

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Leberteilresektion bei Kindern und Jugendlichen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Adam Janusz Trojan

aus Zielona Gora

Datum der Promotion: 01.03.2019

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>5</b>
<b>1. ABSTRAKT.....</b>	<b>6</b>
1.1    ABSTRAKT DEUTSCH .....	6
1.2    ABSTRAKT ENGLISCH .....	7
<b>2. EINLEITUNG.....</b>	<b>9</b>
2.1    GESCHICHTE DER LEBERCHIRURGIE .....	9
2.2    ANATOMIE DER LEBER .....	11
2.3    LEBERTEILRESEKTION .....	14
2.3.1 <i>Einleitung</i> .....	14
2.3.2 <i>Präoperative Phase</i> .....	14
2.3.3 <i>Allgemeiner Operationsablauf</i> .....	15
2.3.4 <i>Einteilung der Resektionsverfahren</i> .....	17
2.4    REGENERATIONSFÄHIGKEIT DER LEBER .....	20
2.5    KOMPLIKATIONEN DER LEBERCHIRURGIE .....	20
2.6    PRIMÄRE LEBERTUMOREN IM KINDES – UND JUGENDALTER .....	21
2.6.1 <i>Einleitung</i> .....	21
2.6.2 <i>Hepatoblastom</i> .....	22
2.6.3 <i>Hepatozelluläres Karzinom</i> .....	26
2.6.4 <i>Andere Malignome der Leber</i> .....	28
2.6.5 <i>Benigne Lebertumoren</i> .....	28
2.7    ZIELE DER ARBEIT .....	30
<b>3. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>31</b>
3.1    STUDIENDESIGN .....	31
3.2    EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	31
3.3    DATENERHEBUNG .....	31
3.4    STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	31
3.5    BEGRIFFSDEFINITIONEN.....	32
<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>34</b>
4.1    KOHORTE 1.....	34
4.1.1 <i>Alters- und Geschlechterverteilung</i> .....	34
4.1.2 <i>Entität und Metastasierung</i> .....	35
4.1.3 <i>Lokalisation der primär malignen Lebertumoren</i> .....	36
4.1.4 <i>Histopathologie</i> .....	37
4.1.5 <i>Histopathologie der Hepatoblastome</i> .....	37
4.1.6 <i>Histopathologie der Hepatozellulären Karzinome</i> .....	39
4.1.7 <i>Histopathologie der übrigen primär malignen Lebertumoren</i> .....	40
4.1.8 <i>Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor (NSET)</i> .....	40
4.1.9 <i>Einleitung</i> .....	40
4.1.10 <i>Fallbericht</i> .....	41
4.1.11 <i>Histopathologie</i> .....	41
4.1.12 <i>Prä- und postoperatives AFP bei HB-Patienten</i> .....	42
4.1.13 <i>Nebendiagnosen</i> .....	43
4.1.14 <i>Therapeutisches Vorgehen</i> .....	44
4.1.15 <i>Chemotherapie</i> .....	44

4.1.16	<i>Resektionsverfahren</i> .....	45
4.1.17	<i>Erweiterung des Operationsverfahrens</i> .....	46
4.1.18	<i>Stationärer Aufenthalt und Verweildauer auf der Intensivstation</i> .....	47
4.1.19	<i>Komplikationen während des stationären Aufenthalts</i> .....	48
4.1.20	<i>Intraoperative Komplikationen</i> .....	50
4.1.21	<i>Poststationärer Krankheitsverlauf</i> .....	50
4.1.22	<i>Rezidive</i> .....	51
4.1.23	<i>Poststationäre Komplikationen</i> .....	52
4.2	<b>KOHORTE 2</b> .....	54
4.2.1	<i>Alters- und Geschlechterverteilung</i> .....	54
4.2.2	<i>Tumorentität und Histopathologie</i> .....	54
4.2.3	<i>Lokalisation der benignen Lebertumoren</i> .....	55
4.2.4	<i>Nebendiagnosen</i> .....	56
4.2.5	<i>Therapeutisches Vorgehen</i> .....	57
4.2.6	<i>Resektionsverfahren</i> .....	57
4.2.7	<i>Erweiterung des Operationsverfahrens</i> .....	58
4.2.8	<i>Stationärer Aufenthalt und Verweildauer auf der Intensivstation</i> .....	59
4.2.9	<i>Komplikationen während des stationären Aufenthalts</i> .....	59
4.2.10	<i>Intraoperative Komplikationen</i> .....	61
4.2.11	<i>Poststationärer Krankheitsverlauf</i> .....	61
4.2.12	<i>Rezidive</i> .....	61
4.2.13	<i>Poststationäre Komplikationen</i> .....	62
4.3	<b>KOHORTE 3</b> .....	62
4.3.1	<i>Alters- und Geschlechterverteilung</i> .....	62
4.3.2	<i>Tumorentität und Histopathologie</i> .....	62
4.3.3	<i>Lokalisation der sekundär malignen Lebertumoren</i> .....	64
4.3.4	<i>Nebendiagnosen</i> .....	64
4.3.5	<i>Therapeutisches Vorgehen</i> .....	64
4.3.6	<i>Resektionsverfahren</i> .....	65
4.3.7	<i>Erweiterung des Operationsverfahrens</i> .....	65
4.3.8	<i>Stationärer Aufenthalt und Verweildauer auf der Intensivstation</i> .....	66
4.3.9	<i>Komplikationen während des stationären Aufenthalts</i> .....	66
4.3.10	<i>Intraoperative Komplikationen</i> .....	67
4.3.11	<i>Poststationärer Krankheitsverlauf</i> .....	67
4.3.12	<i>Rezidive</i> .....	67
4.3.13	<i>Poststationäre Komplikationen</i> .....	67
4.4	<b>STATISTISCHER ZUSAMMENHANG DER POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN</b> .....	68
4.4.1	<i>Postoperative Gallenwegskomplikationen bezogen auf Resektionsverfahren</i> ...	69
4.5	<b>ÜBERLEBENS RATEN</b> .....	71
4.5.1	<i>Überleben der drei Kohorten</i> .....	71
4.5.2	<i>Überleben in Abhängigkeit eines Rezidivs</i> .....	72
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>74</b>
5.1	<b>PATIENTENHÄUFIGKEIT SOWIE ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG</b> .....	<b>74</b>
5.2	<b>METASTASIERUNG DER PRIMÄR MALIGNEN LEBERTUMOREN</b> .....	<b>75</b>
5.3	<b>LOKALISATION DER LEBERTUMOREN</b> .....	<b>76</b>
5.4	<b>HISTOPATHOLOGIE DER LEBERTUMOREN</b> .....	<b>76</b>
5.5	<b>NEBENDIAGNOSEN</b> .....	<b>76</b>
5.6	<b>STATIONÄRER AUFENTHALT UND VERWEILDauer AUF DER INTENSIVSTATION</b> .....	<b>77</b>
5.7	<b>POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN</b> .....	<b>77</b>

5.8	REZIDIVE .....	79
5.9	ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEITEN DER DREI KOHORTEN .....	80
5.10	ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT IN ABHÄNGIGKEIT EINES REZIDIVS .....	80
5.11	POSTOPERATIVER VERLAUF DER HB-PATIENTEN .....	80
5.11.1	<i>SR- und HR- Hepatoblastompatienten</i> .....	80
5.11.2	<i>Orthotope Lebertransplantation (OLT)</i> .....	81
5.12	NESTED (OSSIFYING) STROMAL-EPITHELIAL TUMOR .....	81
5.13	LIMITATION DER ARBEIT .....	82
5.14	ZUSAMMENFASSUNG .....	82
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>84</b>
6.1	BILDQUELLEN.....	90
<b>7.</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>92</b>
<b>8.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>95</b>
<b>9.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>96</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	–	Alpha-1-Fetoprotein
A.	–	Arteria
AVM	–	Arteriovenöse Malformation
BLT	–	Benigne Lebertumoren
BWK	–	Brustwirbelkörper
CT	–	Computertomographie
CTx	–	Chemotherapie
ERCP	–	Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatikographie
erw HH li	–	Erweiterte Hemihepatektomie links
erw HH re	–	Erweiterte Hemihepatektomie rechts
FL-HCC	–	Fibrolamelläres Hepatozelluläres Karzinom
FNH	–	Fokale noduläre Hyperplasie
GPOH	–	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HB	–	Hepatoblastom
HCC	–	Hepatozelluläres Karzinom
HH li	–	Hemihepatektomie links
HH re	–	Hemihepatektomie rechts
HR-HB	–	Hochrisikogruppe der Hepatoblastome
ITS	–	Intensivstation
li-lat SE	–	links-laterale Segmentektomie
LK	–	Lymphknoten
LL	–	Leberlappen
MRT	–	Magnetresonanztomographie
NSET	–	Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor
Nll.	–	Nodi lymphatici
OLT	–	Orthotope Lebertransplantation
PMLT	–	Primär maligne Lebertumoren
PRETEXT	–	Pretreatment extent of disease
re-po SE	–	rechts-posteriore Sektorektomie
SIOPEL	–	Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique – Epithelial Liver Tumor Study Group
SE	–	Segmentektomie
SMLT	–	Sekundär maligne Lebertumoren
SR-HB	–	Standardrisikogruppe der Hepatoblastome
SSW	–	Schwangerschaftswoche
UESL	–	Undifferenziertes, embryonales Sarkom der Leber
VHR-HB	–	Very-high-risk Gruppe der Hepatoblastome
VM	–	Vaskuläre Malformationen
V.	–	Vena

## 1. Abstrakt

### 1.1 Abstrakt Deutsch

Primäre Lebertumoren (maligne und benigne) sind bei Kindern und Jugendlichen sehr selten und die Inzidenz beträgt etwa 1,6 Fälle auf 1 Mio. Kinder.<sup>1</sup> In der vorliegenden Arbeit sollen die am Campus Virchow-Klinikum der Charité zwischen Juli 2003 und Februar 2015 durchgeführten Leberteilresektionen bei Kindern und Jugendlichen erkrankt an einem Lebertumor analysiert werden. Es wird auf die Entität der Lebertumoren und den postoperativen Verlauf eingegangen.

Die Patienten konnten in 3 Kohorten eingeteilt werden. Die erste Kohorte besteht aus Patienten mit einem primär malignen Lebertumor (n=29), die Zweite aus Patienten mit einem benignen Lebertumor (n=16) und die Dritte bilden Patienten mit einem sekundär malignen Lebertumor (n=5). Innerhalb der ersten Kohorte überwiegt der Anteil männlicher Patienten im Alter zwischen 1-2 Jahren und der häufigste Lebertumor war hier das Hepatoblastom. Zudem wurde in einem Fall ein extrem seltener Lebertumor, der so genannte Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor diagnostiziert. Die Tumoren waren hauptsächlich im linken Leberlappen (48%) lokalisiert. Bei 41% der Patienten war das Tumorleiden zum Diagnosezeitpunkt bereits metastasiert. Die durchschnittliche OP-Dauer der Leberteilresektion lag bei 175 Minuten. Die benignen Lebertumoren wurden am Häufigsten bei weiblichen Patienten im Alter zwischen 7-16 Jahren beobachtet. Sie waren überwiegend im rechten Leberlappen (44%) lokalisiert. Die häufigste Tumorentität war die fokale noduläre Hyperplasie (n=4) sowie diverse Leberzysten (n=4). Die durchschnittliche Operationsdauer lag hier bei 167 Minuten. Die sekundären Lebertumoren wurden hauptsächlich bei männlichen Patienten zwischen 12 und 17 Jahren beobachtet und waren überwiegend in beiden Leberlappen (60%) lokalisiert. Bei allen Patienten wurden unterschiedliche Primärtumoren als Ursprung der Lebermetastasen festgestellt. Die durchschnittliche Operationsdauer lag hier bei 234 Minuten.

Postoperative Komplikationen wurden insgesamt häufig beobachtet. Patienten mit einer benignen Raumforderung hatten dabei die niedrigste Anzahl von postoperativen Komplikationen (4 der 15 Patienten (27%)). Die häufigsten postoperativen Komplikationen, insbesondere verbunden mit einer Gallenwegsläsion, wurden vermehrt innerhalb der ersten und dritten Kohorte beobachtet (17 der 34 Patienten (50%)). 5 der 34 Patienten (15%) mussten im Beobachtungszeitraum komplikationsbedingt

nachoperiert werden und zwei Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Postoperative Gallenwegskomplikationen sind vermehrt nach der erweiterten rechtsseitigen Hemihepatektomie beobachtet worden ( $p=0,034$ ). Patienten mit einem Rezidiv der malignen Grunderkrankung hatte eine niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten ohne Rezidiv (75% vs. 100%,  $p=0,014$ ).

## 1.2 Abstrakt Englisch

Primary liver tumors (malignant and benign) are very rare in children and adolescents and the incidence is about 1.6 cases per million children.<sup>1</sup> In the present work, partial liver resections of children and adolescents suffering from liver tumors, carried out at the Campus Virchow-Klinikum Charité between July 2003 and February 2015 will be analyzed. It deals with the entity of the liver tumors and the postoperative course.

The patients could be divided into 3 cohorts. The first cohort consists of patients with a primary malignant liver cancer ( $n=29$ ), the second includes patients with a benign tumor of the liver ( $n=16$ ), and the third represents patients with a secondary malignant liver cancer ( $n=5$ ). The first group consists mainly of male patients between the age of 1-2 and the most frequent tumor was the Hepatoblastoma. In addition, in one case an extremely rare liver tumor was diagnosed with the so-called Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor. The tumors were mainly localized in the left hepatic lobe (48%). In 41% of the patients, the tumor was already metastasized at the time of diagnosis. The average surgery time was 175 minutes in this group. The benign liver tumors have been observed most frequently in female patients between the age of 7-16. They were mainly localized in the right hepatic lobe (44%). The most abundant tumor entities were the focal nodular hyperplasia ( $n=4$ ) and various liver cysts ( $n=4$ ). The average surgery time was 167 minutes in this group. The secondary liver tumors were observed mainly in males between 12-17 years and they were predominantly localized in both hepatic lobes (60%). In all patients, different primary tumors were identified as the origin of liver metastases. The average surgery time was 234 minutes.

Postoperative complications were commonly observed. Patients with benign liver tumors had the lowest number of postoperative complications (4 of the 15 patients (27%)). The most postoperative complications, especially associated with a biliary lesion, were observed more frequently within the first and third cohort (17 of 34 Patients (50%)). 5 of the 34 patients (15%) had to undergo revision operations caused by postoperative complications and two patients had died in the course of the disease.

Postoperative bile duct complications have been increasingly observed after extended right hemihepatectomy ( $p=0,034$ ). Patients with recurrent malignancy had a lower 5-year survival rate than patients without recurrence (75% vs. 100%,  $p= 0,014$ ).

## 2. Einleitung

### 2.1 Geschichte der Leberchirurgie

Die Leber galt bereits in der Antike als ein besonderes Organ und hatte eine große Bedeutung. Platon (427–347 v. Chr.) ging davon aus, dass die Leber den Sitz der „Organseele“ darstelle. Insbesondere im antiken Griechenland waren die mystischen Deutungen der Leber von hoher Symbolkraft, so ist die Leber in der Sage um Prometheus das Organ mit einer besonderen Regenerationsfähigkeit. In der griechischen Mythologie, heißt es, dass Prometheus das Feuer stahl um es der Menschheit zu übergeben. Als Strafe dafür wurde er von Zeus an die Felsen des Kaukasus gefesselt. Prometheus musste dort ausharren und jeden Tag kam der Adler Ethon und fraß von seiner Leber, die sich zu seiner Qual immer wieder erneuerte.<sup>2,3</sup>



**Abbildung Nr.1 Adam le Jeune: Gefesselter Prometheus, 1762 (Louvre)**

Eine erste anatomische Beschreibung der Leber erfolgte durch Herophilos von Chalkedon (\* um 330 v. Chr.; † um 255 v. Chr.). Der Arzt, der in Alexandria lehrte, gab als erster eine genaue Beschreibung über Lage, Größe und Blutversorgung der Leber. Der griechische Arzt und Anatom Galenos von Pergamon (\* 129 oder 131 in Pergamon; † um 199, 201 oder 215 in Rom) fasste die wissenschaftlichen Erkenntnisse und Erfahrungen bis dato zusammen und schaffte eine umfassende medizinische und anatomische Grundlage, die bis ins 15. Jahrhundert von hoher Bedeutung war.<sup>2</sup> Erste Aufzeichnungen über leberchirurgische Eingriffe gehen in das 17. und 18. Jahrhundert

zurück. Der Wundarzt Wilhelm Fabry von Hilden (1560-1634) habe damals die erste erfolgreiche Leberresektion nach einem Lebertrauma vorgenommen. Die erste gesicherte und planmäßig durchgeführte chirurgische Leberresektion erfolgte 1886 durch Karl Johann August Langenbuch (1846 - 1901). Bei der Resektion handelte es sich um eine operative Entfernung des so genannten linksseitigen Schnürlappens. Das Resektat wog 370 g und die Abtrennung wurde mit Hilfe von Durchstichligaturen bewerkstelligt, die postoperative Nachblutung wurde mittels einer Umstechung unterbunden. Die erste Cholezystektomie wurde 1882 ebenfalls von Langenbuch ausgeführt.<sup>2,3</sup>



