Segmente II und III in Kombination mit Ligatur der Pfortaderäste der Lebersegmente IV-VIII, J: Jahre, n: Anzahl, PVEres: sofortige erweiterte Hemihepatektomie rechts nach ausreichender PVE (extended right hepatectomy promptly following sufficient PVE), SD: Standardabweichung, T: Tag(e)

3.2 Eingriffsspezifische Daten und Outcome

In der Tabelle 5 sind die eingriffsspezifischen Charakteristika und die Outcome-Daten der jeweiligen Gruppen zusammengefasst. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Krankenhausverweildauer zwischen den beiden Gruppen (36,3 Tage +/− 28,2 in der PVEres-Gruppe vs. 30 Tage +/− 28,9 im ISLT-Kollektiv; p= 0,63). Das Auftreten von leichten bzw. schweren postoperativen Komplikationen nach der modifizierten Klassifikation von Dindo-Clavien zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (p= 0,49). Vier Patienten der PVEres-Gruppe (33%) und ein Patient des ISLT-Kollektivs (13%) wiesen einen komplikationslosen Verlauf auf. Operationsbedingte, leichte Komplikationen (Grad I-IIIa) wurden bei zwei Patienten der PVEres-Gruppe (17%) bzw. einem Patienten des ISLT-Arms (13%) beobachtet. Hierzu zählten unter anderem zwei subkutane Wundinfekte sowie eine Cholangitis bei zwei Patienten. Schwerwiegende Komplikationen (Grad IIIb-IV) wurden bei jeweils 6 Patienten in jeder Gruppe verzeichnet (PVEres 50% vs. ISLT 75%, p= 0,37). Drei Patienten der PVEres-Gruppe (25%) und zwei Patienten der ISLT-Gruppe (25%) hatten eine interventionsbedürftige postoperative Galleleckage. Bei drei Patienten wurde eine operative Revision durchgeführt. Zwei Patienten erhielten eine endoskopische Stenteinlage. Ein postoperatives Leberversagen gemäß den ISGLS-Kriterien mit einem erhöhten INR-Wert und Bilirubinämie ab dem fünften postoperativen Tag wurde bei drei Patienten der PVEres-Gruppe (25%) und einem Patienten der ISLT-Gruppe (13%) beobachtet. Ein temporäres dialysepflichtiges Nierenversagen entwickelten zwei Patienten der PVE-Gruppe (17%) und ein Patient der ISLT-Gruppe (13%) (p= 1,00). In der PVEres-Gruppe traten eine Dünndarmperforation mit Entwicklung einer enterokutanen Fistel und eine akute postoperative gastrointestinale Blutung auf. In der ISLT-Gruppe waren eine operativ revisionsbedürftige Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose sowie ein ARDS-Syndrom zu verzeichnen. Die 90-Tage Mortalitätsrate nach erweiterter

Trisegmentektomie rechts (Komplettierungs-OP) betrug 14,3% in der ISLT-Gruppe und 25% in der PVEres-Gruppe (3 von 12 Patienten). Die 90-Tage Gesamtmortalitätsrate nach der jeweiligen letzten chirurgischen Resektion (Stage I bzw. II) lag bei 25% in beiden Gruppen (In der PVEres-Gruppe 3 von 12 Patienten und im ISLT-Kollektiv 2 von 8 Patienten, p= 1). In der ISLT-Gruppe erlitt ein Patient während der ersten Operation einen fatalen Herzinfarkt und ein weiterer Patient 7 Tage nach der Komplettierungsoperation ebenso einen tödlichen Myokardinfarkt. In der PVEres-Gruppe sind 2 Patienten jeweils an einem septischen Multiorganversagen bzw. einem postoperativen Leberversagen verstorben (16,7%). In beiden Gruppen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der schwerwiegenden Komplikations- bzw. 90-Tage Sterberate beobachtet werden (p= 0,49).

Tabelle 5: Eingriffsspezifische Charakteristika und Outcome Daten der PVEres- und ISLT-Gruppe

Patienten beider Gruppen	***PVEres***	***ISLT***	***P-Wert***
	n = 12	**n = 8**	
Chirurgische Merkmale und Frühergebnisse			
Krankenhausaufenthalt T (Median + SD)	36,3 ± 28,2	30,0 ± 28,9	*0,63*
Morbiditäts-Klassifikation nach Dindo/Clavien n (%)			*0,49*
ohne Komplikation	4 (33,3)	1 (12,5)	
Grad I-IIIa	2 (16,7)	1 (12,5)	
Grad IIIb-IVb	6 (50)	6 (75)	
Mortalität innerhalb 90 Tage nach der OP n (%)	3 (25)	2 (25)	*1*

ISLT: Patienten mit In situ Split Leberresektion entlang der Segmente II und III in Kombination mit Ligatur der Pfortaderäste der Lebersegmente IV-VIII, J: Jahre, n: Anzahl, PVEres: sofortige erweiterte

Hemihepatektomie rechts nach ausreichender PVE (extended right hepatectomy promptly following sufficient PVE), SD: Standardabweichung, T: Tag(e)

3.3 Histopathologische und onkologische Charakteristika

Die histopathologische Aufarbeitung der Resektate zeigte eine Reihe von unterschiedlichen Tumorentitäten ohne signifikant nachweisbaren Schwerpunkt (Tabelle 6). Weder die TNM-Klassifikation noch das Tumorgrading zeigten einen signifikanten Unterschied für die beiden Gruppen. 25% der Patienten (3 in der PVEres-Gruppe und 2 in der ISLT-Gruppe) haben eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie erhalten (p= 1). Eine lokale R0-Resektion mit kompletter Tumorentfernung konnte bei 92% der PVEres- bzw. 88% der ISLT-Patienten erzielt werden. Die mediane Anzahl an detektierten hepatischenTumorläsionen betrug 2,4 für die PVEres-Gruppe im Gegensatz zu 4 Läsionen im ISLT-Kollektiv (p= 0,36). Die maximale Tumorausdehnung betrug 31-115 mm in der ISLT-Gruppe und 14-180 mm in der PVEres-Gruppe (p= 0,51).

Tabelle 6: Onkologische Merkmale beider Gruppen

Patienten beider Gruppen	***PVEres***	***ISLT***	***P-Wert***
	n = 12	**n = 8**	
Onkologische Eigenschaften			
Tumortypen (%)			*0,7*
CRLM	3 (25)	2 (25)	
RCCLM	0 (0)	1 (12,5)	
HCC	3 (25)	2 (25)	
CCC	5 (41,7)	3 (37,5)	
NET	1 (8,3)	0 (0)	
TNM-Klassifikation			

T (Tumorgröße) (%)			*0,88*
1	2 (16,7)	2 (28,6)	
2	2 (16,7)	1 (14,3)	
3	7 (58,3)	3 (42,9)	
4	1 (8,3)	1 (14,3)	
N (Lymphknoten) (%)			*0,31*
0	7 (58,3)	2 (25)	
1	4 (33,3)	3 (37,5)	
2	0 (0)	1 (12,5)	
Nx	1 (8,3)	2 (25)	
M (Metastasen) (%)			*0,21*
0	7 (58,3)	2 (25)	
1	5 (41,7)	5 (62,5)	
Mx	0 (0)	1 (12,5)	
G (Malignitätsgrad) (%)			*0,2*
G2	8 (66,7)	8 (100)	
G3	3 (25)	0 (0)	
Gx	1 (8,3)	0 (0)	
R (Rezidiv) (%)			*0,34*
R0	11 (91,7)	7 (87,5)	
R1	1 (8,3)	0 (0)	
Rx	0 (0)	1 (12,5)	
Neoadjuvante Therapie (%)			*1*
Ja	3 (25)	2 (25)	
Nein	9 (75)	6 (75)	

Anzahl der Läsionen (Median + SD)	2 + 1,9	4 ± 4,6	*0,36*
Maximaler Tumordurchmesser (Median + SD)	80,5 ± 47,1	66,3 ± 27,7	*0,51*