**Abbildung Nr.2**      **Karl Johann August Langenbuch**

Der Beginn der Leberchirurgie war mit zahlreichen Schwierigkeiten und einer hohen Mortalitätsrate verbunden. Insbesondere war die Gefahr der Verblutung der größte Risikofaktor. Von entscheidender Bedeutung war das 1908 von James Hogarth Pringle beschriebene Manöver zur Blutstillung.<sup>4</sup> Dabei wird durch Okklusion des Ligamentum hepatoduodenale die Blutzufuhr zur Leber unterbunden und somit eine unerwünschte Blutung der Leber während des Eingriffs verringert.<sup>4</sup>

Die Leberchirurgie war stets an den Fortschritt über die Kenntnis der Leberanatomie gebunden. Ein weiterer Meilenstein war die durch Claude Couinaud 1954 vorgestellte Lappen- und Segmentaufteilung der Leber. Diese basiert auf der funktionellen Unterteilung der Leber bei der die einzelnen Segmentgrenzen durch die entsprechende

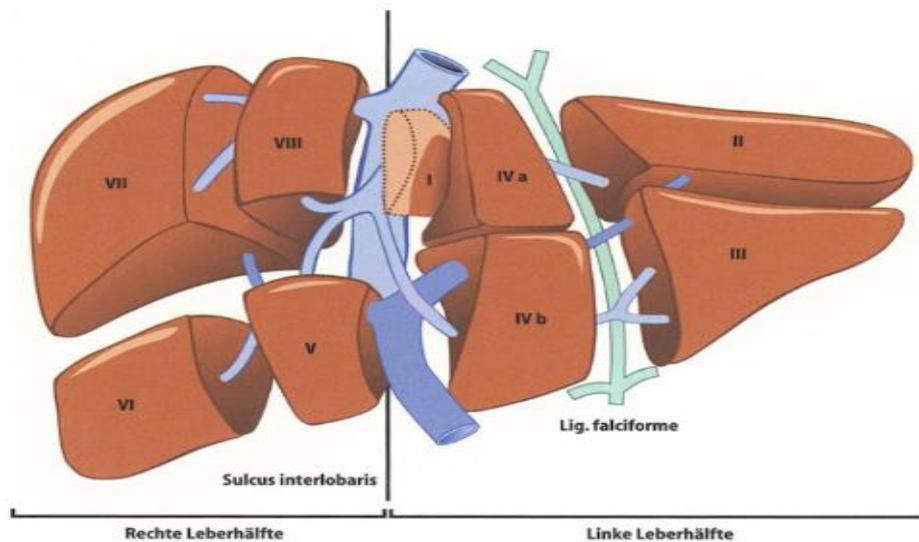
Blutversorgung und die dazugehörigen intrahepatischen Gallengänge definiert werden.<sup>2,3</sup>

Verbesserungen der operativen Techniken, Kenntnisse zur Leberischämie sowie eine Optimierung der Narkose und der Intensivmedizin führten zu einer Senkung der peri- und postoperativen Mortalität. Die erste Lebertransplantation erfolgte 1963 durch den US-Chirurgen Thomas E. Starzl in Denver. In Deutschland wurde die erste Lebertransplantation am 19. Juni 1969 durch den Chirurgen Alfred Gütgemann am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt.<sup>2,3</sup> Ende der 80er Jahre kam es zu einem Aufschwung der Leberchirurgie in Deutschland. Im Jahr 2015 sind es bundesweit 23 Zentren, die sich mit der Leberchirurgie einschließlich der Lebetransplantation befassen.<sup>5</sup>

Dieses war nur eine grobe Zusammenfassung der historischen Entwicklung der Leberchirurgie, welche geprägt ist durch ein langjähriges Zusammentragen vielseitiger Erkenntnisse und Erfahrungen bis zu einem sicheren und erfolgreichen, chirurgischem Eingriff in der heutigen Zeit.

## 2.2 Anatomie der Leber

Das Wissen über die Anatomie der Leber ist entscheidend für alle leberchirurgischen Interventionen. Man unterscheidet dabei zwischen der morphologischen und funktionellen Anatomie der Leber. Morphologisch besteht die Leber aus einem großen rechten und einem kleinen linken Leberlappen, die durch das Ligamentum falciforme hepatis und das Ligamentum teres hepatis geteilt werden.<sup>2</sup> Diese Einteilung entspricht aber nicht der funktionellen Anatomie der Leber. Die funktionelle Lappengrenze wird durch die beiden Hauptäste der V. portae, A. hepatica und die Gallengänge definiert. Diese Aufteilung gliedert die Leber in zwei funktionell unabhängige Hälften und mehrere Segmente. Die Leberlappengrenze liegt dabei weiter rechts und entspricht einer Linie zwischen der Gallenblase und der V. cava inferior (Kava-Gallenblasenlinie).<sup>2,6</sup> Für Leberteileresektionen ist die Unterteilung der Leber in Segmente entscheidend. In der Praxis hat sich die Segmenteinteilung nach Couinaud durchgesetzt. Die Leber wird dabei in acht Segmente eingeteilt (I-VIII) und richtet sich nach der Pfortaderversorgung sowie nach den venösen Abflussgebieten der einzelnen Segmente. Die Lebersegmente sind voneinander unabhängige, funktionelle Untereinheiten und besitzen jeweils für sich eine arterielle und portalvenöse Blutversorgung sowie drainierende venösen Gefäße und Gallengänge.<sup>6,7</sup>



**Abbildung Nr. 3 Einteilung der Lebersegmente (I-VIII) nach Couinaud [Abb. entnommen aus Siewert 2001]**

Zu der linken Leberhälfte gehören die Segmente I-IV und zu der rechten Hälfte die Segmente V-VIII. Der Lobus caudatus bildet das Segment I und hat einen besonderen Status, da er arterielle und portalvenöse Zuflüsse aus beiden Segmenten erhält und sein venöser Abfluss in die Vena cava mündet. Das Segment IV kann weiter in den apikalen Teil IVa und kaudalen Teil IVb unterteilt werden.<sup>6,7,8</sup>

Scheele stellte im Jahr 2001 eine Modifikation der Couinaudschen Segmentaufteilung vor, die die möglichen funktionellen Resektionsebenen und die entsprechenden chirurgischen Eingriffe noch genauer definiert. Sie gliedert die Leber in die linke und rechte Leberhälfte und zudem in fünf Sektoren, die jeweils aus zwei benachbarten Segmenten bestehen. Das Segment I wird dabei keiner Leberhälfte zugeteilt, sondern als ein eigener Sektor bestehend aus zwei Untersegmenten betrachtet (I<sub>r</sub> und I<sub>l</sub>). Der Verlauf der linken Leberpfortader (violett) gleicht nicht dem Verlauf der linken Leberarterie (rot) und den Gallengängen. Zwischen den Sektoren Iva/b und II und III verläuft die Vena umbilicalis (\*).<sup>7</sup>

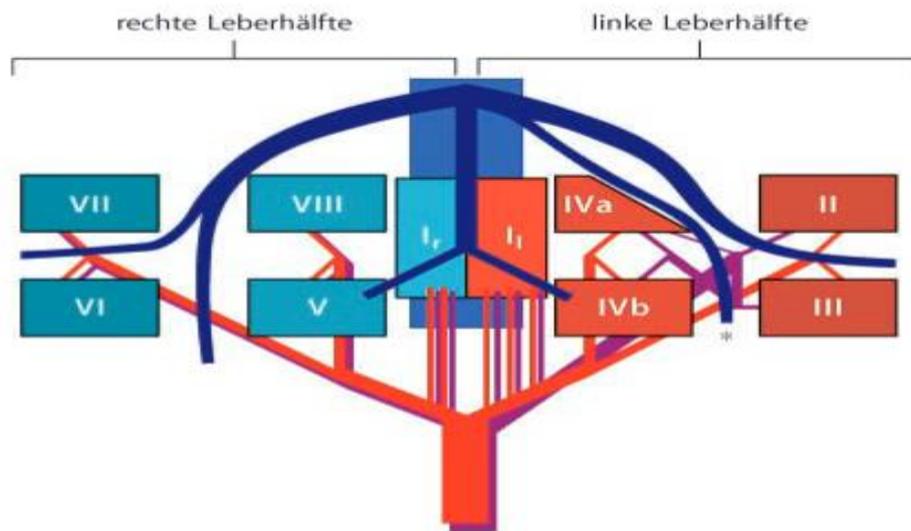


Abbildung Nr.4 Segmentaufteilung der Leber [Abb. entnommen aus Scheele 2001] <sup>7</sup>

Die Leber besitzt zwei Lymphabflusswege. Der größte Teil der Lymphe gelangt im tiefen System zu den Lymphknoten im Bereich der Leberpforte (Nll. hepatici). Der zweite Abflussweg drainiert hauptsächlich den oberflächlichen Bereich der Facies diaphragmatica und Area nuda und führt durch das Zwerchfell in die Nll. phrenici superiores und über mediastinale Lymphknoten in den rechten Venenwinkel.<sup>8</sup> Zusätzlich muss eine variable Anatomie der Leber bei jeder Operation mitberücksichtigt werden und gegebenenfalls präparatorisch erarbeitet werden. Denn die Segmentaufteilung nach Couinaud ist ein Idealverteilungstyp und es gibt zahlreiche Variationen portalvenöser Aufzweigungen mit teilweise erheblicher Abweichung der einzelnen Segmente.<sup>9</sup> Auch die arterielle Versorgung der Leber unterliegt vielen Variationen, so entspringt die rechte Leberarterie häufig aus der Arteria mesenterica superior oder die linke Leberarterie aus der A. gastrica sinistra. Fischer et al. haben in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2002, Couinauds portalvenöser Segmentaufteilung mit einer Computertomographie (CT) gestützten Segmentaufteilung bei Patienten mit einer Leberläsion verglichen.<sup>9</sup> Dabei wurde gezeigt, dass Couinauds Aufteilung eine gute Annäherung an die tatsächliche funktionelle Anatomie ist, dennoch zeigen das Volumen, die Position und die Form der Segmente und deren Segmentgrenzen eine signifikante Variabilität.<sup>9</sup>

Einen erheblichen Vorteil brachte die Einführung der intraoperativen Sonographie Ende der 80er Jahre. Auf diese Weise kann der Chirurg intraoperativ den Gefäßverlauf

darstellen und die Grenzspalten genau lokalisieren. Auch können intraoperativ Tumoren dargestellt werden und somit ein sicherer Resektionsabstand bestimmt werden.

## 2.3 Leberteileresektion

### 2.3.1 Einleitung

Die Leberchirurgie hat sich von einem anfangs riskanten und stark eingeschränkten Teilgebiet der Viszeralchirurgie zu einem etablierten und standardisierten Bereich der klinischen Chirurgie entwickelt. Dazu beigetragen haben zahlreiche wissenschaftliche Erkenntnisse vergangener Jahrzehnte sowie die Entwicklung der leberchirurgischen Expertise und die Verbesserung der operationsbegleitenden Behandlungsverfahren. Die Leberteileresektion ist heutzutage Therapie der ersten Wahl bei malignen Raumforderungen der Leber sowie bei großen benignen Lebertumoren, wie zum Beispiel bei Zysten oder vaskulären Malformationen. Insbesondere bei den primär malignen Lebertumoren (PMLT) stellt die Leberteileresektion eine entscheidende kurative Therapieoption dar. Weitere Indikationen sind Lebermetastasen oder ausgedehnte Leberverletzungen, die sich über eine Blutstillung nicht beherrschen lassen.<sup>3,7</sup>

Die Leberteileresektion bei Kindern und Jugendlichen gehört zu den anspruchsvollsten Operationen der Abdominalchirurgie und ist eine besondere Herausforderung an den Operateur und das gesamte Operationsteam. So teilten Dindo et al. bei ihren Klassifikationen chirurgischer Komplikationen, Eingriffe an der Leber den aufwendigsten und kompliziertesten Operationen der Bauchchirurgie zu.<sup>10</sup> Die Leberteileresektion bei pädiatrischen Patienten wird deutschlandweit nur an ausgewählten Zentren durchgeführt. Dieses liegt zum einem an der Seltenheit der Erkrankungen und der damit verbundenen fehlenden Routine und zum anderem an der Komplexität dieses chirurgischen Eingriffs insbesondere bei jungen Patienten.

### 2.3.2 Präoperative Phase

Vor dem Eingriff ist es zunächst notwendig das Ausmaß der bestehenden Läsion und den Anteil des vitalen Lebervolumens zu bestimmen.<sup>3</sup> Dazu eignet sich insbesondere bei Kindern und Jugendlichen die Abdomensonographie, da es hierbei zu keiner Strahlenbelastung für die Patienten kommt. Um eine genauere Darstellung des Tumors und des Leberparenchyms zu erreichen, sollten eine abdominelle

Magnetresonanztomographie und gegebenenfalls eine Computertomographie oder in Einzelfällen auch andere bildgebenden Verfahren durchgeführt werden.

Die präoperative Einschätzung der Leberfunktion ist essentiell und gehört ebenfalls zur Therapieplanung und der präoperativen Vorbereitung. Dazu eignet sich insbesondere der leberspezifische LiMAx-Test (maximum liver function capacity), der auf der Verstoffwechslung von  $^{13}\text{C}$ -Methacetin durch das leberspezifische Cytochrom-P450-1A2-System beruht. Dieser Test kann mit einer hohen Spezifität und Wertigkeit die aktuelle Leberleistung bestimmen.<sup>11</sup> Weitere gängige Möglichkeiten für die Bestimmung der Leberfunktion sind die Klassifikation nach Child-Pugh sowie die Bestimmung der Leberenzyme und Gerinnungsparameter.

Die präoperative Bestimmung der Leberfunktion ist insbesondere deswegen wichtig, weil das verbleibende Lebergewebe wichtig für die Regeneration der Leber und somit wesentlich zu einem guten postoperativen Verlauf beiträgt. Zudem ermöglicht das Wissen über die aktuelle Leberleistung die Abschätzung des möglichen Resektionsausmaßes für den Chirurgen. Falls präoperativ ein zu geringes tumorfreies und vitales Lebervolumen vorhanden ist, besteht die Möglichkeit einer Hypertrophieinduktion der Restleber. So wurde in der prospektiv randomisierten Studie von Denecke et al. bei Patienten mit Klatskin-Tumoren, durch eine rechtseitige Pfortaderembolisation eine kompensatorische Hypertrophie der übrigen Leberabschnitte und eine Volumenzunahme der gesamten Leber erreicht.<sup>12</sup>

### 2.3.3 Allgemeiner Operationsablauf

Der Ablauf einer Leberteileresektion ist in mehrere aufeinander aufbauende Schritte gegliedert. Im Folgenden soll der allgemeine operative Ablauf dargestellt werden, wobei Variationen durchaus möglich und vom durchführenden Chirurgen abhängig sind.

Die Lagerung des Patienten erfolgt in leicht überstreckter Rückenlage. Die Bauchhöhle wird durch eine bogenförmige quer verlaufende Oberbauchlaparotomie eröffnet. Für eine elektive Segmentresektion ist gegebenenfalls auch ein rechtsseitiger Rippenbogenrandschnitt ausreichend. Als nächstes erfolgt die Exploration des Bauchraums. Hierbei soll insbesondere nach Metastasen innerhalb der Peritonealhöhle exploriert werden und falls notwendig Schnellschnittuntersuchungen durchgeführt werden. Danach erfolgt die sonographische Untersuchung des Leberparenchyms. Dabei sollte der Lebertumor und die Lagebeziehung zu den umgebenden Gefäßen dargestellt werden. An dieser Stelle kann entschieden werden, welches

Resektionsverfahren anzuwenden ist. Auf die genaue Einteilung der einzelnen Leberresektionsverfahren wird im folgenden Kapitel genauer eingegangen. Im Anschluss an die Exploration erfolgt die Mobilisation der zu entfernenden Leberhälfte. Das Ausmaß der Mobilisation entspricht dabei dem Ausmaß der geplanten Resektion. Nach der Mobilisation erfolgt die Präparation und das Anschlingen der zum Segment zugehörigen Lebervene und die Darstellung der Mündung der Venen bis zur V. cava. Als nächstes wird der Leberhilus dargestellt, dieses wird auch als Hilusphase bezeichnet. In dieser Phase erfolgen die Präparation der Aufzweigung der Pfortader, des Gallenganges und der Leberarterie sowie die Lymphadenektomie entlang des Ligamentums hepatoduodenale.<sup>3,7,13</sup>

An dieser Stelle der Operation kann das Ligamentum hepatoduodenale für ein eventuelles Pringle-Manöver angezügelt werden. Hierbei sollte versucht werden den Ductus choledochus auszusparen um somit eine versehentliche Druckschädigung zu vermeiden. Das Pringle-Manöver trägt wesentlich zu Verringerung einer möglichen intraoperativen Blutung bei. Ein Abklemmen von 45 – 60 Minuten wird üblicherweise gut toleriert. Trotz dessen sollte dieses Manöver bei einer vorgeschädigten Leber und insbesondere bei bestehender Leberzirrhose zurückhaltend eingesetzt werden.<sup>3,7,13</sup>

Falls ein längeres Okklusionsverfahren notwendig ist, sollte eine ischämische Präkonditionierung oder eine intermittierende Hilusokklusion erfolgen. Clavien et al. haben im Jahr 2000 ihre Methode zur ischämischen Präkonditionierung vorgestellt, bei der, vor dem eigentlichem Pringle-Manöver eine 10 minütige portale und arterielle Okklusion, gefolgt von 10 minütiger Reperfusion erfolgt.<sup>14</sup> Auf diese Weise kann die Ischämietoleranz der Leber wesentlich erhöht werden.<sup>14</sup>