CCC: cholanangiozelluläres Karzinom, CRLM: Kolorektale Lebermetastasen, HCC: hepatozelluläres Karzinom, ISLT: Patienten mit In situ Split Leberresektion entlang der Segmente II und III in Kombination mit Ligatur der Pfortaderäste der Lebersegmente IV-VIII, NET: neuroendokrine Tumoren, PVEres: sofortige erweiterte Hemihepatektomie rechts nach ausreichender PVE (extended right hepatectomy promptly following sufficient PVE), RCCLM: Lebermetastasen eines Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma liver metastasis), SD: Standardabweichung, T: Tag(e)

3.4 Zunahme des FLRV nach PVE mit bzw. ohne ISLT

Der initiale Median des FLRV vor der PVE betrug 276 ml +/- 69 ml in der PVEres-Gruppe im Vergleich zu 346 ml +/- 86 ml in der ISLT-Gruppe (Abb. 6). Nach PVE zeigte sich in der PVEres-Gruppe eine signifikante Zunahme des FLRV-Medians auf 428 ml +/- 140 ml im Vergleich zum Ausgangsvolumen von 333 ml +/- 86 ml in der ISLT-Gruppe ($p < 0,001$). Bei sieben Patienten mit unzureichender Hypertrophie des FLRV konnte nach einer Rescue ISLT eine signifikant 2-fach höhere Zunahme des medianen Leberwachstums (von 333 ml +/- 86 ml auf 621 ml +/- 388 ml) vor der Komplettierungs-OP beobachtet werden (Abb. 6).

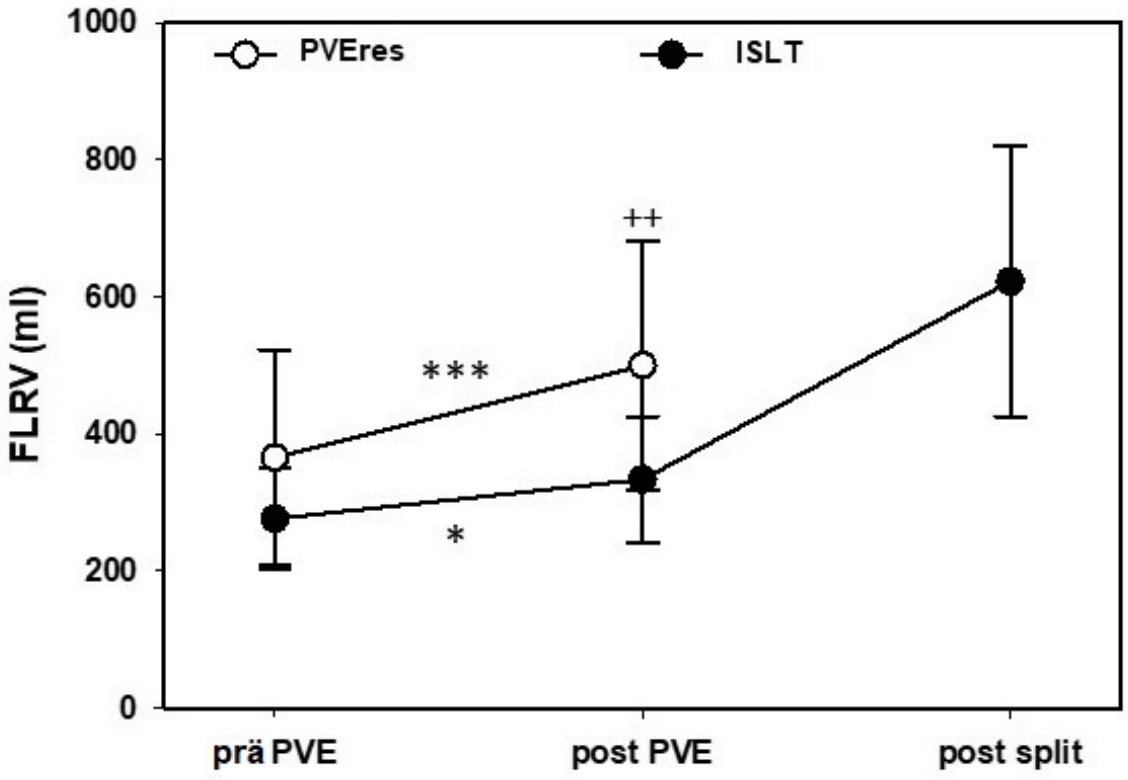

Abb. 6: FLRV-Zunahme (ml) der jeweiligen Gruppen (PVEres vs. ISLT)

FLRV: zukünftiges Restlebervolumen (future liver remnant volume), ISLT: Patienten mit In situ-Split Leberresektion entlang der Segmente II und III in Kombination mit Ligatur der Pfortaderäste der Lebersegmente IV-VIII, post PVE: nach portalvenöser Embolisation, post split: nach Split Leber Verfahren, prä PVE: vor portalvenöser Embolisation, PVEres: sofortige erweiterte Hemihepatektomie rechts nach ausreichender PVE (extended right hepatectomy promptly following sufficient PVE), ml: Milliliter, *p < 0,05, ***p < 0,01

Dieser Effekt war auch im prozentualen Anteil des FLRV in Relation zum Körpergewicht reproduzierbar (Abb. 7). Das mediane FLRVbw in der ISLT-Gruppe war sowohl vor der PVE (0,35 +/− 0,09%) als auch nach der PVE (0,42 +/− 0,08%) im Vergleich zur PVEres-Gruppe geringer (0,49 +/− 0,17% und 0,67 +/− 0,05%). Bei dem ausgewählten Patientengut mit der wie in dieser Arbeit durchgeführten ausgedehnten hepatischen Resektion haben wir einen restriktiveren Grenzwert von 0,5 als volumetrische Grenze der Resektabilität bei nicht-zirrhotisch verändertem Lebergewebe festgelegt (81). Nach der PVE- bzw. dem ISLT-Verfahren haben wir eine FLRV/KG-Ratio von 0,4 akzeptiert, wenn eine FLRV-Zunahme von mindestens 20% als Zeichen der adäquaten Hypertrophie vorlag. Bei sieben Patienten konnte das ISLT-

Verfahren mit einem medianen FLRV/KG-Ratio Zuwachs von 0,81 +/− 0,09% erfolgreich durchgeführt werden.