Jetzt kann eine mögliche Cholezystektomie nach vorheriger Unterbindung und Durchtrennung des Ductus cysticus sowie der Arteria cystica erfolgen. Während der meisten Leberresektionen ist es sinnvoll die Gallenblase mitzuentfernen, da es bei einer späteren Cholezystektomie im voroperierten Bereich durch Verwachsungen zu Komplikationen kommen kann. Als nächstes erfolgt die Darstellung, Unterbindung und Durchtrennung der jeweiligen Pfortader und Leberarterie. Nach Demarkierung der betroffenen Segmente erfolgt die Leberresektion und Dissektion des Leberparenchyms. Nach erfolgter Blutstillung in Bereich der Resektionsfläche, kann eine fakultative biliodigestive Anastomose durchgeführt werden. Zum Abschluss wird die Restleber ggf. refixiert, der Situs gespült und nach Einlegen einer Drainage das Abdomen schichtweise verschlossen.<sup>13</sup>

#### 2.3.4 Einteilung der Resektionsverfahren

Grundsätzlich wird zwischen dem anatomischen und nichtanatomischen oder atypischen Resektionsverfahren unterschieden. Die nichtanatomische Resektion unterteilt man in die Keilresektion und die so genannte Wedge-Resektion. Bei der Keilresektion werden vor allem die randständig sitzenden Tumoren entfernt. Die Wedge-Resektion ist eine muldenförmige Ausschälung kleiner oberflächlicher Raumforderung.<sup>13</sup>

Der Vorteil nichtanatomischer Resektionsverfahren ist ein geringerer Parenchymverlust. Somit ist dieses Verfahren insbesondere bei einer vorgeschädigten Leber oder einer Leberzirrhose zu empfehlen. Es wird jedoch keine Rücksicht auf den Segmentaufbau der Leber genommen, was sich nachteilig auf die Restleberfunktion auswirkt und das Risiko für infektiöse Komplikationen erhöht. Zudem ist das Risiko der Verletzung von Gallengängen und Gefäßen bei nichtanatomischen Resektionen erhöht. Aus diesen Gründen beschränkt man üblicherweise atypische Resektionen insbesondere auf randständige und oberflächliche Tumoren.<sup>3,6,7,13</sup>

Die anatomische Resektion wird in den meisten Zentren bevorzugt, da auf diese Weise zum einen eine Devitalisierung des verbleibenden Lebergewebes vermieden wird und zudem die arterielle und portalvenöse Versorgung der Restleber sowie die biliäre Drainage des Restleberparenchyms erhalten bleiben. Zum anderen geht man davon aus, dass eine intrahepatische Verschleppung von Tumorzellen infiltrativ und embolisch im betroffenen Segment, Sektor und gegebenenfalls im gleichseitigen Leberlappen erfolgt.<sup>7,13</sup>

An dieser Stelle sei auf die Veröffentlichung von Tanaka et al. aus dem Jahr 2008 verwiesen, die das Outcome anatomischer und nichtanatomischer Resektionsverfahren bei Patienten mit einem solitären HCC verglichen hat.<sup>15</sup> Dabei wurde sowohl bei der Gesamtüberlebensrate, als auch bei der Rezidivrate kein signifikanter Unterschied festgestellt. Auch neue Studien wie die von Kim et al. aus dem Jahr 2016 zeigen, dass das Outcome bezüglich des Langzeitüberlebens von nichtanatomischen Resektionsverfahren bei einem solitären HCC (<5 cm) im Bereich des rechts posterioren Sektors, mit dem Outcome anatomischer Resektionsverfahren vergleichbar ist.<sup>16</sup> Somit bleibt die Frage welches Resektionsverfahren zu wählen ist Gegenstand weiterer Studien und muss individuell abgewogen werden.

Die anatomischen Leberteileresektionen stellen die vollständige Entfernung funktioneller autonomer Parenchymbezirke dar. Die Resektionsverfahren werden anhand der

Lebersegmente, Sektoren und Leberlappen benannt, die entfernt werden. Man findet in der Literatur unterschiedliche Angaben zur Nomenklatur der jeweiligen Resektionsverfahren. Im Folgenden wird die gängigste Klassifikation vorgestellt. Sie orientiert sich an der o.g. Scheele-Klassifikation indem man zwischen segmentorientierten und sektororientierten Resektionen unterscheidet.<sup>7</sup>

Die links laterale Sektorektomie ist die Resektion der Segmente II und III. Sie gehört zu den verhältnismäßig einfachen Resektionen was unter anderem an der klaren anatomisch sichtbaren Grenze entlang der Umbilikalfissur liegt. Bei der links medialen Sektorektomie werden die Segmente IV a und IV b entfernt. Die Resektion der Segmente II-IV wird als Hemihepatektomie links bezeichnet. Falls man die Resektion um die Segmente V und VIII und somit um einen Sektor erweitert, spricht man von einer erweiterten Hemihepatektomie links. Diese erfordert eine ausgesprochene Aufmerksamkeit und ein hohes chirurgisches Können, da die links laterale Sektorgrenze zwischen den Segmenten VI/VII und V/VIII sehr schwierig zu präparieren ist. Die Entfernung der Segmente VI und VII wird als rechts posteriore und die Resektion der Segmente V und VIII als rechts anteriore Sektorektomie bezeichnet. Die Hemihepatektomie rechts besteht aus der Entfernung der Segmente V-VIII. Erweitert man diese um die Segmente IV a/b spricht man von einer erweiterten Hemihepatektomie rechts. Als Lebermitterresektion (Mesohepatektomie) wird die Resektion der zentralen Segmente IVa/b,V,VIII ( $\pm$  I) bezeichnet und stellt eine Alternative zur erweiterten Hemihepatektomie dar. Die Resektion des Segments I wird jeweils zusätzlich vermerkt. Sie ist durch die schlechte Zugänglichkeit und Nähe zur V. cava technisch besonders anspruchsvoll und aufwändig.<sup>6,7,13</sup>

Es ist prinzipiell möglich, jedes Segment einzeln oder zusammen mit den benachbarten Segmenten zu reseziieren. Man spricht dann von einer Segment-, Bisegment oder Trisegmentektomie mit der dazugehörigen Segmentziffer. Bei sorgfältiger Beachtung der anatomischen Gegebenheiten der jeweiligen Segmente besteht keine vitale Beeinträchtigung für die benachbarten Segmente.<sup>6,13</sup> Eine Übersicht der jeweiligen Resektionsverfahren mit den dazugehörigen Segmenten ist der Tabelle Nr. 1 zu entnehmen.

Tabelle Nr.1

Nomenklatur der Resektionsverfahren<sup>6,13</sup>

Nichtanatomische Resektionsverfahren	
Entfernte Segmente	Nomenklatur
Variabel	Wedge-Resektion Keilresektion
Anatomische Resektionsverfahren - Sektororientierte Resektionen -	
II – III	links laterale Sektorektomie
IVa / b	links mediale Sektorektomie
II – IV ( ± I )	Hemihepatektomie links
II – V + VIII ( ± I )	Erweiterte Hemihepatektomie links
VI – VII	rechts posteriore Sektorektomie
V + VIII	rechts anteriore Sektorektomie
V – VIII ( ± I )	Hemihepatektomie rechts
IV – VIII ( ± I )	Erweiterte Hemihepatektomie rechts
IVa/b, V, VIII ( ± I )	Lebermittenresektion (Mesohepatektomie)
- Segmentorientierte Resektionen -	
variabel I, II, III, IVa/b, V, VI, VII, VIII	Mono-, Bi- und Polysegmentektomie

Laparoskopische Leberresektionen werden seit Anfang der 90er Jahre an spezialisierten Zentren durchgeführt. Aktuelle Studien, wie die von Martin et al. zeigen keinen wesentlichen Unterschied im Outcome und Rezidivrate beim Vergleich der beiden Operationsmethoden bei Patienten mit einem HCC.<sup>17</sup> Cho et al. haben in ihrer retrospektiven Studie im Zeitraum zwischen Oktober 2007 und Dezember 2013 das Outcome laparoskopischer Hemihepatektomie links (LLH) mit der offenen Hemihepatektomie links bei Patienten mit benignen und malignen Lebertumoren verglichen. Dabei wurde die LLH als eine sichere und praktikable Methode für ausgewählte Patienten beschrieben. Insbesondere die stationäre Verweildauer und das Risiko schwerer Komplikationen ist bei der LLH geringer.<sup>18</sup> Es muss aber stets eine gewisse Limitation der laparoskopischen Leberchirurgie gegenüber der offenen Chirurgie beachtet werden. Insbesondere ist das Fehlen elementarer Maßnahmen während der Operation, wie der Palpation, der Mobilisation sowie bestimmter Arten der Gefäßunterbindung zu erwähnen. Laparoskopische Resektionen werden deswegen größtenteils bei benignen, oberflächlich gelegenen Lebertumoren angewandt.

## 2.4 Regenerationsfähigkeit der Leber

Die Leber besitzt als ein parenchymatöses Organ eine hervorragende Regenerationsfähigkeit.<sup>19</sup> Die Leberzellen sind bei Schädigung in der Lage aus dem Ruhezustand (G<sub>0</sub>-Phase) in die G<sub>1</sub>-Phase zu gelangen und so eine kompensatorische Hyperplasie des Lebergewebes zu bewirken. Zudem ist an der Regeneration der Leber eine stammzell-induzierte Regeneration mit Hilfe sog. Leberprogenitorzellen (LPC) beteiligt.<sup>19,20</sup> Insbesondere bei einer vorgeschädigten Leber, wie beispielsweise bei der Leberzirrhose, spielt die Aktivierung der LPCs eine entscheidende Rolle für die Leberregeneration.<sup>19,20</sup> Der Mechanismus der Leberregeneration ist Gegenstand intensiver Forschung und im Detail sehr komplex.

Bei Kindern kann eine Resektion von bis zu 85% durchgeführt werden.<sup>21</sup> Wichtig ist, dass das verbleibende Leberparenchym eine ausreichende Leberfunktion besitzt und nicht vorgeschädigt ist.<sup>21</sup>

Die Regeneration der Leber nach Leberteilresektionen bei Patienten mit primär und sekundär malignen Raumforderungen der Leber wurde bereits 1986 in der Studie von Nagasue et al. beschrieben.<sup>22</sup> So war nach 3–6 Monaten postoperativ in der radiologischen Bildgebung eine vollständige Rekonstitution des Lebergewebes nachweisbar.<sup>22</sup> Neuere Studien wie die von Lock et al. aus dem Jahr 2009 zeigen mit Hilfe des LiMax-Tests, dass bei Patienten nach einer erweiterten Hemihepatektomie bereits nach 10 Tagen  $77.2 \pm 33.5\%$  der ursprünglichen Leberleistung wiederhergestellt ist. Nach insgesamt 12 Wochen war eine vollständige Wiederherstellung der Leberfunktion nachweisbar, wobei das gemessene Lebervolumen  $73.2 \pm 14.8 \%$  des Ausgangswerts erreicht hat.<sup>23</sup>

## 2.5 Komplikationen der Leberchirurgie

Trotz zahlreicher Weiterentwicklungen in den Operationstechniken sowie einer besseren Kenntnis über die funktionelle Anatomie der Leber, gehen insbesondere komplexe Leberresektionen mit einer nicht zu unterschätzenden Komplikationsrate einher. Neben den allgemeinen Operationsrisiken wie Nachblutungen, Thrombose und Wundinfektion, gehören zu den häufigsten, speziellen Komplikationen bei leberchirurgischen Eingriffen die Gallenleckage, die Ausbildung eines Pleuraergusses, die perihepatischen Abszesse und die postoperative Leberinsuffizienz.<sup>24</sup>

Die retrospektive Studie von Zimmitti et al. untersuchte zwischen 1997 bis 2011 bei 2628 Leberteilresektionen die Häufigkeit postoperativer leberspezifischer

Komplikationen.<sup>24</sup> Die Studie wurde in zwei zeitliche Perioden, vor und nach 2006 unterteilt. Dabei wurde gezeigt, dass die Inzidenz für postoperative Blutungen (0,9% vs. 0,3 %;  $p=0,045$ ) und perihepatische Abszesse (3,7% vs. 2,1%;  $p=0,02$ ) abnahm. Im Gegensatz dazu stellt die Gallenleckage weiterhin die Hauptkomplikation dar, deren Rate als einzige angestiegen ist (3,7 vs 5,9 %;  $p=0,011$ ). Die operationsbedingte Letalität liegt bei Leberresektionen unter 5%.<sup>24</sup>

In der Publikation von Becker et al. aus dem Jahr 2015 wurden die postoperativen Komplikationen der multizentrischen Studie HB99 ausgewertet.<sup>25</sup> Bei einem Gesamtkollektiv von 126 Hepatoblastom-Patienten wurden bei 26 Patienten (21%) postoperative Komplikationen beobachtet und 20 (77%) der betroffenen Patienten mussten nachoperiert werden. Dabei war die Gallenleckage in 9 Fällen die häufigste Komplikation, gefolgt von einer Cholestase ( $n=5$ ) sowie einer verminderter Leberperfusion ( $n=5$ ).<sup>25</sup>

## 2.6 Primäre Lebertumoren im Kindes – und Jugendalter

### 2.6.1 Einleitung

Die primären Lebertumoren im Kindes- und Jugendalter sind insgesamt selten und stellen lediglich 0,3% bis 1% aller pädiatrischen Tumoren dar.<sup>26,27</sup> Dabei liegt die Inzidenz in Mitteleuropa bei 1,6 Fällen auf 1 Mio. Kinder im Alter zwischen 0 und 14 Jahren.<sup>1</sup> Die Rarität der Erkrankung und das Fehlen einer internationalen und konsensuellen Klassifikation erschwert die Diagnostik.<sup>28</sup> Auch ist es durch die beschränkte Patientenanzahl schwierig kontrollierte therapeutische Versuche und große Studien durchzuführen. Diese Einschränkungen waren Thema der internationalen Fachtagung der Leberpathologie 2011 in Los Angeles. Das Ziel des Symposiums war die Etablierung einer Basis für ein einheitliches Klassifikationssystem für Lebertumoren bei Kindern.<sup>28</sup>

Insgesamt sind zwei Drittel aller Lebertumoren bei Kindern unter 5 Jahren maligne, wobei der größte Anteil bei Säuglingen und Kleinkindern auftritt.<sup>27,28</sup> Typischerweise manifestieren sie sich erst dann klinisch, wenn sie ein großes Ausmaß angenommen haben und als abdomineller Tumor äußerlich tastbar sind.<sup>27</sup> Häufig sind die Tumoren zu diesem Zeitpunkt bereits metastasiert oder nicht mehr resektabel.<sup>27</sup>

Zu den häufigsten primären, malignen Lebertumoren gehört das Hepatoblastom (HB), es tritt vor allem bei Neugeborenen und Säuglingen auf. Das zweithäufigste Malignom der Leber im Kindes - und Jugendalter ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC).<sup>27,28</sup> Zu

den häufigsten benignen Lebertumoren zählen das Hämangioendotheliom, das vor allem im Säuglingsalter auftritt, sowie die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) und Adenome, die am häufigsten bei Schulkindern und Jugendlichen vorzufinden sind.<sup>27,28,29</sup>

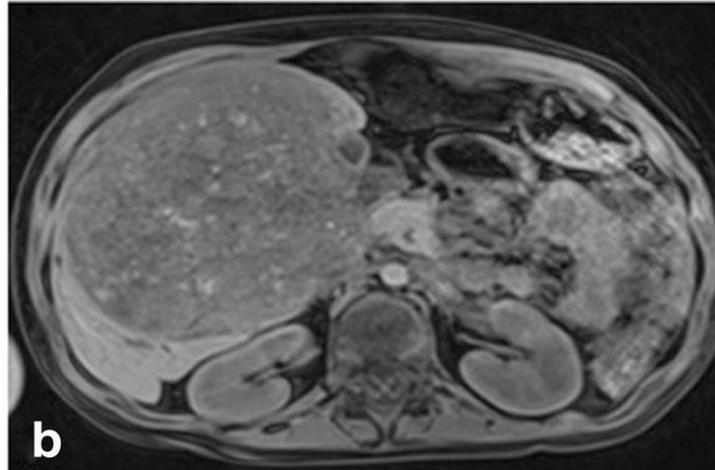
## 2.6.2 Hepatoblastom

Das Hepatoblastom (HB) gehört mit über 80% aller malignen Lebertumoren zu den häufigsten primären, malignen Lebertumoren im Kindes- und Jugendalter.<sup>1,27,30,31,33-35</sup>

Es handelt sich um einen embryonalen Misch tumor mit epithelialen und mesenchymalen Anteilen, der vermehrt im rechten Leberlappen auftritt.<sup>27,30,33</sup> Die epithelialen Anteile werden dabei u.a. in embryonale (wenig differenziert) und fetale Zellen (höher differenziert) eingeteilt.<sup>28</sup> Insgesamt ähneln die Zellen des HB primitiven Leberparenchymzellen.<sup>28</sup> Der Tumor metastasiert vor allem pulmonal und selten in die benachbarten Lymphknoten, wobei Metastasen insbesondere im Falle eines fortgeschrittenen Krankheitsbilds aufzufinden sind.<sup>27,30,34,36</sup> Der Anteil männlicher Patienten ist mit einem Verhältnis von m:w= 1.6:1.1 erhöht und es wird ein vermehrtes Auftreten des HB bei Patienten im Alter zwischen 6 Monaten und 3 Jahren beobachtet.<sup>31</sup> In der Studie von Tulla et al. aus dem Jahr 2015, basierend auf den Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters, wurde eine signifikante Zunahme der Inzidenz des HB, mit einer jährlichen prozentualen Änderung von 4,6 % beobachtet.<sup>31</sup>

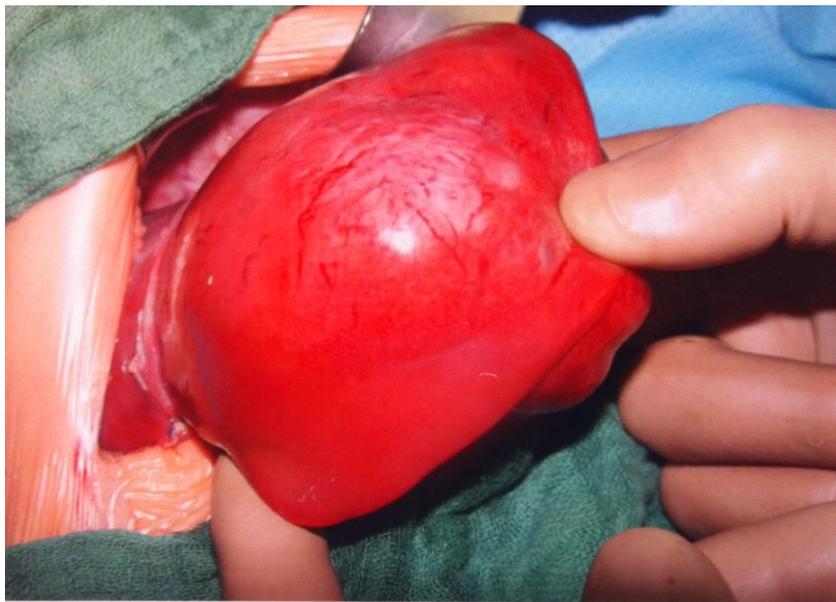
Als ursächlich für das vermehrte Auftreten des HB werden insbesondere die Frühgeburtlichkeit sowie ein erniedrigtes Geburtsgewicht in den Industrienationen in Betracht gezogen.<sup>30,31</sup> Ein gehäuftes Auftreten des HB bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von <1500 g wird auch in anderen Studien beschrieben.<sup>27,30</sup> Als weitere Ursache der Erkrankung beschreibt Finegold et al. das vermehrte Auftreten des HB bei genetischen Erkrankungen, wie dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom sowie der familiären adenomatösen Polyposis (FAP).<sup>27</sup> Man geht also von chromosomalen Veränderungen aus, die mit molekulargenetischen Alterationen, insbesondere eines veränderten entwicklungsassoziierten Signalwegs wie des WNT- („Wingless“-) Signalwegs einhergehen.<sup>32</sup>

Die Abbildung Nr.5 zeigt eine MRT-Aufnahme bei einem 4 jährigen Patienten mit einem fortgeschrittenen Hepatoblastom. Es handelt sich um eine T-1 gewichtete Sequenz.<sup>35</sup>

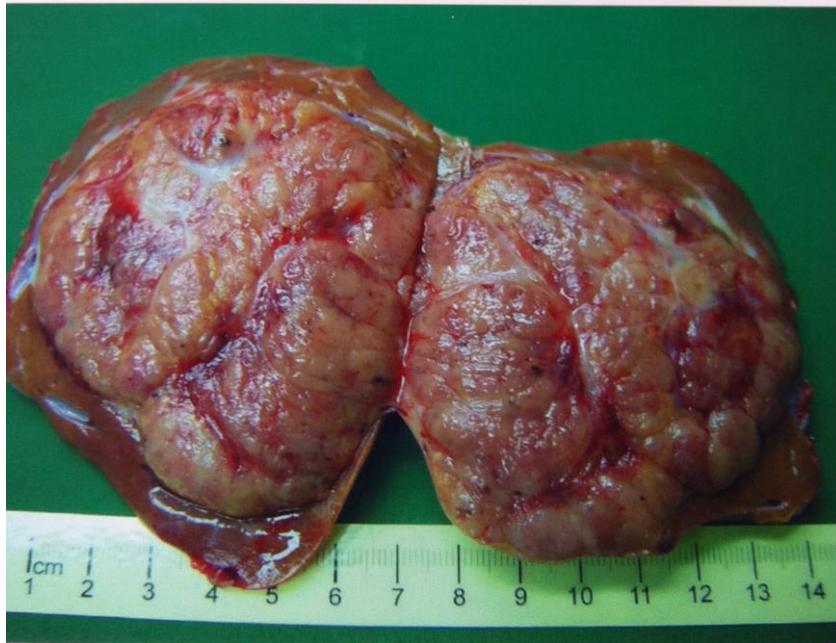


**Abbildung Nr.5** MRT eines Hepatoblastoms ( T1, transversal) <sup>35</sup>

Die Abbildungen Nr.6 und Nr.7 zeigen intraoperative Aufnahme eines Hepatoblastoms innerhalb der Lebersegmente II-III bei einer 9 Monate alten Patientin, während einer links lateralen Sektorektomie sowie das Resektat.



**Abbildung Nr. 6** Intraoperativer Situs eines Hepatoblastoms der Lebersegmente II-III



**Abbildung Nr. 7      Resektat des Hepatoblastoms**

Das Hepatoblastom wird häufig als Zufallsbefund diagnostiziert. Die Kinder stellen sich mit einem asymptomatischen abdominellen Tumor vor, der äußerlich palpabel ist.<sup>27,30,33,34</sup>

Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit sowie Blähungen, können ebenfalls erste Symptome sein.<sup>30,34,36</sup> Als bildgebende Diagnostik eignet sich eine abdominelle Sonographie mit Farbdoppler und MRT bzw. eine CT des Oberbauchs mit Kontrastmittel, sowie eine Röntgen-Aufnahmen des Thorax und CT des Thorax mit Kontrastmittel.<sup>27,30,33-35</sup> In Einzelfällen ist eine Leber-Szintigraphie, Leber-Angiographie und Positronen-Emissions-Tomographie(PET) nützlich.<sup>30,33</sup>

Die Laboruntersuchung stellt ein entscheidendes diagnostisches Mittel dar. Insbesondere der spezifische Tumormarker Alpha-1-Fetoprotein (AFP) ist bei 80-90% der Patienten erhöht.<sup>30,33,34</sup> Die Bestimmung des AFP dient sowohl als Screeningmethode als auch als Verlaufsparemeter zur Beurteilung des therapeutischen Erfolgs.<sup>27,33</sup> Laut Richtlinien des GPOH gilt bei Serum-AFP-Werten über 1000 ng/mL bei Kindern zwischen sechs Monaten und drei Jahren, sowie dem Vorliegen einer unklaren Raumforderung der Leber, die Diagnose eines HB als gesichert.<sup>30</sup> Der AFP-Wert spielt auch bei der Einteilung der Aggressivität des Tumors eine entscheidende Rolle, so sind insbesondere Hepatoblastome die über mehrere Lebersektoren hinausgehen, zusammen mit einem AFP Wert von <100ng/mL als ein high-risk Tumor einzuschätzen.<sup>29,30,36</sup> Die Therapie besteht aus einer kompletten Tumorresektion

gepaart mit einer neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie.<sup>27,30,33</sup> Dabei ist das endgültige Therapievorgehen abhängig von der präoperativen Stadieneinteilung sowie der Histopathologie.<sup>34,36</sup>

Weltweit beschäftigen sich vier kooperative Studiengruppen mit dieser malignen Lebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Dazu gehört die Internationale Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie SIOPEL.<sup>37</sup> SIOPEL ist ein Akronym und steht für **S**ociété **I**nternationale d'**O**ncologie **P**édiatrique – **E**pithelial **L**iver **T**umor **S**tudy **G**roup. Diese Arbeitsgemeinschaft wurde 1987 in Jerusalem gegründet und besteht aus wissenschaftlichen Mitarbeitern aus dem Bereich der Kinderchirurgie, Onkologie, Pathologie sowie der Radiologie und verfolgt das Ziel der Verbesserung der Diagnose und Therapie bei Hepatoblastomen und Leberzellkarzinomen in der Pädiatrie.<sup>37</sup> SIOPEL hat die bekannteste Stadieneinteilung der Erkrankung, das PRETEXT (pretreatment extent of disease), etabliert.<sup>37,38,39</sup> Dieses präoperative Eingruppierungssystem richtet sich dabei nach den Befunden der präoperativen Bildgebung und ist prognostisch hoch relevant.<sup>37</sup> Es teilt die Erkrankung in vier Stadien ein (PRETEXT I-IV), wobei das Ausmaß des Tumors innerhalb der Leber sowie eine Metastasierung mitberücksichtigt werden. Je mehr Sektoren von dem Tumor betroffen sind, desto höher ist das PRETEXT-Stadium.<sup>27,30,33-36</sup> So gehören Hepatoblastome die auf einen Lebersektor beschränkt sind zu PRETEXT I, bei PRETEXT II sind zwei Sektoren betroffen, bei PRETEXT III sind es drei und bei PRETEXT IV alle vier Sektoren. Die PRETEXT Einteilung wird noch durch weitere Kriterien wie beispielsweise eine mögliche Portalveneninvasion (P) oder Lymphknotenmetastasierung (N) ergänzt.<sup>27,30,33,34,36</sup>

Um die Therapiestratifizierung zu optimieren werden nach aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) die HB-Patienten in drei Gruppen eingeteilt.<sup>30</sup> HB-Patienten im PRETEXT Stadium I bis III sowie einem nicht metastasierten Tumor, gehören zu der Standardrisikogruppe (SR-HB). Zu der Hochrisikogruppe (HR-HB) gehören Patienten im PRETEXT IV-Stadium, multifokale Tumore mit Invasion extrahepatischer Strukturen sowie Hepatoblastome mit Gefäßeinbruch. Und zu den very-high-risk HB (VHR-HB) gehören Hepatoblastome im PRETEXT I-IV mit Fernmetastasen und/oder einem AFP-Wert  $<100\text{ng/mL}$ .<sup>26,30,36</sup>

Zu den weiteren Arbeitsgruppen, die sich mit dem Hepatoblastom beschäftigen, gehört die Children's Oncology Group (COG), unterstützt durch das US-amerikanische Krebsforschungszentrum Nationales Krebsinstitut (NCI) sowie deren Legacy-Gruppen

die Children's Cancer Group (CCG) und die Pediatric Oncology Group (POG).<sup>39</sup> In Deutschland ist die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) die entscheidende Studiengruppe und in Japan die Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors (JPLT).<sup>26,39</sup>

Die Überlebensrate der Patienten ist Abhängig vom Ausmaß der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Patienten mit einem standard-risk Tumor (PRETEXT I-III) die neben der Tumoresektion eine cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten über 90%. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit einem high-risk HB liegt zwischen 70-80% und bei einem VHR-HB zwischen 50% - 65%.<sup>30,36,41-43</sup>

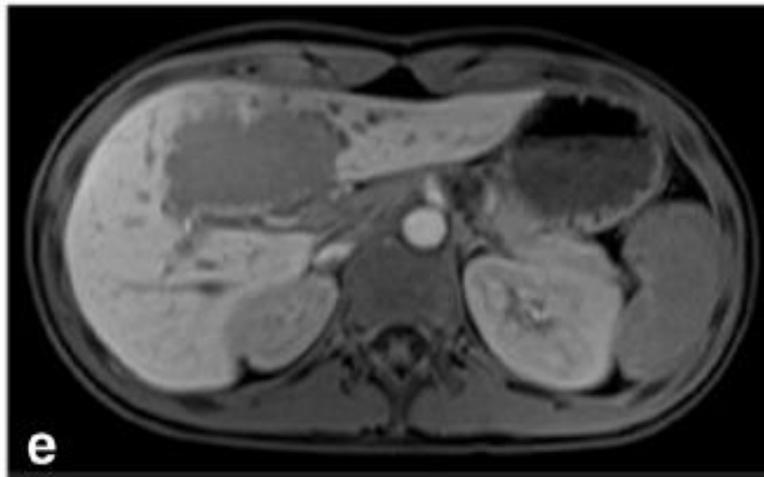
### 2.6.3 Hepatozelluläres Karzinom

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit einer Inzidenz 0,3 – 0,45 auf 1 Mio. Kinder pro Jahr, das zweithäufigste Malignom der Leber im Kindes - und Jugendalter.<sup>1,27,33,44</sup> Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 13 Jahren und es tritt vorwiegend bei männlichen Patienten auf.<sup>45</sup> Dabei unterscheidet man zwischen „de novo“ Lebertumoren sowie Lebertumoren bei fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung.<sup>1,36</sup> Das HCC im Kindes- und Jugendalter ist dabei viel häufiger ohne vorangegangene Lebererkrankung aufzufinden.<sup>1,36</sup>

Es metastasiert häufig in die regionären Lymphknoten.<sup>27,36</sup> Anders als im Erwachsenenalter, ist die Ätiologie Hepatozellulärer Karzinome bei Kindern und Jugendlichen nicht eindeutig festzustellen. Chronische Lebererkrankungen wie die Glykogenspeicherkrankheit Typ III, Wilson-Krankheit oder Gallengangsatresie, Tyrosinämie Typ I oder eine Leberzirrhose sind nur in seltenen Fällen mit einem HCC assoziiert. Es ist aber ein gehäuftes Auftreten mit einer Hepatitis B oder C Infektion zu beobachten. Insbesondere in Asien stellen die konatalen viralen Hepatitiden eine häufige Ursache für das HCC im Kindesalter dar.<sup>1,36</sup> Zudem findet man häufig eine Mutation des p53-Supressorgens.<sup>46</sup>

Es handelt sich um einen stark vaskularisierten Lebertumor und in der Histopathologie findet man ähnlich wie im Erwachsenenalter große pleomorphe Tumorzellen mit atypischen Nuclei.<sup>1,27</sup> Eine häufige Variante ist der fibrolamelläre Subtyp (FL-HCC), welcher etwa 10-25% der Hepatozellulären Karzinome ausmacht und vermehrt im linken Leberlappen vorzufinden ist.<sup>36,47</sup>

Abbildung Nr.8 zeigt eine Kontrastmittel MRT-Aufnahme bei einem 15 jährigem Patienten mit einem fibrolamellären Subtyps des HCC. Es handelt sich um eine T-1 gewichtete Sequenz während der spät arteriellen Phase.<sup>35</sup>



**Abbildung Nr.8** MRT eines fibrolamellären HCC (transversal,T1)<sup>35</sup>

Das klinische Bild eines HCC kann wie bei anderen Lebertumoren eine große, schmerzlose und tastbare Raumforderung im Bereich des rechten Abdomens sein.<sup>33,34</sup> Bei fortgeschrittenem Krankheitsbild kann es zur Abgeschlagenheit, Inappetenz oder Tumorkachexie kommen.<sup>36</sup> Labordiagnostisch kann in 55-65% der Fälle ein erhöhtes Alpha-1-Fetoprotein festgestellt werden.<sup>36</sup> Bei der bildgebenden Diagnostik steht die Sonographie der Leber an erster Stelle.<sup>35</sup> Anschließend sollte eine MRT bzw. CT des Oberbauchs mit Kontrastmittel durchgeführt werden.<sup>36</sup> Um Metastasen auszuschließen, sollte eine CT-Thorax Aufnahme erfolgen. Die Stadieneinteilung erfolgt wie bei dem Hepatoblastom nach dem Eingruppierungssystem PRETEXT.<sup>36,40</sup>

Als therapeutisches Verfahren der Wahl stehen eine vollständige chirurgische Resektion des Tumors sowie eine chemotherapeutische Behandlung im Vordergrund.<sup>1,27,34,36</sup> Insgesamt ist das Ansprechen auf eine Chemotherapie deutlich schlechter als bei dem Hepatoblastom.<sup>1,34,36,45</sup> Man vermutet als Grund dafür, die Ausbildung von „Drug-resistance“- Proteinen.<sup>49</sup> Das Ansprechen des HCC auf cisplatin- und doxorubicin basierte Chemotherapie (PLADO) wird in aktuellen Studien mit 50 % angegeben.<sup>1</sup> Eine chirurgische Resektion des Karzinoms ist also entscheidend für eine erfolgreiche Therapie und steht im Mittelpunkt der Behandlung.<sup>1,36</sup>

Die Prognose ist insgesamt ungünstig und die Überlebensrate geringer im Vergleich zu den HB Patienten.<sup>36</sup> Sie ist insbesondere von einer kompletten chirurgischen Resektion

des Tumors abhängig.<sup>1,36</sup> So liegt das 3 Jahres Gesamtüberleben nach kompletter Resektion sowie neoadjuvanter Chemotherapie zwischen 72% und 89%.<sup>1</sup> Die 3 – Jahres-Überlebensrate liegt bei Patienten mit einem nicht resektablen oder metastasierten HCC bei 12% bis 20%.<sup>1</sup>

#### 2.6.4 Andere Malignome der Leber

Weitere maligne Lebererkrankungen bei Kindern und Jugendlichen sind die Weichteiltumoren. Am häufigsten handelt es sich dabei um das undifferenzierte, embryonale Sarkom der Leber (UESL), welches zu der Gruppe der embryonalen, mesenchymalen Malignome gehört und vermehrt im rechten Leberlappen auftritt.<sup>33,36,50</sup> Es ist vor allem bei Kindern zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr vorzufinden.<sup>27,33,36</sup> Maligne Transformationen aus einem mesenchymalen Hamartom wurden vereinzelt beobachtet.<sup>36,50</sup> Als bildgebende Diagnostik eignet sich eine Sonographie, MRT bzw. CT des Oberbauchs mit Kontrastmittel.<sup>35,36</sup> Das UESL wächst lokal aggressiv und metastasiert hauptsächlich pulmonal und in die Lymphknoten.<sup>36,50</sup> Eine mögliche Therapie beinhaltet ein chemotherapeutisches Vorgehen, die chirurgische Resektion sowie eine Lebertransplantation bei nicht metastasierten Tumoren.<sup>36</sup>