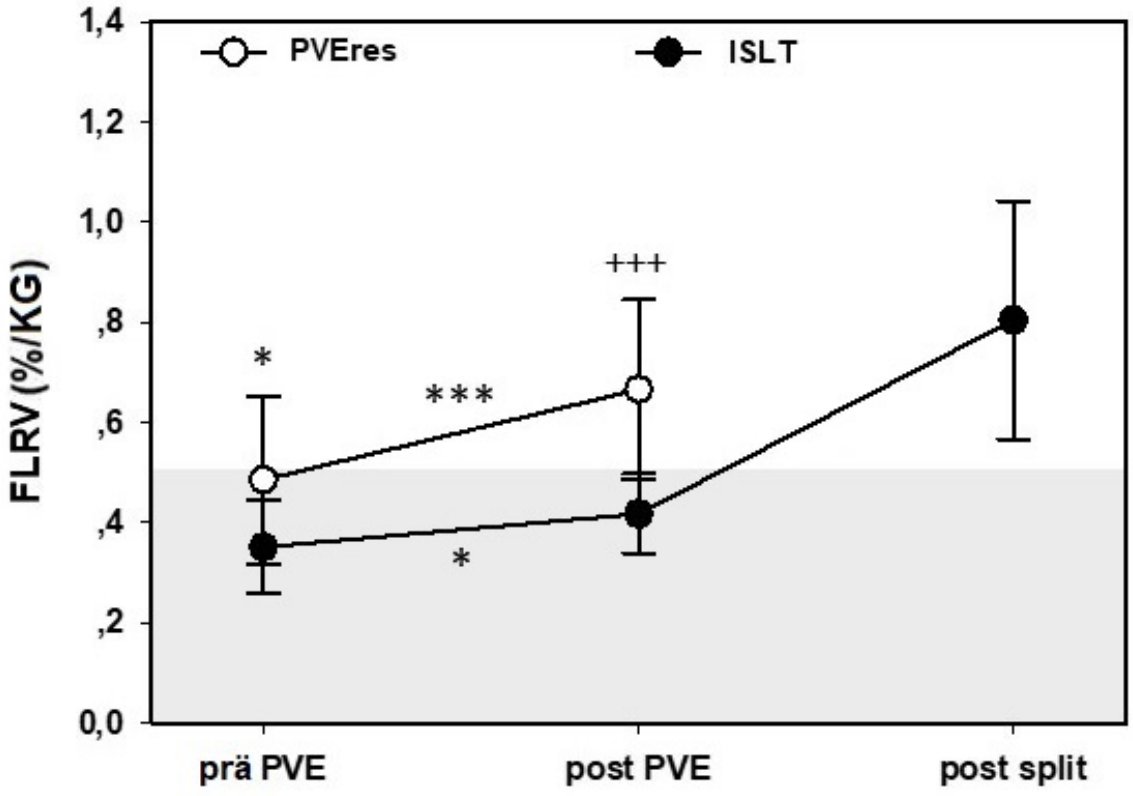

Abb. 7: FLRV/Körpergewicht-Relation (%/KG) der jeweiligen Gruppen (PVEres vs. ISLT)

Die graue Linie zeigt die untere FLR/Körpergewicht-Ratio von 0,5 , FLRV: postoperatives Restlebervolumen (future liver remnant volume), ISLT: Patienten mit In situ-Split Leberresektion entlang der Segmente II und III in Kombination mit Ligatur der Pfortaderäste der Lebersegmente IV-VIII, KG: Körpergewicht, post PVE: nach portalvenöser Embolisation, post split: nach Split Leber Verfahren, prä PVE: vor portalvenöser Embolisation, PVEres: sofortige erweiterte Hemihepatektomie rechts nach ausreichender PVE (extended right hepatectomy promptly following sufficient PVE), ml: Milliliter, *p < 0,05, ***p < 0,01

In der PVEnores-Gruppe (n= 5 Patienten) zeigte sich ein deutlich langsameres Wachstum des FLRV im Vergleich zur PVEres-Gruppe (Abb. 8a und b). Bei vier von den PVEnores-Patienten konnte kein adäquates Wachstum des FLRV festgestellt werden. Ein Patient zeigte zwar eine ausreichende Hypertrophie des FRLV, jedoch

wies zum Zeitpunkt der chirurgischen Exploration einen ausgedehnten Tumorprogress mit Peritonealkarzinose auf.

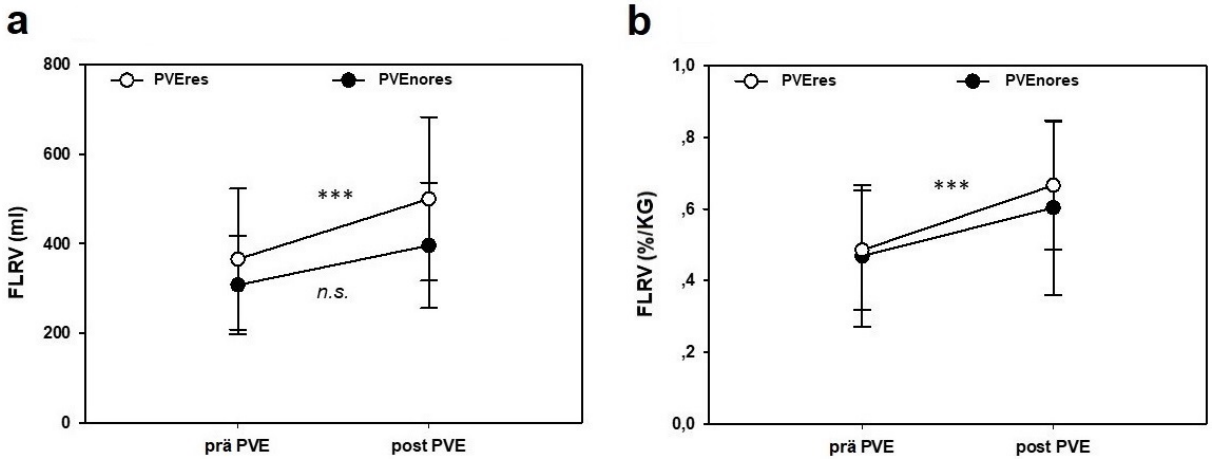

Abb. 8: a FLRV-Zunahme (ml) der jeweiligen Gruppen (PVEres vs. PVEnores), b Signifikanter Unterschied der FLRV/Körpergewicht-Ratio zwischen PVEres- und PVEnores-Patienten

PVEres Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg des FLRV im Vergleich zu den PVEnores Patienten. FLRV: postoperatives Restlebervolumen, FLRV (%/KG): postoperatives Restlebervolumen/Körpergewicht-Ratio), n.s.: nicht signifikant, post PVE: nach portalvenöser Embolisation, prä PVE: vor portalvenöser Embolisation, PVEnores: keine chirurgische Resektion aufgrund des nicht ausreichendes FLRV nach PVE, PVEres: sofortige erweiterte Hemihepatektomie rechts nach ausreichender PVE (extended right hepatectomy promptly following sufficient PVE), ml: Milliliter, ***p < 0,01

3.5 Überlebensraten und Leberfunktionsdaten

Mit einem medianen Follow-up von 84,2 Monaten (9,2-132,5 Monate) sind die Überlebensraten nach dem letzten chirurgischen Eingriff in beiden Gruppen (ISLT n= 8 und PVEres n= 12) vergleichbar. Die 2-Jahres Überlebensrate beträgt 50% in der ISLT-Gruppe bzw. 45,5% in der PVEres-Gruppe (p= 0,8) (Abb. 9).