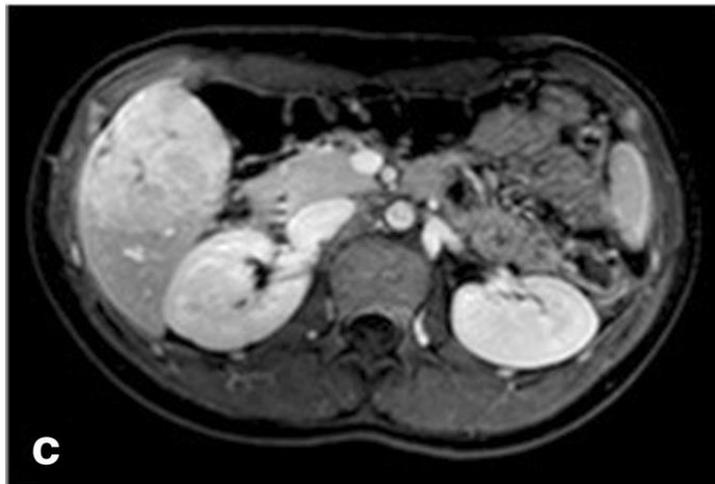
#### 2.6.5 Benigne Lebertumoren

Zu den häufigsten benignen Lebertumoren im Kindes- und Jugendalter zählen die vaskulären Tumoren. Dazu gehört das infantile Hämangioendotheliom, welches gehäuft in den ersten 6. Lebensmonaten diagnostiziert wird.<sup>33,51-53</sup> In den meisten Fällen liegt ein großer, solider Tumor mit einem hohen arteriovenösen Durchfluss vor.<sup>52</sup> Der AFP – Wert liegt normalerweise im Referenzbereich.<sup>52,54</sup> Im Falle einer eindeutigen Bildgebung, fehlender Tumormarker sowie einer fehlenden klinischen Beeinträchtigung, kann unter regelmäßiger sonographischer Kontrolle abwartend vorgegangen werden.<sup>40</sup> Trotz dessen ist eine mögliche maligne Transformation nicht ganz auszuschließen, da in einigen Fällen eine sarkomatöse Entartung beobachtet wurde.<sup>54</sup>

Der zweithäufigste benigne Lebertumor ist das mesenchymale Hamartom.<sup>50,52</sup> Es wird in 80% der Fälle in den ersten zwei Lebensjahren mit einem medianen Altersgipfel von 10 Monaten diagnostiziert.<sup>54</sup> Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um einen großen, soliden und sehr häufig zystischen Tumor, der hauptsächlich portalvenös durchblutet ist.<sup>52,54</sup> Aufgrund einer möglichen Transformation des mesenchymalen Hamartoms in ein undifferenziertes, embryonales Sarkom der Leber, sollte neben einer

engmaschigen Verlaufskontrolle eine komplette Resektion des Tumors in Betracht gezogen werden.<sup>52-54</sup>

Die fokale noduläre Hyperplasie tritt vorzugsweise bei Mädchen im Alter zwischen 7 und 8 Jahren auf.<sup>51,54</sup> In der Makroskopie sind häufig ein oder mehrere glatt begrenzte Knoten mit einer homogenen Struktur abgrenzbar. Sonographisch findet man eine gut abgrenzbare hypoechogene Läsion mit einer zentraler Narbe.<sup>55</sup> Der AFP-Wert ist dabei typischerweise nicht erhöht.<sup>52,54</sup> Das histologische Bild ist eine konzentrische und noduläre Struktur mit einem fibrösen Zentrum sowie veränderten Gefäßen.<sup>51</sup> Typischerweise besteht bei der FNH keine Tendenz zur malignen Entartung.<sup>52,54</sup> Abbildung Nr.9 zeigt ein Kontrastmittel MRT bei einer 14 jährigen Patientin mit einer FNH. Es handelt sich um eine T-1 gewichtete Sequenz während der portalvenösen Phase.<sup>35</sup>



**Abbildung Nr.9** MRT einer FNH (transversal,T1)<sup>35</sup>

Ein weiterer häufiger benigner Lebertumor im Kindes- und Jugendalter ist das hepatozelluläre Adenom.<sup>54</sup> Es wird ein vermehrtes Auftreten bei weiblichen Patientinnen im Alter von über 10 Jahren beobachtet und es wird mit der Einnahme von oralen Kontrazeptiva in Verbindung gebracht.<sup>52,53,54</sup> Es ist größtenteils ein solitärer und klar begrenzter Lebertumor mit einem Durchmesser von 1-15 cm.<sup>52</sup> Hepatozelluläre Adenome sollten bei bestehender Gefahr einer Ruptur und Hämorrhagie, sowie einer möglichen Transformation in ein HCC, chirurgisch reseziert werden.<sup>51,52,54,56</sup> Als weitere therapeutische Möglichkeit ist in ausgewählten Fällen die Radiofrequenzablation sowie eine transarterielle Embolisation möglich.<sup>57,58</sup>

## 2.7 Ziele der Arbeit

Die Leberteilresektion stellt bei malignen und benignen Lebertumoren im Kindes - und Jugendalter das entscheidende kurative Mittel dar. Aufgrund der Seltenheit der Lebertumoren in dieser Altersgruppe stellt die chirurgische Intervention eine ganz besondere Herausforderung dar. Klinische Studien und wissenschaftliche Publikationen, die sich mit der Leberteilresektion in dieser Altersgruppe befassen, sind insgesamt selten.

Ziel dieser Dissertation ist die Beschreibung und Analyse der am Charité Campus Virchow-Klinikum zwischen Juli 2003 und Februar 2015 durchgeführten Leberteilresektionen bei Kindern und Jugendlichen als Therapieform eines intrahepatischen Tumorleidens. Insbesondere sollen dabei folgenden Fragstellungen diskutiert werden:

1. Welches therapeutische Vorgehen wurde für die jeweiligen Patientengruppen angewandt?
2. Welche histopathologischen Ergebnisse wurden bei den Tumoren festgestellt?
3. Wie gestaltet sich der stationäre und poststationäre Verlauf der jeweiligen Patientengruppen?
4. Wie verhält es sich mit Rezidiven bei den jeweiligen Patientengruppen?
5. Welche Komplikationen wurden im Verlauf beobachtet?
6. Welche Zusammenhänge stehen mit dem Auftreten von Gallenwegskomplikationen in Verbindung?
7. Wie hoch ist die Überlebensrate der jeweiligen Patientengruppen?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesgin

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Im Zeitraum zwischen Juli 2003 und Februar 2015 wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Charité Campus Virchow-Klinikums 50 Leberteileresektionen bei Kindern und Jugendlichen mit einer intrahepatischen Raumforderung durchgeführt (n=50). Die Patienten wurden in drei unterschiedliche Kohorten eingeteilt. Die erste Gruppe bilden diejenigen Patienten, bei denen ein primär maligner Lebertumor diagnostiziert worden ist. Die zweite Kohorte besteht aus Patienten mit einer benignen Raumforderung der Leber und die dritte Patientenkohorte bilden die Patienten mit einem sekundär malignen Lebertumor.

#### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien gehören neben dem Alter der Patienten ( $\leq 18$  Jahre) eine Leberteileresektion als therapeutisches Mittel bei der Diagnose eines malignen oder benignen Lebertumors. Die Diagnose des jeweiligen intrahepatischen Tumorleidens wurde klinisch, laborchemisch sowie radiologisch gestellt und anschließend histopathologisch bestätigt. Es wurden alle Patienten, bei denen diese drei Bedingungen zutrafen, in die Datenanalyse eingeschlossen. Ausschlusskriterien oder eine Selektion nach weiteren Kriterien gab es nicht.

#### 3.3 Datenerhebung

Die Daten wurde anhand von Patientenakten aus dem Zentralarchiv des Virchow-Klinikums, der elektronischen Patientenakte SAP HANA sowie und durch telefonische Befragung der Hausärzte ermittelt. Beginn der Studie war der 01.07.2003 und der Endpunkt der Datenerhebung war der 28.02.2015.

#### 3.4 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe einer Eingabemaske, die mit Microsoft Access erstellt wurde (Microsoft Access 2010). Die deskriptive Datenanalyse erfolgte mittels Microsoft Excel (Microsoft Excel 2010). Es erfolgte eine kohortenspezifische Auswertung, bei der die relevanten Daten mittels Median und Mittelwert verglichen wurden. Auch die Erstellung von Tabellen und Grafiken wurde mit Hilfe von Microsoft Excel durchgeführt. Die statistische Auswertung ist mit Hilfe des Statistikprogrammes

„Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS) für Windows, Version 23 erfolgt. Die Analysen erfolgten ebenfalls kohortenspezifisch. So wurden die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Überlebenszeitkurven mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens berechnet. Dabei ergibt sich das Gesamtüberleben aus dem Datum der Operation bis zum Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten. Die jeweiligen Überlebenszeiten wurden mit dem Log-rank Test statistisch miteinander verglichen. Die Überprüfung von Zusammenhängen erfolgt mit dem Chi-Quadrat-Test angewandt auf Kreuztabellen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  wird bei einem Wert  $p < 0.05$  (=5%) als statistisch signifikant angesehen, was einem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  entspricht.

Die Auswertung ist in Kenntnis und unter Beachtung der „Satzung der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ erfolgt.

### 3.5 Begriffsdefinitionen

#### Überlebenszeit

Als Überlebenszeit wurde die Spanne zwischen OP-Zeitpunkt sowie dem letzten Kontakt mit dem Patienten bzw. dem Tod des Patienten.

#### Leberanatomie

Bei der Beschreibung der Leberanatomie wird die funktionelle Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud (I-VIII Segmente) verwendet. Der linke Leberlappen besteht aus den Segmenten I-IV und der rechte Lappen aus den Segmenten V-VIII.

#### Nomenklatur der Leberresektion

Die Resektionsverfahren werden anhand der Lebersegmente, Sektoren und Leberlappen benannt, die entfernt werden. Die Nomenklatur orientiert sich an der o.g. Scheele-Klassifikation wobei zwischen segmentorientierter und sektororientierter Resektionen unterschieden wird.

#### OP-Zeit

Die OP-Zeit ist definiert als der Zeitpunkt vom ersten Schnitt bis zur letzten Naht in Minuten.

## Risikogruppen der Hepatoblastome

Die Einteilung der Hepatoblastome erfolgt in zwei Gruppen. Zum einem in die Standardrisikogruppe (SR-HB) und zum anderen in die Hochrisikogruppe (HR-HB). Zu der HR-HB Gruppe gehören Tumore mit einem multifokalen Befall der Leber mit Invasion extrahepatischer Strukturen und/oder einer Metastasierung des Tumors. Eine zusätzliche Einteilung in very-high-risk HB (VHR-HB) ist nicht erfolgt.

## Postoperative Komplikationen

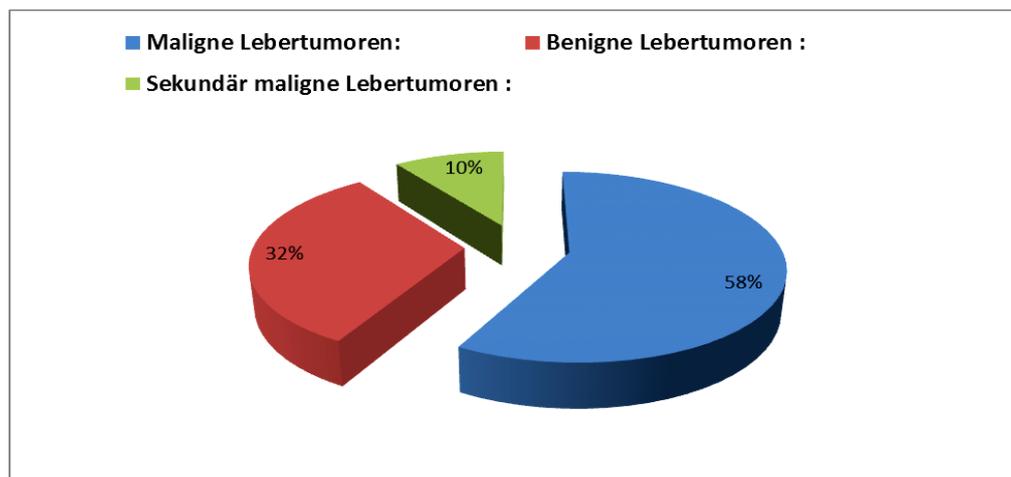
Die postoperativen Komplikationen während des stationären Aufenthalts wurden anhand der Klassifikation nach Clavien-Dindo beschrieben (s. Tabelle Nr.2).<sup>10,55</sup> Dabei wurde für jeden einzelnen Patienten nur die schwerwiegendste Komplikation beschrieben. Als Datenquelle wurden die jeweiligen Entlassungsbriefe der betroffenen Patienten benutzt.

**Tabelle Nr.2**                      **Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo** <sup>10,55</sup>

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. Inbegriffen sind auch postoperative Wundinfektionen.
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
Grad IIIa	Ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen wie Hirnblutung, ischämischer Insult, Subarachnoidalblutung jedoch exklusive TIA), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad IVa	Dysfunktion eines Organs (inklusive Dialyse)
Grad IVb	Dysfunktion multipler Organe
Grad V	Tod des Patienten

#### 4. Ergebnisse

Die eingeschlossenen Patienten (n=50) wurden in drei Gruppen unterteilt. Zu der ersten Kohorte gehören alle Patienten mit einem primär malignen Lebertumor (PMLT). Dabei handelt es sich um insgesamt 29 Patienten (58%). Die zweite Kohorte besteht aus Patienten erkrankt an einer benignen Raumforderung der Leber (BLT). Hierbei handelt es sich um insgesamt 16 Patienten (32%). Die dritte Patientenkohorte bilden die Patienten mit einem sekundär malignen Lebertumor (SMLT). Dazu gehören insgesamt 5 Patienten (10%). Eine Übersicht der unterschiedlichen Patientenkohorten ist im Diagramm Nr.1 dargestellt.



**Diagramm Nr.1 Patientenkohorten und der jeweilige Anteil**

##### 4.1 Kohorte 1

###### 4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das erste Kollektiv besteht aus Patienten mit einem primär malignen Lebertumor. Es handelte sich um insgesamt 29 Betroffene. Darunter waren 20 männliche (69%) und 9 weibliche Patienten (31%), welches einem Verhältnis von 2,2:1 (m:w) entspricht. Zum Zeitpunkt der Operation waren 6 Patienten (21%) im Alter zwischen 0-11 Monaten, 13 Patienten (45%) im Alter zwischen 1-2 Jahren, 3 Patienten (10%) im Alter von 3-4 Jahren und 7 Patienten (24%) zwischen 8-17 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zum OP Zeitpunkt bei 4,9 Jahren (Altersspanne: 4 bis 209 Monate). Die Alters-und Geschlechterverteilung ist in der Tabelle Nr. 3 veranschaulicht.

**Tabelle Nr.3 Alters- und Geschlechterverteilung der ersten Kohorte**

		n (%)	
Alter (Monate)	0-11	6 (21%)	
	Alter (Jahre)	1-2	13 (45%)
		3-4	3 (10%)
		8-17	7 (24%)
Geschlecht	weiblich	9 (31%)	
	männlich	20 (69%)	
Gesamt		29 (100%)	

#### 4.1.2 Entität und Metastasierung

Unter den insgesamt 29 Patienten der ersten Kohorte befanden sich 20 Patienten (69%) mit einem Hepatoblastom, 5 der Patienten (17%) mit einem hepatozellulären Karzinom, 3 Patienten (10%) mit einem Weichteilsarkom und ein Patient mit einem Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor (NSET).

**Tabelle Nr.4 Entität der primär malignen Lebertumoren**

	n	%
Hepatoblastom	20	69%
HCC	5	17%
Weichteilsarkom	3	10%
Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor	1	3%
Gesamt	29	100%

Bei insgesamt 12 der Patienten (41%) war der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose bereits metastasiert. Die häufigsten Metastasen wurden bei den HB-Patienten beobachtet. Es handelt sich dabei um 7 Patienten (58%), die zum Diagnosezeitpunkt radiologisch pulmonale Raumforderungen aufgewiesen haben. Bei einem der Patienten war das Hepatoblastom bereits intrahepatisch sowie intraspinal extradural metastasiert (HWK 7 – BWK 2). Bei drei Patienten erkrankt an einem Leberzellkarzinom (25%), war das Krebsleiden ebenfalls metastasiert. In zwei Fällen handelt es sich um regionäre LK-Metastasen und bei einer Patientin wurden zum Diagnosezeitpunkt intraabdominelle LK-Metastasen sowie Lungenmetastasen nachgewiesen. Bei einer Patientin mit einem intrahepatischen embryonalen Rhabdomyosarkom zeigte sich zum Diagnosezeitpunkt im PET-CT eine abnorme pulmonale Raumforderung.

**Tabelle Nr.5 Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED)**

	n	%
Patienten mit Metastasen zum Zeitpunkt der ED	12	100%
Metastasiertes Hepatoblastom	8	67%
Lunge	7	58%
Leber,ossär (BWK 1,HWK 7 - BWK 2)	1	8%
Metastasiertes HCC	3	25%
LK	2	17%
LK, Lunge	1	8%
Embryonales Rhabdomyosarkom	1	8%
Lunge	1	8%

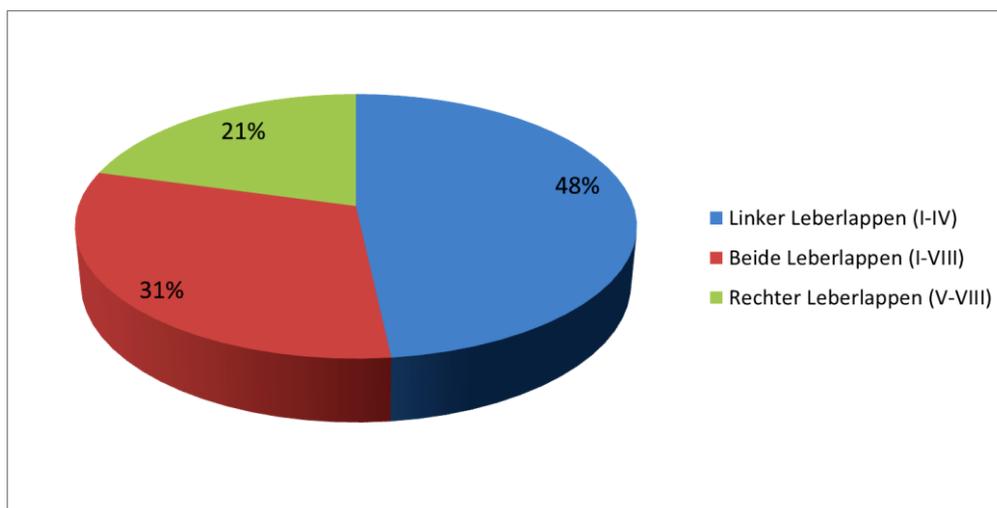
Betrachtet man die Einteilung der HB- Patienten entsprechend der Risikogruppen, so sind es 7 HR-HB (35%) Patienten und 13 SR-HB Patienten (65%).

**Tabelle Nr.6 Risikogruppen der HB-Patienten**

	n	%
HR - HB	7	35%
SR - HB	13	65%
Gesamt	20	100%

#### 4.1.3 Lokalisation der primär malignen Lebertumoren

Die primär malignen Tumoren waren bei 14 Patienten (48%) im linken Leberlappen lokalisiert. Bei 6 Patienten (21%) waren die Tumoren im rechten Leberlappen und bei 9 Patienten (31%) in beiden Leberlappen nachweisbar.



**Diagramm Nr.2 Lokalisation der primär malignen Lebertumoren**

Eine genauere Übersicht mit den jeweiligen Tumorgruppen und den betroffenen Lebersegmenten sowie Leberlappen ist der Tabelle Nr.7 zu entnehmen.

**Tabelle Nr.7 Tumorentität und die betroffenen Lebersegmente**

Lebersegmente	<i>Leberlappen links</i>						<i>beide Leberlappen</i>						<i>Leberlappen rechts</i>			
	I-IV	II	II-III	II-IV	IV	GG links	IV-V	IV-VI	I-IV, VIII	IV,VIII	IV-VIII	IV,V,VIII	V-VI	V-VIII	VI	VI,VII
HR-HB	2		1								1	1				1
SR-HB	1	1	2		2		1	1		1	1		1	1	1	
HCC	1		1		1				1		1					
Weichteilsarkome	1					1					1					
NSET													1			

#### 4.1.4 Histopathologie

#### 4.1.5 Histopathologie der Hepatoblastome

Als nächstes soll auf die Histopathologie der resezierten Tumoren näher eingegangen werden. Von den insgesamt 20 Patienten mit dem klinischen und paraklinischen Bild eines Hepatoblastoms, wurde bei insgesamt 18 Patienten histopathologisch ein Hepatoblastom bestätigt. Dabei wurde bei 15 Patienten (75%) ein Epitheliales Hepatoblastom nachgewiesen, welches überwiegend eine gemischt fetal-embryonale Differenzierung aufzeigte (40%). Eine rein fetale Differenzierung war bei 35% der epithelialen Hepatoblastome erkennbar. Jeweils in einem Fall wurden zum einem ein gemischt fetal-embryonales Hepatoblastom mit einer mesenchymalen Komponente sowie ein fetal differenziertes gemischtes Hepatoblastom mit dem Nachweis von Ossifikationen beschrieben. In einem weiteren Fall lag histopathologisch kein typisches Hepatoblastom vor, es wurde eine nicht sicher beurteilbare, ungewöhnliche Leberläsion DD Mesenchymales Hamartom beschrieben. Ein Hepatoblastom wurde ohne eine weitere Differenzierung beschrieben und in einem weiteren Fall wurde eine sehr hoch differenzierte hepatozelluläre Neoplasie nachgewiesen, die als ein Leberzelladenom beschrieben wurde. Der maximale Knotendurchmesser lag durchschnittlich bei 54 mm, wobei das Ausmaß des Durchmessers zwischen 12 mm und 130 mm variierte. Der Knotendurchmesser konnte bei 2 Patienten nicht eruiert werden. Der Tumor war in 16 Fällen (80%) uninodulär, in drei Fällen (15%) multinodulär und in einem Fall (5%) war die Anzahl der Knoten nicht beschrieben. Bei 19 Patienten (95%) konnte der Tumor im gesunden, ohne Nachweis von Tumorgewebe im Resektionsrand (R0-Resektion) entfernt werden. Bei einem Patienten waren keine Angaben zum Resektionsstatus auffindbar. Der Resektionsabstand zum Tumorknoten lag durchschnittlich bei 3,01 mm (0,5-9mm). In sechs Fällen gab es keine Angaben zum genauen Resektionsabstand.

Bei 80% der Patienten waren die Lymphknoten histopathologisch tumorfrei und bei den restlichen 20% waren keine Angaben zum Lymphknotenbefall auffindbar. Eine Übersicht der histopathologischen Befunde ist in der Tabelle Nr.8 dargestellt.

**Tabelle Nr.8 Histopathologie der Hepatoblastome**

	N	%
Epitheliales HB	15	75%
Fetal	7	35%
Fetal-Embryonal	8	40%
Embryonal / Fetal + mesenchymale Komponente	1	5%
Fetal + Nachweis von Ossifizierung	1	5%
Ungewöhnliche Leberläsion	1	5%
Leberzelladenom	1	5%
Hepatoblastom ohne weitere Differenzierung	1	5%
Tumorknoten		
Uninodulär	16	80%
Multinodulär	3	15%
Keine Angabe	1	5%
<b>Resektionsstatus</b>		
R0-Resektion	19	95%
Unbekannt	1	5%
<b>LK-Befall</b>		
Kein LK-Befall	16	80%
Keine Angabe	4	20%
<b>Gesamt</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>
	<b>M</b>	<b>min-max [mm]</b>
Maximaler Knotendurchmesser*	<b>[mm]</b>	
	54	12-130
<i>* der Knotendurchmesser konnte in 2 Fällen nicht eruiert werden.</i>		
	<b>Resektionsabstand**</b>	
	3	0,5 - 9
<i>* **der Resektionsabstand konnte in 5 Fällen nicht eruiert werden.</i>		

#### 4.1.6 Histopathologie der Hepatozellulären Karzinome

Bei insgesamt 5 Patienten wurde ein HCC diagnostiziert. In der histopathologischen Differenzierung wurde bei 4 Patienten ein fibrolamellärer Subtyp beschrieben und in einem Fall handelte es sich um ein HCC ohne eine weitere Differenzierung. Der durchschnittliche Knotendurchmesser lag bei 90 mm, wobei das Ausmaß des Durchmessers zwischen 10 mm und 170 mm schwankte. Der Knotendurchmesser konnte bei 1 Patienten nicht eruiert werden. Der Tumor war in 3 Fällen multinodulär, in einem Fall uninodulär und einem weiteren Fall war die Anzahl der Tumorknoten unklar. Der Tumor wurde bei 3 Patienten ohne Nachweis von Tumorgewebe im Resektionsrand also im Gesunden entfernt (R0-Resektion). In einem Fall war ein sicherer Resttumor (R2-Resektion) im Resektionsrand erkennbar. Der Resektionsabstand zum Tumorknoten lag durchschnittlich bei 2,5 mm (2-3mm). In drei Fällen waren keine Angaben zum Resektionsabstand auffindbar. Bei 3 der 5 Patienten wurden histopathologisch regionäre Metastasen des Tumors in den Lymphknoten nachgewiesen. Bei den übrigen 2 Patienten waren die LK tumorfrei.

**Tabelle Nr.9 Histopathologie der Hepatozellulären Karzinome**

	n	%
Fibrolamellärer Subtyp	4	80%
HCC ohne weitere Differenzierung	1	20%
Tumorknoten		
Uninodulär	1	20%
Multinodulär	3	60%
Keine Angaben	1	20%
Resektion		
R0-Resektion	3	60%
R2-Resektion	1	20%
Keine Angaben	1	20%
LK-Befall		
LK-Befall	3	60%
Kein LK-Befall	2	40%
Gesamt	5	100%

Maximaler Knotendurchmesser*	<i>M</i> [mm]	min-max [mm]
<i>* der Knotendurchmesser konnte in 1 Fall nicht eruiert werden.</i>	90	10 - 170
Resektionsabstand**	2,5	2 - 3
<i>**der Resektionsabstand konnte lediglich in 2 Fällen eruiert werden</i>		

#### 4.1.7 Histopathologie der übrigen primär malignen Lebertumoren

In der histopathologischen Untersuchung der drei Weichteilsarkome wurden zwei als embryonale Rhabdomyosarkome beschrieben, dabei war eines davon vom botryoiden Subtyp. Das dritte Sarkom war ein undifferenziertes, embryonales Sarkom der Leber (UESL). Die Tumoren hatten durchschnittlich einen maximalen Durchmesser von 51,6mm (20mm-100mm). Die malignen Raumforderungen wurden bei allen betroffenen Patienten (100%) ohne Nachweis von Tumorgewebe im Resektionsrand (R0-Resektion) entfernt. Bei allen betroffenen Patienten waren die untersuchten Lymphknoten tumorfrei.

**Tabelle Nr.10 Differenzierung der Weichteilsarkome**

		n
Embryonales Rhabdomyosarkom		1
Embryonales Rhabdomyosarkom (botryoider Subtyp)		1
Undifferenziertes (embryonales) Sarkom		1
Maximaler Knotendurchmesser	<i>M</i> [mm] 51,6	min-max [mm] 20-100

#### 4.1.8 Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor (NSET)

#### 4.1.9 Einleitung

Unter den primär malignen Lebertumoren wurde in einem Fall ein Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor diagnostiziert. Dabei handelt es sich um einen extrem seltenen Tumor der Leber. Aus diesem Grund werden der Fallbericht sowie die Histopathologie explizit beschrieben.

#### 4.1.10 Fallbericht

Im untersuchten Kollektiv wurde bei einem 2 ½-jährigen männlichen Patienten in einer Routineuntersuchung bei bekanntem Beckwith-Wiedemann-Syndrom eine Raumforderung der Leber festgestellt. Als Nebendiagnose bestand eine linksseitige Hodenretention. Zudem ist der Patient als späte Frühgeburt in der 36 SSW zur Welt gekommen. Im Verlauf wurde eine Größenzunahme der Parenchymunregelmäßigkeit der Leber beobachtet und die Indikation zur Leberteileresektion mit dem Verdacht auf ein Hepatoblastom gestellt. Präoperativ wurde der Tumor mittels Sonografie, CT und MRT als eine solitäre Raumforderung der Leber beschrieben. Im Röntgen des Thorax waren keine Hinweise auf eine Metastasierung erkennbar. In der präoperativen Labordiagnostik war der Tumormarker AFP mit 4 ng/mL nicht erhöht. Der Tumor befand sich im rechten Leberlappen (Lebersegment V-VI) und wurde am 04.12.2003 mittels einer rechtsseitigen Hemihepatektomie und simultaner Cholezystektomie sowie Lymphknotendissektion operativ behandelt. Die gesamte Operationsdauer dauerte 135 min und verlief komplikationsfrei. Eine neo- oder adjuvante Chemotherapie ist nicht erfolgt. Der postoperative Verlauf gestaltete sich unkompliziert. Der stationäre Aufenthalt lag bei insgesamt 8 Tagen. Der Patient wurde poststationär ambulant weiter betreut und war bei einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren am Leben. Die regelmäßig durchgeführten Verlaufssonografien zum Ausschluss eines Rezidivs waren unauffällig.

#### 4.1.11 Histopathologie

Die Histopathologie zeigte einen 47 x 30 mm großen grau-glasigen, lobulierten Tumor mit gelblichen Stippchen. Die Resektion des Tumors gelang im Gesunden ohne Nachweis von Tumorzellen im Resektionsrand (R0-Resektion). Zum Operationszeitpunkt war der Tumor nicht metastasiert und die untersuchten Lymphknoten waren tumorfrei.

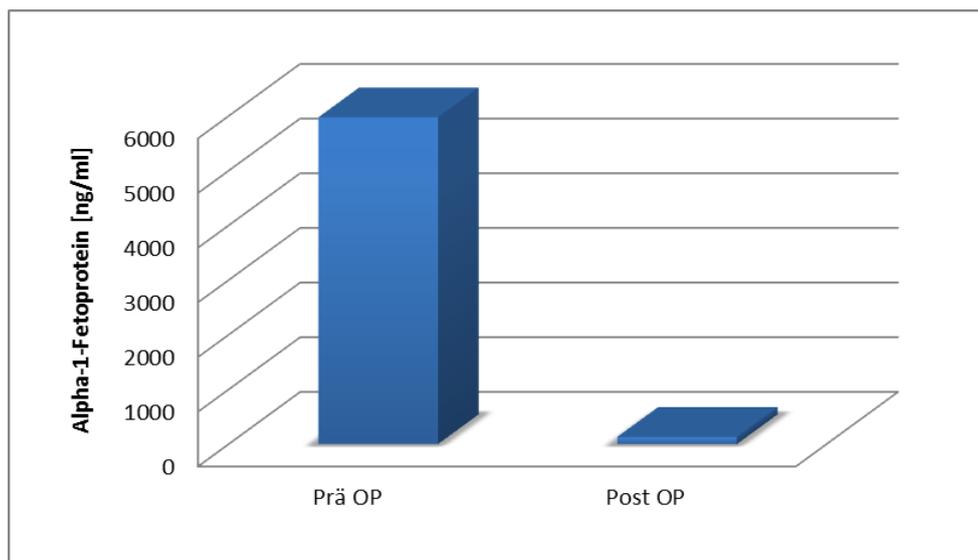
**Tabelle Nr. 11 Histopathologie des Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor**

Knotendurchmesser	47 x 30mm
Tumorknoten	uninodulär
Resektion	R0
Metastasen	nein
LK-Befall	nein

Es wurde ein lobulärer Aufbau des Tumors mit Proliferationen aus Spindelzellen, geringer Anisokaryose, sowie einem schmalen eosinophilen Zytoplasmasaum der Zellen beschrieben. Nach Außen wurde ein mäßig zellreiches Stroma mit Spindelzellen beschrieben, das mit SM-Aktin (Glattmuskuläres Aktin), CD 34 und Vimentin positiv reagierte. Die Epitheloidzellen zeigten eine positive Reaktion mit EMA (Epitheliales Membranantigen) und NSE (Neuronenspezifische Enolase). Zudem fanden sich innerhalb der Spindelzellkomponente regelmäßig psammomatöse Verkalkungen und irregulär konfigurierte Gallengangsproliferate. Insgesamt handelte es sich um einen ungewöhnlichen, vollständig entfernten Tumor der Leber. Die histopathologische Einordnung des Tumors war erschwert und es erfolgte die weitere Beurteilung des Tumors durch das Referenzzentrum für Kindertumoren in Kiel. Von dort aus erfolgte eine konsiliarische Mitbeurteilung im Referenzzentrum von Dr. Finegold in Houston Texas (USA), der die Raumforderung als ein Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor beschrieb.

#### 4.1.12 Prä- und postoperatives AFP bei HB-Patienten

Bei den an einem Hepatoblastom erkrankten Patienten, wurde prä – und postoperativ mehrmals der Tumormarker Alpha-1-Fetoprotein bestimmt. Aufgrund der ausgeprägten Schwankungen innerhalb der gemessenen Werte wurde jeweils der höchste mediane AFP Wert beschrieben. Dabei lag der mediane AFP-Wert präoperativ bei 5976,5 ng/mL (Range: 34,5 µg/L bis 394700 µg/L). Postoperativ wurde zwischen dem 1. und 7. postoperativen Tag, ein medianer Wert von 132 ng/mL gemessen (Range: 3,1 µg/L bis 18942 µg/L). Das Diagramm Nr.3 zeigt den jeweils höchsten präoperativen und postoperativen medianen AFP Wert bei insgesamt 14 Hepatoblastom Patienten (n=14).