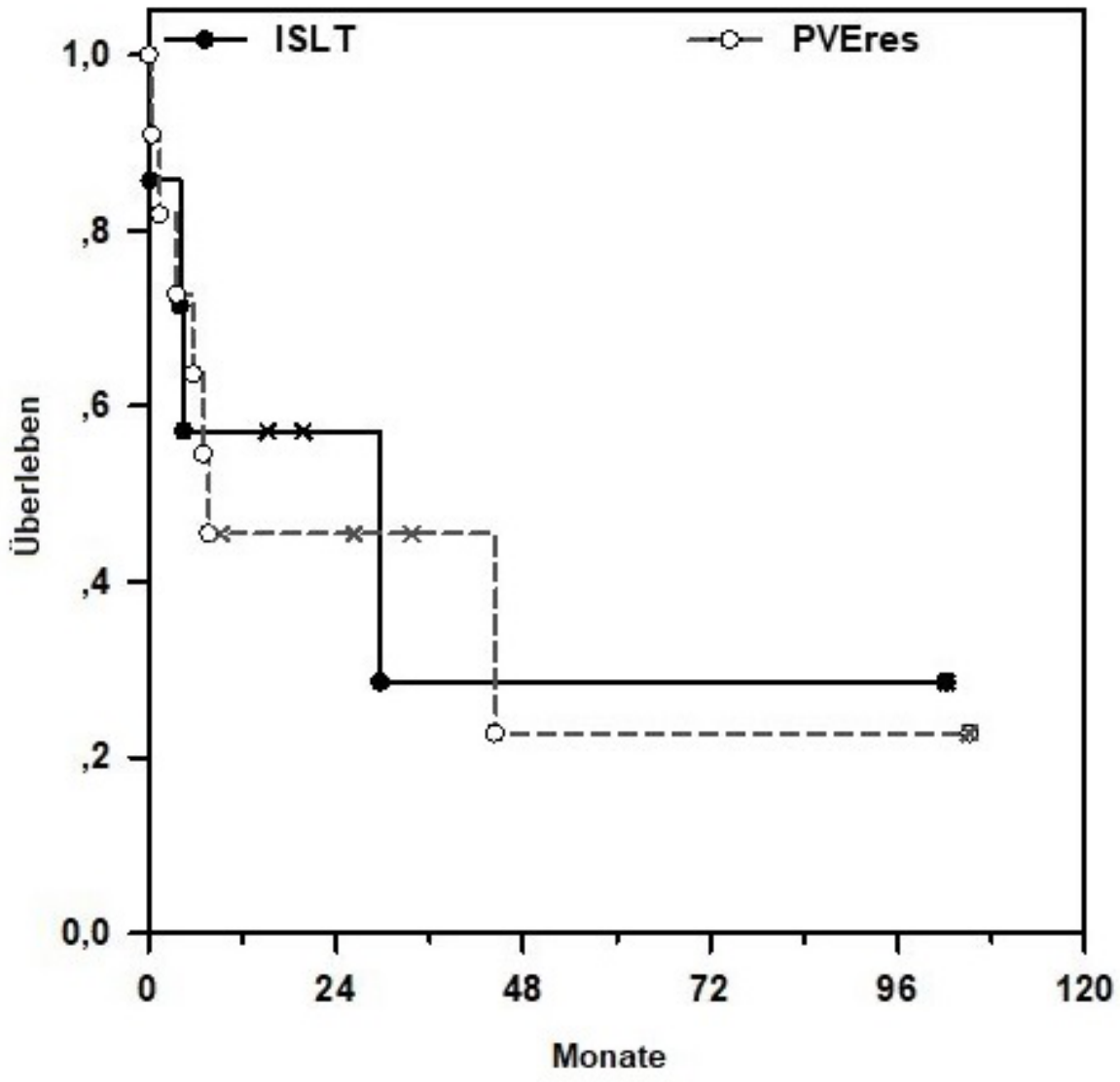

Abb. 9: Kaplan Meier Überlebenskurve der jeweiligen Gruppen (ISLT vs. PVEres)

Die Kaplan Meier Kurve zeigt vergleichbare Überlebensraten in der ISLT- und PVEres-Gruppe. ISLT: Patienten mit In situ Split Leberresektion entlang der Segmente II und III in Kombination mit Ligatur der Pfortaderäste der Lebersegmente IV-VIII, PVEres: sofortige erweiterte Hemihepatektomie rechts nach ausreichender PVE (extended right hepatectomy promptly following sufficient PVE)

Ein Patient der ISLT-Gruppe verstarb während der ersten Operation aufgrund eines fulminanten Herzinfarktes. Unsere Analyse zeigt zudem einen Überlebensvorteil zugunsten der ISLT-Patienten verglichen mit dem PVEnores-Kollektiv. In der PVEnores-Gruppe wurde ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben beobachtet (maximales Überleben von 4 Monaten, p= 0,03 (Abb. 10).

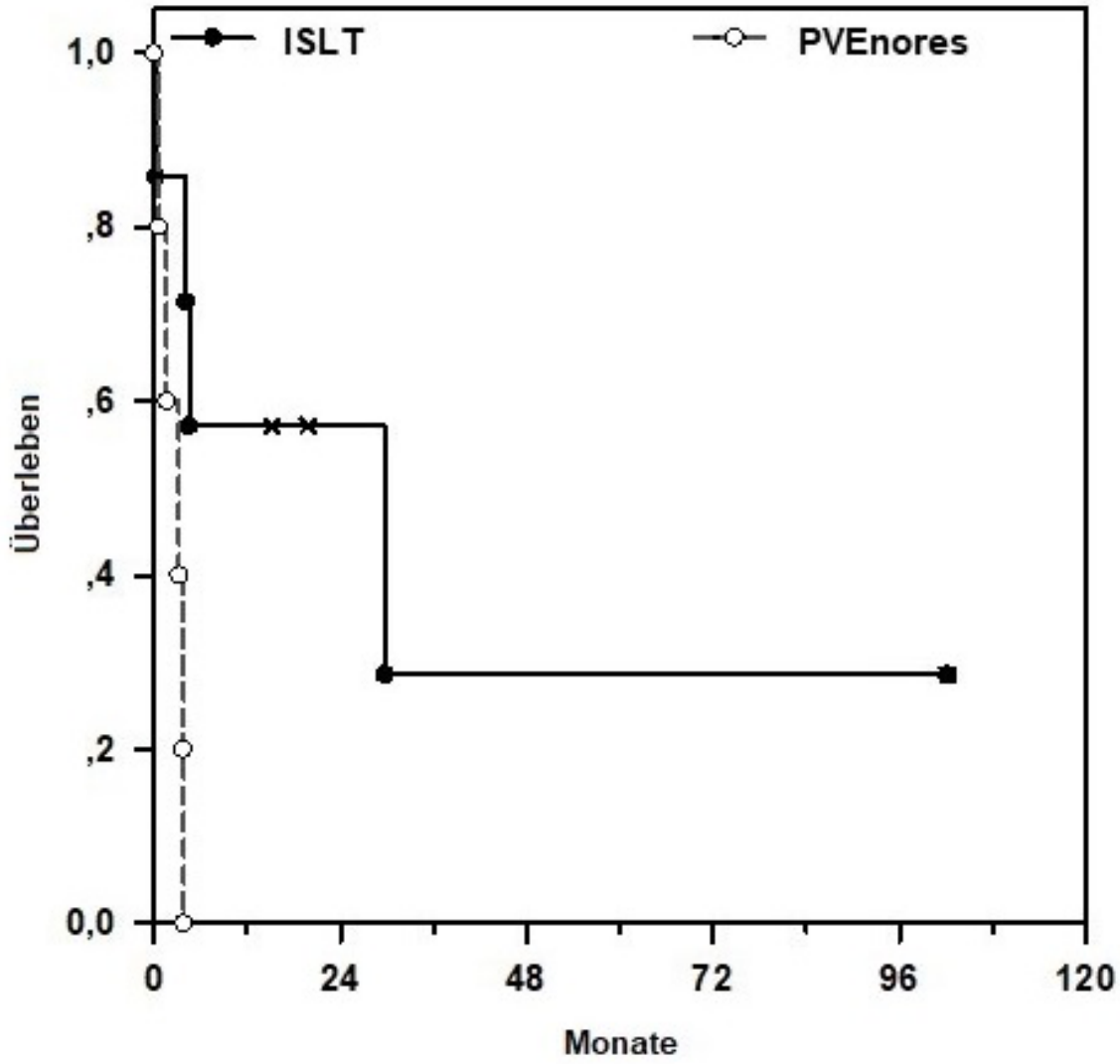

Abb. 10: Kaplan Meier Überlebenskurve der jeweiligen Gruppen (ISLT vs. PVEnores)

ISLT-Patienten zeigen in der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu der PVEnores-Gruppe (PVE ohne Resektion). ISLT: Patienten mit In situ Split Leberresektion entlang der Segmente II und III in Kombination mit Ligatur der Pfortaderäste der Lebersegmente IV-VIII, PVEnores: keine chirurgische Resektion aufgrund des nicht ausreichenden FLRV nach PVE

Werden die biochemischen Leberfunktionsparameter vor der PVE, nach der PVE sowie ein bzw. zwei Wochen nach der Resektion betrachtet, so zeigen sich keine statistischen Unterschiede nach der ISLT bzw. erweiterten Hemihepatektomie rechts (Abb. 11a-d). In beiden Gruppen zeigt sich ein nicht-signifikanter 5-facher Anstieg des Serumbilirubins als Zeichen einer transienten Leberinsuffzienz (vor PVE: PVEres 1

mg/dl + 1,3 mg/dl, ISLT 0,5 mg/dl + 0,3 mg/dl; 2 Wochen nach der OP: PVEres 5,8 mg/dl + 5,7 mg/dl, ISLT 4 mg/dl + 4,8 mg/dl) (Abb. 11a). Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) Werte waren eine Woche nach der Resektion in der PVEres-Gruppe leicht erhöht, normalisierten sich jedoch im Verlauf von 2 Wochen in beiden Gruppen (Abb. 11b). Sowohl der INR- als auch der Kreatinin-Wert erhöhten sich in vergleichbarem Ausmaß in beiden Gruppen nach der hepatischen Resektion, nämlich 1-2 Wochen nach der Operation (Abb. 11c und d).

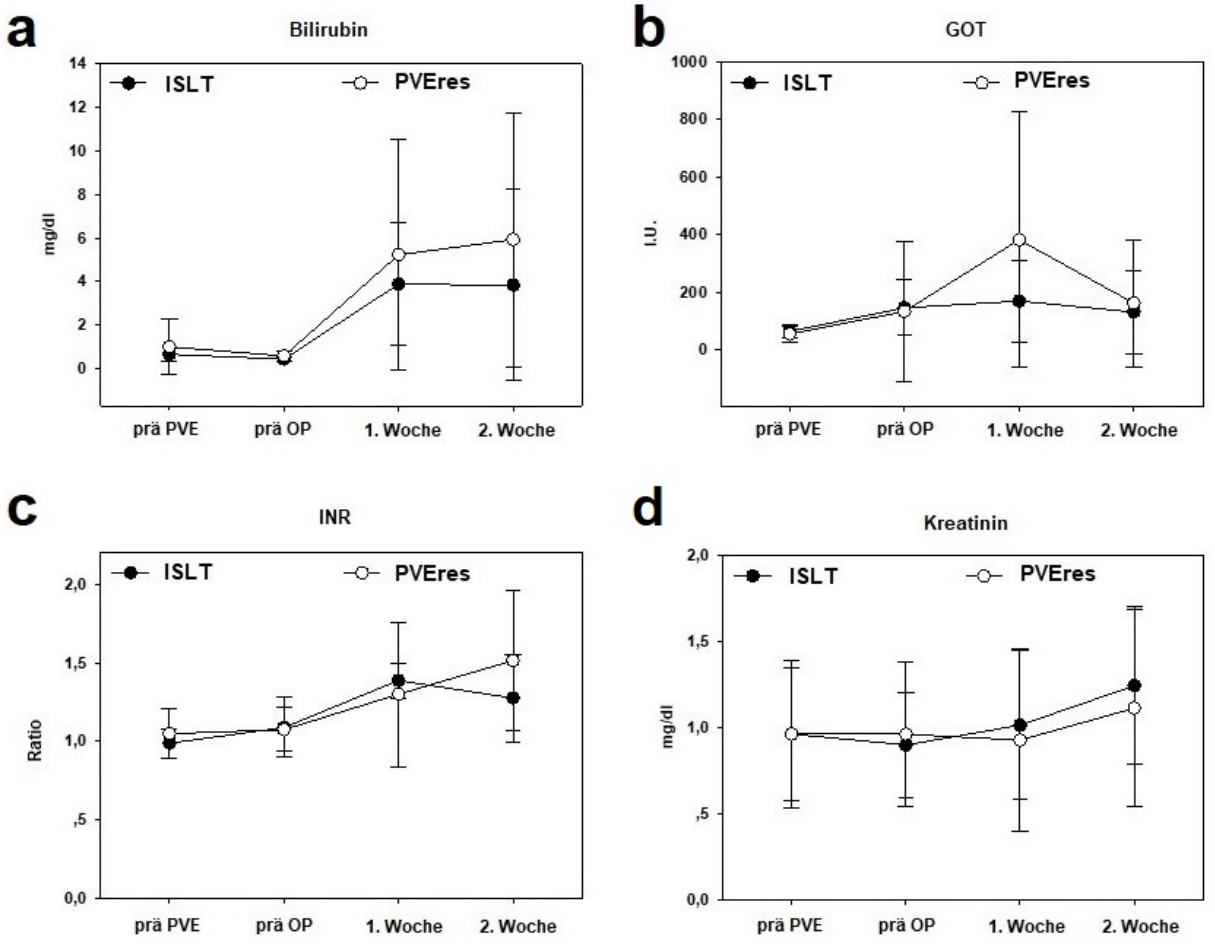

Abb. 11: Perioperativer Verlauf von a Bilirubin, b GOT, c INR sowie d Kreatinin in den jeweiligen Gruppen (ISLT und PVEres) zu unterschiedlichen Zeitpunkten (prä PVE, prä OP, 1. und 2. Woche post OP)

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, INR: international normalized ratio (Parameter zur Messung der Blutgerinnungszeit), ISLT: Patienten mit In situ Split Leberresektion entlang der Segmente II und III in Kombination mit Ligatur der Pfortaderäste der Lebersegmente IV-VIII, post OP: nach der Operation, prä OP: vor der Operation, prä PVE: vor portalvenöser Embolisation, PVEres: sofortige erweiterte Hemihepatektomie rechts nach ausreichender PVE (extended right hepatectomy promptly following sufficient PVE)

4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wird das bis dato größte Single-Center Patientenkollektiv mit einer Salvage ISLT bei unzureichendem Wachstum des FLRV nach selektiver PVE der Segmente I/IV-VIII vorgestellt. In einer früheren Arbeit aus unserer Klinik konnten wir dieses Verfahren nach insuffizienter PVE bereits bei 3 Patienten erfolgreich anwenden (21). Unsere aktuelle Follow-up Studie zeigt vergleichbare Ergebnisse bezüglich Wachstums- bzw. Überlebensraten, sowohl bei Patienten mit erweiterter Trisegmentektomie nach PVE und nachfolgender ISLT als auch bei Patienten mit nachfolgender erweiterter Hemihepatektomie nach erfolgreicher PVE (21).

Die beiden untersuchten Gruppen waren bezüglich ihrer klinischen und pathologischen Charakteristika (z. B. Alter, Komorbiditäten und Tumorbiologie) homogen. Im Vergleich zu *Sparrelid et al*, die die ISLT als Rescue Verfahren bei fünf Patienten mit kolorektalen Metastasen untersuchten (4), stellt sich unser Patientenkollektiv mehr heterogen mit verschiedenen Tumorentitäten (kolorektale, hepatozelluläre und cholangiozelluläre Karzinome sowie neuroendokrine Tumoren) dar (4). In der Studie von *Sparrelid et al*. wurden nur die Segmente V bis VIII embolisiert. Anschließend wurde im Rahmen der ersten Operation der ISLT eine atypische Resektion der Metastasen in den Segmenten I-III durchgeführt, gefolgt von der Resektion der Segmente IV-VIII (Segment I ausgenommen) in der Komplettierungsoperation (4).

Das gleiche Verfahren wurde ebenfalls im bisher größten Patientenkollektiv (17 Patienten) aus dem internationalen und multizentrischen ALPPS-Register mit Rescue ISLT nach frustraner PVE beschrieben (5). Hier wurden ebenfalls bei allen Patienten mit einer Ausnahme nur die rechten Pfortaderäste embolisiert. In einer anderen unizentrischen Studie mit 9 inkludierten Patienten mit Resuce ISLT nach PVE wurde das Lebersegment I nicht embolisiert (83). Dies ist konträr zu unserem Kollektiv von 8 Patienten, wo im Rahmen der PVE die Segmente I und IV-VIII embolisiert wurden. Bei unzureichendem Wachstum des FRLV wurde die ISLT mit Resektion der Segmente I sowie IV-VIII in sieben Fällen durchgeführt. Da wir routinemäßig bei der PVE eine Embolisation der zur resezierenden Lebersegmente I sowie IV-VIII durchführen, wird das volle Potential der PVE mit limitierter Perfusion der rechten Leber ausgenutzt.