**Diagramm Nr.3      Mediane prä-und postoperative AFP-Werte bei HB-Patienten**

#### 4.1.13      Nebendiagnosen

Zum Operationszeitpunkt hatten 17 der behandelten Patienten eine oder mehr als eine Nebendiagnose. Bei insgesamt 5 der 17 Patienten (29%) wurde eine Frühgeburt als Nebendiagnose festgestellt. Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom wurde bei 3 Patienten (18%) und ein Vorhofseptumdefekt bei 2 Patienten (12%) beschrieben. Ein Patient hatte aufgrund einer intraspinalen extraduralen Metastasierung des Hepatoblastoms(HWK 7-BWK 2, Destruktion BWK 1) zum Operationszeitpunkt eine Tetraparese als Nebendiagnose. Die restlichen Nebendiagnosen kamen vereinzelt vor und sind der Tabelle Nr.12 zu entnehmen.

**Tabelle Nr.12      Nebendiagnosen bei Patienten mit einem primär malignen Lebertumor**

	n
Ehemaliges Frühgeborenes	5
Beckwith-Wiedemann-Syndrom	3
Vorhofseptumdefekt	2
Nebenierenzyste	1
Hepatitis B	1
Hemihypertrophie-Syndrom links	1
Ektopie Niere	1
Cholangitis	1
Intrahepatische Cholestase mit Hyperbilirubinämie	1
Aszites	1
Essentielle (primäre) Hypertonie	1

Beta-Thalassämie	1
Phimose	1
Meckel-Divertikel	1
Venenkompression	1
Tetraparese und Tetraplegie	1
Entwicklungsstörung der Grobmotorik	1
Ernährungsprobleme	1
Aplastische Anämie	1
Pfortaderthrombose	1
Funktionelle Leberdysfunktion mit Hypoalbuminämie	1
Hodenretention	1

#### 4.1.14 Therapeutisches Vorgehen

#### 4.1.15 Chemotherapie

Das therapeutische Vorgehen bestand in dieser Kohorte aus der chirurgischen Resektion des Tumors und in den meisten Fällen zusätzlich aus einer adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapie (CTx).

Bei allen Hepatoblastom Patienten wurde zusätzlich zu der Leberteilresektion, eine adjuvante und/oder neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Ein Patient hat dabei ausschließlich eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten und zwei Patienten (10%) erhielten ausschließlich eine adjuvante Chemotherapie. 17 der Patienten (85%) haben sowohl prä- als auch postoperativ eine Chemotherapie bekommen (s. Tabelle Nr.13). Das Chemotherapieprotokoll orientierte sich dabei nach den jeweiligen Empfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Bei fünf HB-Patienten mit zum Diagnosezeitpunkt festgestellten pulmonalen Raumforderungen, waren nach durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie im Rahmen des prä- und postoperativen Tumorstagings, die Raumforderungen radiologisch nicht mehr nachweisbar.

**Tabelle Nr.13 CTx bei Patienten mit einem Hepatoblastom**

	n	%
Neoadjuvante CTx	1	5%
Adjuvante CTx	2	10%
Neoadjuvante u. adjuvante CTx	17	85%
Gesamt	20	100%

In einem Fall und zwar bei einem Patienten erkrankt an einem Hepatoblastom im Bereich des linken Leberlappens, wurde zusätzlich zu der Chemotherapie und der Tumorresektion, präoperativ eine Embolisation der linken Arteria hepatica über einen Katheter durchgeführt. Somit konnte eine Hypertrophie des rechten Leberlappens induziert werden.

Bei den übrigen 9 Patienten dieser Kohorte, ist bei 7 der Patienten eine chemotherapeutische Behandlung durchgeführt worden. Bei 5 Patienten wurde eine adjuvante Therapieform vollzogen und in zwei Fällen sowohl eine adjuvante als auch neoadjuvante Chemotherapie. Bei einem der beiden Patienten, erkrankt an einem embryonalen Rhabdomyosarkom wurde nach dem vierten Chemotherapieblock eine linksseitige Hemihepatektomie durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung des Resektats zeigte kein Nachweis von vitalen Tumorresiduen was einer kompletten Regression nach der neoadjuvanten Chemotherapie entspricht.

In den restlichen 2 Fällen (22%) wurde keine Chemotherapie durchgeführt. Dieses ist in der Tabelle Nr.14 veranschaulicht.

**Tabelle Nr.14 CTx bei Patienten mit primär malignen Lebertumoren (ohne HB- Patienten)**

	n	%
Adjuvante CTx	5	56%
Neoadjuvante u. adjuvante CTx	2	22%
Keine CTx	2	22%
Gesamt	9	100%

#### 4.1.16 Resektionsverfahren

Im Folgenden werden die durchgeführten Resektionsverfahren mit der durchschnittliche Operationsdauer beschrieben. Die linksseitige Hemihepatektomie wurde in dieser Kohorte bei 10 Patienten (34%) durchgeführt. Davon waren 2 Patienten mit einem HR-HB, 4 Patienten mit einem SR-HB, 2 Patienten mit einem HCC und 2 Patienten mit einem Weichteilsarkom betroffen. Die OP-Zeit lag bei diesem Operationsverfahren im Durchschnitt bei 167 Minuten. Eine erweiterte Hemihepatektomie rechts wurde bei 5 Patienten (17%) vollzogen und der Eingriff dauerte im Durchschnitt 189 Minuten. Bei den betroffenen Patienten handelt es sich um zwei Patienten mit einem HR-HB, ein Patienten mit einem SR-HB, und jeweils ein HCC-Patienten sowie ein Patient mit einem Weichteilsarkom. Die rechtsseitige Hemihepatektomie wurde bei 4 Patienten (14%)

durchgeführt. Davon waren ein HR-HB Patient, zwei SR-HB Patienten und ein Patient, erkrankt an einem NSET betroffen. Die OP-Zeit dauerte hierbei durchschnittlich 155 Minuten. Eine Resektion sonstiger Segmentkombinationen wurde bei 5 Patienten (17%) mit einem SR-HB durchgeführt und die durchschnittliche Operationszeit lag hier bei 135 Minuten. Die erweiterte Hemihepatektomie links wurde zum einem bei einem HR-HB Patienten sowie bei einem HCC-Patienten durchgeführt (7%) und die Operationsdauer dauerte hier 489 min. Die OP-Zeit lag im Fall des HR-HB Patienten bei 148 min und bei dem HCC-Patienten 682 min. Die links laterale Segmentektomie wurde bei einer Patientin mit einem SR-HB durchgeführt und die OP-Zeit lag bei 75 Minuten. Eine rechts posteriore Sektorektomie wurde einmal bei einem HR-HB Patienten durchgeführt und die OP-Zeit lag bei 94 Minuten. Zudem wurde bei einem Patienten mit einem HCC ein nichtanatomisches Resektionsverfahren durchgeführt. Die genaue OP-Zeit war in diesem Fall nicht eruierbar.

**Tabelle Nr.15 Resektionsverfahren mit der jeweiligen Tumorgruppe und OP-Zeit**

	n (%)	Entität					M OP - Zeit (min)
		HR-HB	SR-HB	HCC	Weichteilsarkome	OSET	
		n=7/29	n=13/29	n=5/29	n=3/29	n=1/29	
HH li	10 (34%)	2	4	2	2		167
erw HH re	5 (17%)	2	1	1	1		189
HH re	4 (14%)	1	2			1	155
sonstige SE	5 (17%)		5				135
erw HH li	2 (7%)	1		1			489
re-po SE	1 (3%)	1					94
li-lat SE	1 (3%)		1				75
nichtanatom RV	1 (3%)			1			
Gesamt	29 (100%)						

#### 4.1.17 Erweiterung des Operationsverfahrens

In 27 Fällen (93%) wurde das jeweilige Resektionsverfahren durch eine simultane Cholezystektomie erweitert. In einem Fall wurde auf eine Cholezystektomie verzichtet und in einem weiteren Fall war der betroffene Patient zum OP-Zeitpunkt bereits cholezystektomiert. Eine Lymphknotendissektion wurde bei 26 Operationen (90%) simultan durchgeführt. In fünf Fällen (18%) wurde intraoperativ eine

Gallengangsdrainage eingelegt, wobei in zwei Fällen (8%) keine Angaben zur Anlage einer Gallengangsdrainage auffindbar waren. Bei zwei Patienten war der maligne Tumor bis in die Vena cava vorgedrungen. Aus diesem Grund mussten die Operationsverfahren entsprechend erweitert werden. Zum einem handelte es sich um einen Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC, dessen Tumorzapfen bis hin zur unteren Hohlvene reichte. Hierbei wurden die Lebersegmente IV-VIII sowie der Pfortaderhauptstamm zusammen mit dem Tumorthrombus reseziert. Die portale Perfusion wurde mit einem Venen-Patch zum Segment I rekonstruiert und die Lebersegmente II-III sind ausschließlich arteriell perfundiert. Die OP-Zeit lag bei diesem aufwendigen Resektionsverfahren bei 281 Minuten. In dem anderen Fall handelte es sich um einen fortgeschrittenen HR-Hepatoblastom, welches über die Vena cava bis hin zum linken Vorhof reichte. Es erfolgte eine anatomische links laterale Leberteilektomie mit kurzzeitigen kompletten Clamping der Vena cava inferior und der suprahepatischen Vena cava und anschließend die komplette Entfernung des Tumorthrombus. Anschließend erfolgte eine Cholezystektomie, die gesamte OP-Zeit betrug hierbei 185 Minuten.

**Tabelle Nr. 16 Erweiterung des Operationsverfahrens bei PMLT**

	n	%
Cholezystektomie	27	93%
Lymphknotendisektion	26	90%
Gallengangsdrainage*	5	17%
Resektion der Vena cava	1	3%
Embolektomie aus Vena cava	1	3%
Gesamt	29	100%
<i>* in 2 Fällen waren keine Angaben zur Gallengangsdrainage auffindbar</i>		

#### 4.1.18 Stationärer Aufenthalt und Verweildauer auf der Intensivstation

Die stationäre Verweildauer lag in dieser Patientengruppe bei durchschnittlich 27 Tagen. Dabei dauerte die kürzeste Verweildauer 7 Tage und die längste Verweildauer 139 Tage. Der größte Anteil der Patienten hatte eine Verweildauer zwischen 11 und 20 Tagen. 3 Patienten (10%) hatten jeweils einen stationären Aufenthalt zwischen 30 und 60 Tagen und 3 weitere Patienten (10%) zwischen 60 und 100 Tagen. Lediglich ein Patient hatte eine Verweildauer von über 100 Tagen. Die Verweildauer auf der Intensivstation (ITS) lag durchschnittlich bei 5 Tagen, wobei der kürzeste Aufenthalt bei 1 Tag und der längste bei insgesamt 37 Tagen lag. Insgesamt hatte aber der größte

Anteil der Patienten (69%) eine ITS – Verweildauer unter 5 Tagen. Dieses ist in der Tabelle Nr.17 veranschaulicht.

**Tabelle Nr. 17 Stationäre Verweildauer der Patienten mit einem PMLT**

	n	%
Verweildauer Station		
≤ 10 Tage	11	38%
> 10 bis ≤ 20 Tage	11	38%
≥ 30 bis bis ≤ 60 Tage	3	10%
> 60 bis ≤ 100 Tage	3	10%
> 100 Tage	1	4%
Verweildauer ITS		
≤ 5 Tage	20	69%
> 5 bis ≤ 10 Tage	8	28%
> 10 Tage	1	3%
Gesamt	29	100%

#### 4.1.19 Komplikationen während des stationären Aufenthalts

Der intra- und postoperative Verlauf sowie der stationäre Aufenthalt gestalteten sich bei 15 Patienten komplikationsfrei (51%). Bei den restlichen 14 Patienten (49%) wurde eine oder mehr als eine Komplikation beobachtet. Um die Komplikationen zu klassifizieren, wurde die Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo angewandt.<sup>10</sup> Während des stationären Aufenthaltes traten bei insgesamt 14 Patienten Komplikationen auf. Eine Patientin musste aufgrund der aufgetretenen Komplikation operiert werden.

In zehn Fällen (71%) kam es postoperativ zu einer Komplikation II Grades. So entwickelten sich bei einem der SR-HB Patienten abdominelle Beschwerden im Rahmen eines Subileus, welche sich nach symptomatischer Therapie besserten. Insgesamt bestand in diesem Fall ein verzögerter enteraler Kostaufbau. Bei einem weiteren SR-HB Patienten zeigte sich gastroscopisch ein immobiler Magen. Nach anfänglicher Magensondenernährung besserte sich die enterale Ernährung im Verlauf. Bei einem weiteren SR-HB Patienten bestand eine passagere Leberinsuffizienz, die sich durch niedrige Hb-, Quick- und AT III- Werte sowie ein generalisiertes Ödem äußerte. Nach Substitution von Erythrozytenkonzentraten, gefrorenem Frischplasma (GFP), Antithrombin III (AT III) sowie der Infusion von Prostaglandin (IlomedinR) waren die Symptome im Verlauf rückgängig. Das generalisierte Ödem wurde mittels Furosemid-Gabe mit anschließender Kalium-Substitution erfolgreich behandelt. Ein weiterer SR-HB Patient zeigte neben einer verminderten Leberperfusion, eine

passagere Leberinsuffizienz. Nach Substitution von GFP und AT III sowie der Infusion von Prostaglandin, zeigte sich im weiteren Verlauf eine gute Leberperfusion und eine Besserung der beschriebenen Leberinsuffizienz. Zudem wurden postoperativ bei einer SR-HB Patientin sowie bei einem Patienten mit einem Rhabdomyosarkom, erniedrigte Gerinnungsparameter festgestellt, so dass die Gabe von Vitamin K notwendig war. In einem weiteren Fall wurde bei einem SR-HB Patienten eine Hypalbuminämie einhergehend mit Lid- und Beinödemen beobachtet, so dass eine parenterale Albumin Substitution erfolgen musste. Bei zwei HB-Patienten (SR-HB und HR-HB Patient) kam es postoperativ zu einer symptomatischen Anämie und es musste jeweils einmalig ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert werden. Zudem musste bei einem HR-HB Patienten aufgrund eines postoperativen Infekts mit Fieber und CRP- Anstieg, eine antibiotische Therapie eingeleitet werden.

Bei insgesamt 3 Patienten (21%) wurde eine, oder mehr als eine Komplikation IIIa Grades beschrieben. So entwickelte sich bei einem der betroffenen Patienten erkrankt an einem SR-HB, ein akutes Abdomen, aufgrund eines infizierten subhepatischen Bilioms und es wurde CT-gestützt ein abdomineller Spül-Katheter implantiert. Im weiteren Verlauf entwickelten sich Pleuraergüsse mit nachfolgender respiratorischer Insuffizienz. Hier war eine vorübergehende nicht invasive Beatmung notwendig (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). Bei einer HCC-Patientin entwickelte sich im Verlauf eine gallige Peritonitis mit respiratorischer Insuffizienz und Kreislaufdepression im Rahmen eines SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). Nach antibiotischer Therapie und Drainage der Verhaltformation konnte im weiteren Verlauf eine Besserung erreicht werden. Bei dem dritten Patienten, erkrankt an einem HCC, zeigten sich im postoperativen Verlauf zunehmende Infektzeichen. In der CT-Bildgebung konnte ein subphrenischer Abszess im Bereich der Resektionsfläche nachgewiesen werden und es wurde eine Saug-Spül-Drainage eingelegt. Nach konsequenter Drainage und gezielter antibiotischer Behandlung besserte sich der Zustand des Patienten und die Leberfunktion erholte sich ebenfalls im weiteren Verlauf. Eine Komplikation IIIb-Grades wurde bei einer Patientin mit einem undifferenzierten Sarkom der Leber in einem Fall beobachtet. Hierbei kam es während der Operation zur akzidentellen Eröffnung eines Gallengangs. Im weiteren postoperativen Verlauf entwickelte sich eine Gallenleckage, welche am vierten postoperativen Tag operativ behandelt werden musste. Der restliche postoperative Verlauf gestaltete sich

komplifikationsfrei. Eine Übersicht der genannten Komplikationen ist der Tabelle Nr. 18 zu entnehmen.

**Tabelle Nr. 18 Postoperative Komplikationen mit Klassifikation nach Clavien-Dindo**

	n=14 (100%)	Entität			
		HR-HB n=2/14	SR-HB n=8/14	HCC n=2/14	Weichteilsarkome n=2/14
Komplikation II Grades	10 (71%)				
Subileus	1		1		
Magenatonie	1		1		
Leberinsuffizienz	2		2		
Anämie	2	1	1		
Fieber / Infekt	1	1			
Gerinnungsstörung	2		1		1
Hypalbuminämie	1		1		
Komplikation IIIa Grades	3 (21%)				
infiziertes Biliom	1		1		
gallige Peritonitis	1			1	
subphrenischer Abszess	1			1	
Komplikation IIIb Grades	1 (7%)				
Gallenleckage	1				1

#### 4.1.20 Intraoperative Komplikationen

In einem Fall wurde intraoperativ akzidentell ein Gallengang eröffnet und es wurde eine T-Drainage platziert.

#### 4.1.21 Poststationärer Krankheitsverlauf

Die Patienten wurden poststationär weiterbetreut und stellten sich regelmäßig zur Nachuntersuchung vor um Metastasen, Rezidive und ggf. Komplikationen auszuschließen. Bei drei Patienten gibt es keine Angaben zum poststationären Verlauf, da es sich um ausländische Patienten handelt, die in ihrer Heimat weiterbehandelt wurden. Somit wird im Weiteren der poststationäre Verlauf von 26 Patienten beschrieben. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten (Range: 3,7 – 131 Monate) waren 25 der operierten Patienten (96 %) am Leben. Ein Patient, erkrankt an einem metastasierten HR-Hepatoblastom, ist verstorben.