Inwieweit diese portalen Shunts das Leberwachstum beeinflussen, ist bisher unklar und muss in weiterführenden Studien erforscht werden.

Das ISLT-Verfahren ist eine relativ neue OP-Technik, welche in den letzten Jahren seit Einführung eine große Debatte aufgrund des Vorliegen von hohen Mortalitäts- bzw. Morbiditätszahlen insbesondere bei Patienten mit primären Lebermalignomen bzw. Leberzirrhose ausgelöst hat (6,22,84–86). Diverse Studien belegen, dass eine sorgfältige Patientenselektion für dieses Verfahren zur Reduktion der Mortalitätsraten unabdingbar ist (6,87,88). Der große Vorteil der ISLT liegt in einem deutlich größeren Wachstumsstimulus bzw. einer höheren Hypertrophierate des FLRV im Vergleich zur PVE (17,89–91). Eine unzureichende Hypertrophie des FLRV nach PVE stellt eine therapeutische Herausforderung dar und ist bisher eine Kontraindikation für eine erweiterte hepatische Resektion (2,3,86,92,93). Als Ursache für die unzureichende Hypertrophie wird die Ausbildung von Shuntkollateralen zwischen dem rechten und linken Pfortadersystem trotz PVE angesehen, was sich in der niedrigeren Hypertrophie-Rate des FLRV widerspiegelt (94,95). Die vermehrte Wachstumsrate nach ISLT ist mit der verbesserten Isolation der betroffenen Lebersegmente von der Blutversorgung aufgrund der vollständigen Parenchymdissektion entlang der Grenze von Segment IV zu den Segmenten II und III und fehlender Möglichkeit der Ausbildung von Gefäßkollateralen begründet. Das Aussparen von Segment IV in der PVE scheint mit einem geringeren Grad an FLRV-Wachstum assoziiert zu sein (37), was sich auch mit unserer Beobachtung deckt, dass die zusätzliche PVE von Segment IV effektiver in der Hypertrophieinduktion vom FRLV ist als eine offene Ligatur des rechten Pfortaderastes (10). Obwohl die Perfusion von Segment IV durch die segmentalen Portaläste beim ISLT-Verfahren an sich nicht beeinflusst wird, könnte eine zweizeitige Isolation via PVE auf der einen Seite und Unterbindung der Kollateralen entlang des Ligamentum falciforme hepatis bei der ISLT auf der anderen Seite das Ergebnis der Hypertrophie maximal potenzieren. Deshalb empfehlen wir auch die Durchführung einer Segment IV Embolisation im Rahmen der PVE, um ein ausreichendes Volumen für die Resektion zu erzielen.

Die beobachtete 90-Tage Mortalitätsrate von 14,3% (n=1/7) nach der erweiterten Trisegmentektomie (Komplettierungs-OP) beim ISLT-Verfahren ist vergleichbar mit der Literatur, die eine 90-Tage Mortalitätsrate von bis zu 16% angibt (15). Niedrigere Todesraten von 8,8% wurden lediglich bei Patienten mit isolierten kolorektalen

Metastasen, die ein ISLT-Verfahren erhalten haben, berichtet (4). Bisher wurden im internationalen ALPPS Register keine Mortalitätsraten nach Rescue ISLT aufgeführt (5). Unser Patientenkollektiv weist ein durchschnittliches Alter von 67 Jahren zum Zeitpunkt der Operation auf, was für die Interpretation der Überlebensdaten eine wichtige Rolle spielen kann. Ein Alter von über 60 Jahren ist aufgrund der verminderten Regenerationsfähigkeit der Hepatozyten mit einem erhöhten Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrisiko vergesellschaftet (96). Andere Studien und auch unsere Ergebnisse konnten das mögliche Potential einer ausreichenden Leberhypertrophie durch ISLT als Rescue Verfahren nach erfolgloser PVE unterstreichen (4,5,83,97). Die langfristigen Überlebensdaten nach Rescue ISLT und erweiterter hepatischer Resektion nach suffizientem Volumenanstieg nach PVE sind vergleichbar. Ohne die Möglichkeit einer ISLT wären die Patienten ohne ausreichende Hypertrophie nach PVE als inoperabel eingestuft worden. Somit demonstrieren unsere Daten einen klaren Überlebensvorteil von Patienten mit Rescue ISLT im Vergleich zu denjenigen Patienten, die nach erfolgloser PVE keine chirurgische Therapie mehr erhalten können. In dieser Gruppe ist das Gesamtüberleben weniger als 4 Monate.

Das Ausmaß des Leberwachstums spiegelt nicht die tatsächliche funktionelle Kapazität der Leber wider, insbesondere bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung. Jedoch zeigen die laborchemischen Parameter der hepatischen Synthese bzw. Entgiftungsleistung in unserem Kollektiv in beiden Gruppen einen vergleichbaren Verlauf. Das deutet ebenfalls auf eine Steigerung der hepatischen Funktionsleistung neben dem reinen Volumenzuwachs hin.

Die im Rahmen dieser Dissertationsarbeit vorgelegten Daten und ihre Ergebnisse haben einige Limitationen. Es handelt sich um ein kleines und heterogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Tumorentitäten. Jedoch wurden alle interventionell-radiologischen bzw. chirurgischen Verfahren in einem standardisierten und einheitlichen Schema durchgeführt, was nicht bei allen Studien in der Literatur der Fall ist (4,5,97). Um das Problem der begrenzten Aussagefähigkeit dieser meistens kleinen Studien mit heterogenem Patientengut und unterschiedlichen Eingriffsverfahren zu lösen, sind große prospektiv angelegte Multicenterstudien bzw. Datenbanken notwendig. Damit würden sich bei einheitlichen Verfahren bzw. Methoden und homogenen Patientenkollektiven mit ausreichender statistischer Signifikanz wichtige diagnostische als auch therapeutische Schlüsse im klinischen

Alltag ziehen lassen. Bei dem ISLT-Verfahren ist dies herausfordernd, da diese Methode nur bei einem selektionierten Patientengut und nur in einigen ausgewählten Zentren der Leberchirurgie durchgeführt werden kann. In der Zukunft können hierdurch Guidelines und Entscheidungshilfen geschaffen werden, die sowohl für den optimalen Zeitpunkt der hepatischen Resektion nach PVE, aber auch für die Durchführung der ISLT als Rescue Verfahren zu Grunde liegen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Huang SY, u. a. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. J Am Coll Surg. Februar 2013;216(2):201–9.

2. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, u. a. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. Ann Surg. Oktober 2009;250(4):540–8.

3. Brouquet A, Andreou A, Shindoh J, Vauthey JN. Methods to improve resectability of hepatocellular carcinoma. Recent Results Cancer Res. 2013;190:57–67.

4. Sparrelid E, Gilg S, Brismar TB, Lundell L, Isaksson B. Rescue ALPPS is efficient and safe after failed portal vein occlusion in patients with colorectal liver metastases. Langenbecks Arch Surg. 1. Februar 2017;402(1):69–75.

5. Enne M, Schadde E, Björnsson B, Hernandez Alejandro R, Steinbruck K, Viana E, u. a. ALPPS as a salvage procedure after insufficient future liver remnant hypertrophy following portal vein occlusion. HPB (Oxford). Dezember 2017;19(12):1126–9.

6. Cai X, Tong Y, Yu H, Liang X, Wang Y, Liang Y, u. a. The ALPPS in the Treatment of Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma With Cirrhosis: A Single-Center Study and Literature Review. Surg Innov. August 2017;24(4):358–64.

7. Ratti F, Cipriani F, Gagliano A, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti L. Defining indications to ALPPS procedure: technical aspects and open issues. Updates Surg. 1. März 2014;66(1):41–9.

8. Shindoh J, Vauthey JN, Zimmitti G, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, u. a. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. J Am Coll Surg. Juli 2013;217(1):126–33; discussion 133-134.

9. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, u. a. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery. Mai 1990;107(5):521–7.

10. Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Mueller L, Achilles EG, u. a. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. J Gastrointest Surg. 2002;6(6):905–13; discussion 913.

11. Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. The American Journal of Surgery. 1. Mai 2009;197(5):686–90.

12. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, u. a. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. Ann Surg. Januar 2008;247(1):49–57.

13. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D, Salloum C, Castaing D, u. a. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. Br J Surg. Februar 2010;97(2):240–50.

14. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, u. a. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. Ann Surg. Februar 2003;237(2):208–17.

15. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, u. a. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann Surg. März 2012;255(3):405–14.

16. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, u. a. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann Surg. März 2012;255(3):405–14.

17. de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the „ALPPS“ approach. Ann Surg. März 2012;255(3):415–7.

18. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. J Gastrointest Surg. April 2013;17(4):814–21.

19. Sala S, Ardiles V, Ulla M, Alvarez F, Pekolj J, de Santibañes E. Our initial experience with ALPPS technique: encouraging results. Updates Surg. September 2012;64(3):167–72.

20. de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. World J Surg. Januar 2012;36(1):125–8.

21. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, u. a. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. Br J Surg. Februar 2013;100(3):388–94.

22. Li J, Girotti P, Königsrainer I, Ladurner R, Königsrainer A, Nadalin S. ALPPS in right trisectionectomy: a safe procedure to avoid postoperative liver failure? J Gastrointest Surg. Mai 2013;17(5):956–61.

23. Couinaud C. [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver]. Presse Med (1893). 5. Mai 1954;62(33):709–12.

24. Jones J. Couinaud classification of hepatic segments | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [zitiert 22. März 2023]. Verfügbar unter: https://radiopaedia.org/articles/couinaud-classification-of-hepatic-segments?lang=us

25. Claude Couinaud. Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. The Liver Anatomical and surgical investigations. Paris: Masson; 1957.

26. Waldeyer A, Mayet A. Anatomie des Menschen. ed 16. Berlin: De Gruyter 1993;

27. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. HPB 2000; 2:333-39. HPB (Oxford). 2002;4(2):99; author reply 99-100.

28. Aragon RJ, Solomon NL. Techniques of hepatic resection. J Gastrointest Oncol. März 2012;3(1):28–40.

29. Lowe MC, D'Angelica MI. Anatomy of Hepatic Resectional Surgery. Surg Clin North Am. April 2016;96(2):183–95.

30. N. Senninger. Chirurgie von Leber, Gallenwegen und Pankreas: aktuelle Diagnostik und Therapiekonzepte. Logos Verlag Berlin; 2001. 193 S.

31. Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T, Yamazaki S, Hasegawa H, Nishiura S, u. a. Preoperative Transcatheter Embolization of the Portal Venous Branch for Patients Receiving Extended Lobectomy Due to the Bile Duct Carcinoma. The journal of the Japanese Practical Surgeon Society. 1984;45(12):1558–64.

32. Denys AL, Abehsera M, Leloutre B, Sauvanet A, Vilgrain V, O'Toole D, u. a. Intrahepatic hemodynamic changes following portal vein embolization: a prospective Doppler study. Eur Radiol. 2000;10(11):1703–7.

33. Madoff DC, Gaba RC, Weber CN, Clark TWI, Saad WE. Portal Venous Interventions: State of the Art. Radiology. Februar 2016;278(2):333–53.

34. Avritscher R, de Baere T, Murthy R, Deschamps F, Madoff DC. Percutaneous transhepatic portal vein embolization: rationale, technique, and outcomes. Semin Intervent Radiol. Juni 2008;25(2):132–45.

35. Nagino M, Kamiya J, Kanai M, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, u. a. Right trisegment portal vein embolization for biliary tract carcinoma: technique and clinical utility. Surgery. Februar 2000;127(2):155–60.

36. Nagino M, Kamiya J, Kanai M, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, u. a. Right trisegment portal vein embolization for biliary tract carcinoma: technique and clinical utility. Surgery. Februar 2000;127(2):155–60.

37. Kishi Y, Madoff DC, Abdalla EK, Palavecino M, Ribero D, Chun YS, u. a. Is embolization of segment 4 portal veins before extended right hepatectomy justified? Surgery. November 2008;144(5):744–51.

38. Fischman AM, Ward TJ, Horn JC, Kim E, Patel RS, Nowakowski FS, u. a. Portal vein embolization before right hepatectomy or extended right hepatectomy using sodium tetradecyl sulfate foam: technique and initial results. J Vasc Interv Radiol. Juli 2014;25(7):1045–53.

39. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, Rostami-Hodjegan A. Changes in liver volume from birth to adulthood: a meta-analysis. Liver Transpl. Dezember 2005;11(12):1481–93.

40. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, u. a. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. Surgery. Mai 2000;127(5):512–9.

41. Anaya DA, Blazer DG, Abdalla EK. Strategies for resection using portal vein embolization: hepatocellular carcinoma and hilar cholangiocarcinoma. Semin Intervent Radiol. Juni 2008;25(2):110–22.

42. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, u. a. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford). Juni 2010;12(5):289–99.

43. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. Br J Surg. November 2007;94(11):1386–94.

44. de Baere T, Roche A, Vavasseur D, Therasse E, Indushekar S, Elias D, u. a. Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery. Radiology. Juli 1993;188(1):73–7.

45. Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, u. a. Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 1. Februar 2013;11(2):141–52; quiz 152.

46. Yamashita S, Sakamoto Y, Yamamoto S, Takemura N, Omichi K, Shinkawa H, u. a. Efficacy of Preoperative Portal Vein Embolization Among Patients with Hepatocellular Carcinoma, Biliary Tract Cancer, and Colorectal Liver Metastases: A Comparative Study Based on Single-Center Experience of 319 Cases. Ann Surg Oncol. Juni 2017;24(6):1557–68.

47. Shindoh J, Tzeng CWD, Aloia TA, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, u. a. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. J Gastrointest Surg. Januar 2014;18(1):45–51.

48. Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, u. a. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. Hepatology. April 1999;29(4):1099–105.

49. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Uesaka K, Kin Y, u. a. Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. Hepatology. Februar 1995;21(2):434–9.

50. Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, Namieno T, Ogasawara K, Yamashita K, u. a. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. Surgery. Februar 1997;121(2):135–41.

51. Simoneau E, Aljiffry M, Salman A, Abualhassan N, Cabrera T, Valenti D, u. a. Portal vein embolization stimulates tumour growth in patients with colorectal cancer liver metastases. HPB. 1. Juli 2012;14(7):461–8.

52. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, u. a. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. Cardiovasc Intervent Radiol. Februar 2013;36(1):25–34.

53. Are C, Iacovitti S, Prete F, Crafa FM. Feasibility of laparoscopic portal vein ligation prior to major hepatectomy. HPB (Oxford). 2008;10(4):229–33.

54. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, u. a. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. Surgery. April 2015;157(4):690–8.

55. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg. Dezember 2000;232(6):777–85.

56. Narita M, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Pessaux P, Jaeck D. Two-stage hepatectomy procedure to treat initially unresectable multiple bilobar colorectal liver metastases: technical aspects. Dig Surg. 2011;28(2):121–6.

57. Lam VWT, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, Richardson AJ. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. HPB (Oxford). Juli 2013;15(7):483–91.

58. Chavez MI, Gholami S, Kim BJ, Margonis GA, Ethun CG, Tsai S, u. a. Two-Stage Hepatectomy for Bilateral Colorectal Liver Metastases: A Multi-institutional Analysis. Ann Surg Oncol. März 2021;28(3):1457–65.

59. Lam VWT, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, Richardson AJ. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. HPB (Oxford). Juli 2013;15(7):483–91.

60. de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the „ALPPS“ approach. Ann Surg. März 2012;255(3):415–7.

61. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, u. a. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. Br J Surg. Februar 2013;100(3):388–94.

62. Li J, Girotti P, Königsrainer I, Ladurner R, Königsrainer A, Nadalin S. ALPPS in right trisectionectomy: a safe procedure to avoid postoperative liver failure? J Gastrointest Surg. Mai 2013;17(5):956–61.

63. Sala S, Ardiles V, Ulla M, Alvarez F, Pekolj J, de Santibañes E. Our initial experience with ALPPS technique: encouraging results. Updates Surg. September 2012;64(3):167–72.

64. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. J Gastrointest Surg. April 2013;17(4):814–21.

65. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, u. a. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. Ann Surg. November 2014;260(5):829–36; discussion 836-838.

66. Figueras J, Belghiti J. The ALPPS approach: should we sacrifice basic therapeutic rules in the name of innovation? World J Surg. Juni 2014;38(6):1520–1.

67. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, u. a. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. Ann Surg. November 2015;262(5):780–5; discussion 785-786.

68. Linecker M, Stavrou GA, Oldhafer KJ, Jenner RM, Seifert B, Lurje G, u. a. The ALPPS Risk Score: Avoiding Futile Use of ALPPS. Ann Surg. November 2016;264(5):763–71.

69. Truant S, Scatton O, Dokmak S, Regimbeau JM, Lucidi V, Laurent A, u. a. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): impact of the inter-stages course on morbi-mortality and implications for management. Eur J Surg Oncol. Mai 2015;41(5):674–82.

70. Linecker M, Björnsson B, Stavrou GA, Oldhafer KJ, Lurje G, Neumann U, u. a. Risk Adjustment in ALPPS Is Associated With a Dramatic Decrease in Early Mortality and Morbidity. Ann Surg. November 2017;266(5):779–86.

71. Lang H, de Santibañes E, Schlitt HJ, Malagó M, van Gulik T, Machado MA, u. a. 10th Anniversary of ALPPS-Lessons Learned and quo Vadis. Ann Surg. Januar 2019;269(1):114–9.

72. Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, u. a. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). Ann Surg. Mai 2018;267(5):833–40.

73. Hasselgren K, Røsok BI, Larsen PN, Sparrelid E, Lindell G, Schultz NA, u. a. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. Ann Surg. 1. März 2021;273(3):442–8.

74. Turrini O, Ewald J, Viret F, Sarran A, Goncalves A, Delpero JR. Two-stage hepatectomy: who will not jump over the second hurdle? Eur J Surg Oncol. März 2012;38(3):266–73.

75. Sparrelid E, Gilg S, Brismar TB, Lundell L, Isaksson B. Rescue ALPPS is efficient and safe after failed portal vein occlusion in patients with colorectal liver metastases. Langenbecks Arch Surg. Februar 2017;402(1):69–75.

76. Tschuor C, Croome KP, Sergeant G, Cano V, Schadde E, Ardiles V, u. a. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion -- an extension of the ALPPS approach. Eur J Surg Oncol. November 2013;39(11):1230–5.

77. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. August 2004;240(2):205–13.

78. Lehwald-Tywuschik N, Vaghiri S, Schulte Am Esch J, Alaghmand S, Klosterkemper Y, Schimmöller L, u. a. In situ split plus portal vein ligation (ISLT) - a salvage procedure following inefficient portal vein embolization to gain adequate future liver remnant volume prior to extended liver resection. BMC Surg. 6. April 2020;20(1):63.

79. am Esch JS, Schmelzle M, Fürst G, Robson SC, Krieg A, Duhme C, u. a. Infusion of CD133+ bone marrow-derived stem cells after selective portal vein embolization enhances functional hepatic reserves after extended right hepatectomy: a retrospective single-center study. Ann Surg. Januar 2012;255(1):79–85.

80. Chun YS, Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Mortenson MM, Wei SH, u. a. Comparison of Two Methods of Future Liver Remnant Volume Measurement. J Gastrointest Surg. 1. Januar 2008;12(1):123–8.

81. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, u. a. Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. J Am Coll Surg. Januar 2007;204(1):22–33.

82. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, u. a. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Surgery. Mai 2011;149(5):713–24.

83. Ulmer TF, de Jong C, Andert A, Bruners P, Heidenhain CM, Schoening W, u. a. ALPPS Procedure in Insufficient Hypertrophy After Portal Vein Embolization (PVE). World J Surg. Januar 2017;41(1):250–7.

84. Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, Wirsching A, Lesurtel M, Clavien PA. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. Br J Surg. Dezember 2016;103(13):1768–82.

85. Truant S, Scatton O, Dokmak S, Regimbeau JM, Lucidi V, Laurent A, u. a. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): impact of the inter-stages course on morbi-mortality and implications for management. Eur J Surg Oncol. Mai 2015;41(5):674–82.

86. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, u. a. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. World J Surg. Juni 2014;38(6):1510–9.

87. Linecker M, Björnsson B, Stavrou GA, Oldhafer KJ, Lurje G, Neumann U, u. a. Risk Adjustment in ALPPS Is Associated With a Dramatic Decrease in Early Mortality and Morbidity. Ann Surg. November 2017;266(5):779–86.

88. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, u. a. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. Ann Surg. November 2015;262(5):780–5; discussion 785-786.

89. Chia NH, Lai ECH, Lau WY. Associating liver partition and portal vein ligation for a patient with hepatocellular carcinoma with a background of hepatitis B related fibrotic liver. Int J Surg Case Rep. 2014;5(12):1077–81.

90. Torres OJM, Moraes-Junior JMA, Lima e Lima NC, Moraes AM. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new approach in liver resections. Arq Bras Cir Dig. 2012;25(4):290–2.

91. Govil S. Rapid improvement in liver volume induced by portal vein ligation and staged hepatectomy: the ALPPS procedure. HPB (Oxford). Dezember 2012;14(12):874.

92. Truty MJ, Vauthey JN. Uses and limitations of portal vein embolization for improving perioperative outcomes in hepatocellular carcinoma. Semin Oncol. April 2010;37(2):102–9.

93. Giraudo G, Greget M, Oussoultzoglou E, Rosso E, Bachellier P, Jaeck D. Preoperative contralateral portal vein embolization before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience. Surgery. April 2008;143(4):476–82.

94. Zeile M, Bakal A, Volkmer JE, Stavrou GA, Dautel P, Hoeltje J, u. a. Identification of cofactors influencing hypertrophy of the future liver remnant after portal vein embolization-the effect of collaterals on embolized liver volume. Br J Radiol. Dezember 2016;89(1068):20160306.

95. Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. World J Surg. Februar 2007;31(2):367–74.

96. Vennarecci G, Ferraro D, Tudisco A, Levi Sandri GB, Guglielmo N, Berardi G, u. a. The ALPPS procedure: hepatocellular carcinoma as a main indication. An Italian single-center experience. Updates Surg. 1. März 2019;71(1):67–75.

97. Tschuor C, Croome KP, Sergeant G, Cano V, Schadde E, Ardiles V, u. a. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion -- an extension of the ALPPS approach. Eur J Surg Oncol. November 2013;39(11):1230–5.

6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank

Herrn Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit und seine klinische Unterstützung.

Meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Nadja Lehwald-Tywuschik, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, für die Betreuung dieser Doktorarbeit und ihre professionelle Unterstützung bei der Planung und Realisierung dieses Projekts sowie für die vielen wertvollen und richtungsweisenden Ratschläge während der gesamten Zeit.

Meinem Co-Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Lars Schimmöller, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und freundliche Unterstützung.

Meinem guten Freund, Herrn Dr. med. Sascha Vaghiri, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, für die zahlreichen Gespräche und wegweisenden Diskussionen, die konstruktiven Verbesserungsvorschläge sowie seine aufmerksame, vielseitige und hilfreiche Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit.

Meiner Familie für ihre fortwährende Geduld und liebevolle Unterstützung.