#### 4.1.22 Rezidive

Im Rahmen der Verlaufskontrolle wurde bei insgesamt 6 Patienten (23%) ein Rezidiv oder eine Fernmetastase des malignen Lebertumors festgestellt und behandelt. Es handelt sich dabei um zwei HR-HB Patienten und vier Patienten mit einem HCC.

Bei einem der HR-HB Patienten wurden im Rahmen des Follow-ups 8 Monate postoperativ eine pulmonale Raumforderungen festgestellt und anschließend thorakoskopisch entfernt. Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationsfrei. Der zweite HR-HB Patient zeigte 2 Monate nach der Tumorresektion im Rahmen eines Restagings eine ausgedehnte, inoperable intrahepatische Filialisierung auf. Bei dem betroffenen Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt bereits intrahepatische sowie ossäre Metastasen nachweisbar. Der Patient ist 4 Monate nach der primären Tumorresektion verstorben.

Ein Rezidiv des HCC wurde bei insgesamt 4 Patienten festgestellt. Bei einem der Patienten erkrankt an einem multifokalen fibrolamellären Leberzellkarzinom, wurde 6 Monate nach der Operation ein Lokalrezidiv festgestellt und offen reseziert. 4 Monate danach wurde eine Lungenmetastase diagnostiziert und thorakoskopisch entfernt. Nach über 5 Jahren wurde ein erneutes Lokalrezidiv festgestellt und mittels einer Wedgeresektion behandelt. Der weitere Verlauf war bei einer Nachbeobachtungszeit von über neun Jahren komplikationsfrei. Ein weiterer Patient zeigte nach über 2 Jahren postoperativ eine Lungenmetastase des HCC auf, welche thorakoskopisch reseziert worden ist. Im Rahmen der Nachsorge wurde nach 6 Jahren eine erneute pulmonale Metastasierung festgestellt und mittels einer Thorakotomie mit Unterlappenresektion links sowie partieller Zwerchfellresektion behandelt. Anschließend war der Patienten bei einer Nachbeobachtungszeit von über 2 Jahren rezidivfrei.

Im Falle eines weiteren Patienten erkrankt an einem Leberzellkarzinom, waren aufgrund einer Gallenwegsläsion sowie eines Rezidivs, mehrere aufeinander folgende Operationen erforderlich. So entwickelte sich 3 Monate postoperativ eine Gallenleckage aufgrund einer Gallenfistel, welche eine Relaparotomie notwendig machte. Dabei sei erwähnt, dass bereits während des stationären Aufenthalts bei dem Patienten ein subphrenischer Abszess aufgrund einer Galleleckage behandelt worden ist. Nach weiteren 6 Monaten wurde bei dem Patienten ein Tumorrezidiv des hepatozellulären

Karzinoms mit mehreren Fernmetastasen, unter anderem retrosternal, paraoesophageal sowie paravertebral nachgewiesen. Alle Metastasen wurden reseziert. Nach 1,5 Jahren wurde ein lokales Tumorrezidiv an der Resektionsfläche festgestellt und mittels Brachytherapie behandelt. Im weiteren Verlauf folgten insgesamt 10 Folgeeingriffe aufgrund zahlreicher postoperativer Komplikationen. Dazu gehören unter anderem, eine Kolonperforation mit Peritonitis, ein Abdomen apertum sowie eine Dünndarmperforation und Dünndarmfistel. Insgesamt gestaltete sich der poststationäre Verlauf bei diesem Patienten kompliziert.

Im Falle einer 15 jährigen Patientin mit einem HCC mit regionären LK-Metastasen, wurde 5 Monate nach der erweiterten Hemihepatektomie links, ein Lokalrezidiv des Tumorleidens mit abdominellen und thorakalen LK-Metastasen festgestellt. Es erfolgte eine prä- und postoperative Chemotherapie ohne einen Folgeeingriff. Eine Übersicht der genannten Fern- und Lokalrezidive ist der Tabelle Nr.19 zu entnehmen.

**Tabelle Nr.19 Tumorrezidive / Fernmetastasen bei Patienten mit einem PMLT**

	n	%
Patienten mit einem Rezidiv/Fernmetastase	6	100%
HB	2	33%
Fernrezidiv	1	17%
Lokal	1	17%
HCC	4	67%
Fernrezidiv	1	17%
Kombiniert	3	50%

#### 4.1.23 Poststationäre Komplikationen

Bei insgesamt 6 Patienten (23%) wurden während des medianen Beobachtungszeitraums von 31 Monaten (Range: 4-131 Monate) poststationäre Komplikationen beobachtet und erfolgreich behandelt. Zu den häufigsten poststationären Komplikationen zählen die Gallenwegskomplikationen, welche bei

insgesamt 5 Patienten beobachtet wurden. Insgesamt waren bei 3 Patienten Revisionsoperationen notwendig. Bei den restlichen 3 Patienten wurden die Komplikationen minimal invasiv, mittels einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) und/oder einer Saug-Spül-Drainage behoben. Dabei haben die Behandlung mittels ERCP/Saug-Spül-Drainage mehrere Folgeinterventionen nach sich gezogen. Dazu gehörten unter anderen ein Stentwechsel oder eine Papillotomie. Bei einem der HR-HB Patienten entwickelte sich 7 Monate nach der stationären Entlassung, eine Gallengangsstenose am Hilus, sodass die Durchführung einer ERCP mit Papillotomie und Stenteinlage notwendig war. Im anderen Fall musste bei einem SR-HB Patienten zwei Wochen nach der Entlassung aus der stationären Behandlung, bei steigenden Bilirubinwerten, eine ERCP mit Papillotomie und Stenteinlage durchgeführt werden. Bei einem weiteren HR-HB Patienten erfolgte eine Woche nach der Entlassung eine Revisionsoperation aufgrund eines abszendierenden Bilioms. Bei einem SR-HB Patienten entwickelten sich 10 Tagen nach der Entlassung erhöhte Cholestaseparameter und Infektzeichen. Es wurde ein Biliom festgestellt und mittels einer Saug-Spül-Drainage und im weiteren Verlauf mittels einer ERCP mit Papillotomie behandelt. Ein Patient erkrankt an einem fortgeschrittenen HCC entwickelte drei Monate nach der Entlassung ein persistierendes Galleleck, so dass eine Relaparatomie notwendig war. Dabei handelt es sich um den oben erwähnten Patienten mit zahlreichen Folgeeingriffen aufgrund eines Rezidivs sowie eines insgesamt komplizierten postoperativen Verlaufs. Zu den weiteren Komplikationen zählt eine Woche nach der Entlassung, das Auftreten eines akuten Abdomens aufgrund eines paralytischen Ileus bei einem 2 jährigen Patienten mit einem SR-Hepatoblastom. Es erfolgte eine notfallmäßige Relaparatomie und die erfolgreiche Behandlung des Ileusgeschehens. Eine Übersicht ist der Tabelle Nr.20 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 20

## Poststationäre Komplikationen bei Patienten mit einem PMLT

	n(%)	Entität		
		HR-HB	SR-HB	HCC
Gallenwegsläsionen	5 (83%)	n=1/6	n=3/6	n=1/6
persistierendes Galleleck	1 (17%)			1
Biliom/Abszess	2 (33%)	1	1	
steigende Bilirubinwerte	1 (17%)		1	
Gallengangstenose	1 (17%)	1		
Paralytischer Ileus	1 (17%)		1	
Gesamt	6 (100%)			

## 4.2 Kohorte 2

## 4.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das zweite Kollektiv besteht aus Patienten mit einem benignen Lebertumor. Es handelt sich um insgesamt 16 Patienten. Darunter waren 10 weibliche (63%) und 6 männliche (37%) Patienten, welches einem Verhältnis von 1,7:1 (w:m) entspricht. Zum Zeitpunkt der Operation waren 7 Patienten (44 %) im Alter zwischen 0-3 Jahren und 9 Patienten (56%) im Alter zwischen 7-16 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 7,8 Jahren (Altersspanne: 0 bis 17 Jahre).

Tabelle Nr.21 Alters- und Geschlechterverteilung der zweiten Kohorte

		n (%)
Alter (Jahre)	0-3	7 (44%)
	7-16	9 (56%)
Geschlecht	weiblich	10 (63%)
	männlich	6 (37%)
Gesamt		16 (100%)

## 4.2.2 Tumorentität und Histopathologie

Bei 4 der insgesamt 16 Patienten wurde eine Zyste als benigner Lebertumor diagnostiziert. Darunter waren zwei Echinokokkus Zysten, eine solitäre Leberzyste sowie eine dysontogenetische, epitheliale Leberzyste. Bei 4 weiteren Patienten (25%)

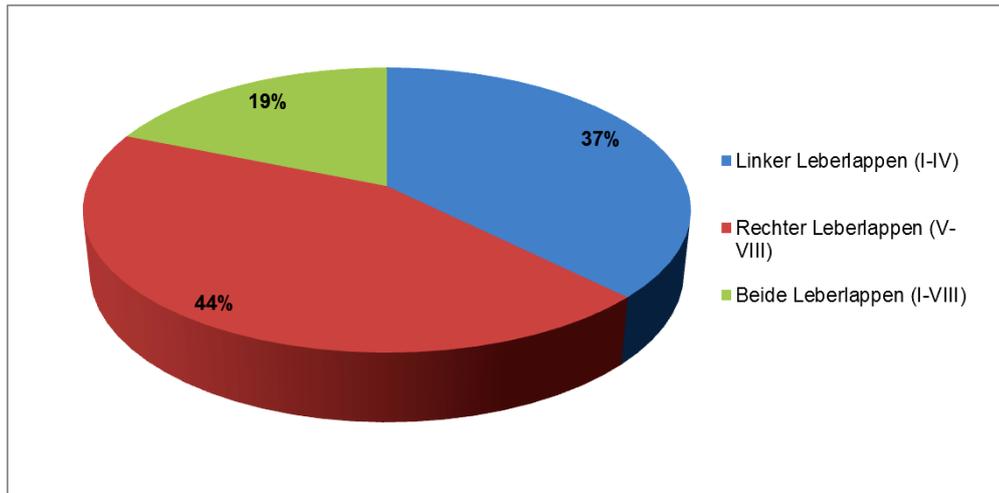
wurde eine fokale noduläre Hyperplasie histopathologisch bestätigt. Zu den weiteren Patienten mit einer intrahepatischen benignen Raumforderung gehören eine Patientin mit einem mesenchymalen Hamartom und zwei Patienten mit einer fokalen Fibromatose der Leber. Dabei handelt es sich zum einem um eine aggressive Fibromatose (Desmoidfibromatose) mit Leberbeteiligung und zum anderen um eine portale Leberparenchymfibrose mit fokalem zirrhotischen Umbau im Rahmen eines Caroli Syndroms. Bei einem weiteren Patienten wurde ein Leberabszess bei septischer Granulomatose festgestellt. Bei 3 Patienten (19%) wurde eine vaskuläre Malformation (VM) der Leber festgestellt und bei den übrigen Patienten war die benigne Raumforderung der Leber ein Leberzelladenom. Der maximale Knotendurchmesser lag in dieser Kohorte durchschnittlich bei 86,5mm (57mm-160mm). 12 der untersuchten Raumforderungen waren dabei uninodulär.

**Tabelle Nr.22 Histopathologie der benignen Lebertumoren**

	n	%
Entität		
Fokale noduläre Hyperplasie	4	25%
Echinokokkus Zyste	2	13%
Solitäre Leberzyste	1	6%
Dysontogenetische epitheliale Leberzyste	1	6%
Mesenchymales Hamartom	1	6%
Fokale Leberparenchymfibromatose	2	13%
Leberabszess	1	6%
Vaskuläre Malformation	3	19%
Leberzelladenom	1	6%
Gesamt	16	100%
	<i>M</i>	min-max
Maximaler Knotendurchmesser	[mm]	[mm]
	86,5	57 - 160

#### 4.2.3 Lokalisation der benignen Lebertumoren

Die Lebertumoren waren bei 6 Patienten (37%) im linken Leberlappen und bei 7 Patienten (44%) im rechten Leberlappen lokalisiert. Bei 3 Patienten (19%) war der Tumor in beiden Leberlappen nachweisbar. Dieses ist im Diagramm Nr. 4 dargestellt.



**Diagramm Nr.4 Lokalisation der benignen Lebertumoren**

Eine genauere Übersicht der benignen Lebertumoren mit den betroffenen Lebersegmenten sowie Leberlappen ist der Tabelle Nr. 23 zu entnehmen.

**Tabelle Nr. 23 Tumorentität und die betroffenen Lebersegmente**

Lebersegmente	<i>LL li</i>			<i>beide LL</i>	<i>LL re</i>			
	II-III	II-IV	IV		V-VIII	VI	VII	VIII
VM		2		1				
Echinokokken-Zyste	1						1	
Zyste					2			
Leberzelladenom						1		
Fibromatose			1		1			
Leberabszess				1				
FNH		2		1	1			
Hamartom					1			

#### 4.2.4 Nebendiagnosen

Zum Operationszeitpunkt hatten 8 der behandelten Patienten eine oder mehr als eine Nebendiagnose. Zu den häufigsten Nebendiagnosen dieser Kohorte zählt jeweils in zwei Fällen (25%) eine peritoneale Adhäsion. Die restlichen Nebendiagnosen kamen nur vereinzelt vor und sind in der Tabelle Nr. 24 aufgelistet.

Tabelle Nr.24

## Nebendiagnosen bei Patienten mit einem benignen Lebertumor

	n
Peritoneale Adhäsionen	2
Ehemaliges Frühgeborenes	1
Septische Granulomatose	1
Caroli-Syndrom	1
Chronische Niereninsuffizienz	1
Primäre biliäre Zirrhose	1
Juvenile Knochenzysteste	1
Kardiomegalie	1
Pulmonale Hypertonie	1
Trikuspidalinsuffizienz	1
Mitralinsuffizienz	1
Herzinsuffizienz	1
Perikarderguss	1
Polyzystische Niere	1
Cholezystolithiasis	1
Splenomegalie	1
Angeborenes Glaukom	1
E. Coli – Sepsis	1

## 4.2.5 Therapeutisches Vorgehen

Das therapeutische Verfahren in dieser Kohorte bestand lediglich aus der chirurgischen Resektion des Tumors. In einem Fall bestand der Verdacht auf eine maligne Raumforderung und es wurde präoperativ eine Biopsie mit einer histopathologischen Begutachtung durchgeführt.

## 4.2.6 Resektionsverfahren

Die rechtsseitige Hemihepatektomie wurde in diesem Patientenkollektiv 5 Mal durchgeführt und die OP-Zeit dauerte bei diesem Operationsverfahren im Durchschnitt 190 Minuten. In einem Fall war die OP-Zeit nicht eindeutig zu eruieren und wurde nicht in die Berechnung miteinbezogen. Die rechtsseitige Hemihepatektomie wurde bei einer Patientin, erkrankt an einer fokalen noduläre Hyperplasie, zwei Patienten mit einer epitheliale Leberzyste, einer Patientin mit einem mesenchymalen Hamartom sowie einem Patienten mit einer Parenchymfibromatose mit fokal zirrhotischen Umbau der Leber durchgeführt. Bei 5 weiteren Patienten war die linksseitige Hemihepatektomie das durchgeführte Operationsverfahren und dauerte durchschnittlich 115 Minuten. Es

wurde bei zwei Patienten mit einer FNH, einer Patientin mit einer Echinokokkus Zyste, sowie zwei Patienten mit einer vaskulären Malformation der Leber durchgeführt. Die erweiterte Hemihepatektomie rechts wurde bei 3 Patienten durchgeführt und dauerte im Durchschnitt 252 Minuten. Es war das Resektionsverfahren der Wahl bei einer Patientin mit einer FNH, einem Patienten mit einem Leberabszess bei septischer Granulomatose, sowie einem Patienten erkrankt an einer vaskulären Malformation. Eine Resektion sonstiger Segmentkombinationen wurde bei insgesamt 2 Patienten durchgeführt und die durchschnittliche Operationszeit betrug hierbei 160 Minuten. Dieses chirurgische Vorgehen wurde bei einer Patientin mit einer Fibromatose vom Desmoid-Typ sowie einer Patientin mit einem Leberzelladenom gewählt. Ein nichtanatomisches Resektionsverfahren wurde bei einem Patienten mit einer Echinokokkus-Zyste durchgeführt und die OP-Zeit lag bei 95 Minuten.

**Tabelle Nr.25 Resektionsverfahren mit der jeweiligen Tumorgruppe und OP-Zeit**

n (%)		Entität						M OP - Zeit (min)
		FNH n=4/16	Zysten n=4/16	Hamartom n=1/16	Fibromatose n=2/16	Abszess n=1/16	VM n=3/16	Adenom 1
HH re	5 (31%)	1	2	1	1			190
HH li	5 (31%)	2	1				2	115
erw HH re	3 (19%)	1				1	1	252
sonstige SE	2 (13%)				1			160
nichtanatom RV	1 (6%)		1					95
Gesamt	16 (100%)							

#### 4.2.7 Erweiterung des Operationsverfahrens

In den meisten Fällen (63%) wurde das jeweilige Resektionsverfahren durch eine simultane Cholezystektomie erweitert. Eine Lymphknotendissektion wurde bei 4 Operationen (25%) simultan durchgeführt, wobei in 6 Fällen bei der gegebenen Datenlage keine Informationen diesbezüglich auffindbar waren. Eine Gallengangsdrainage wurde einmal platziert (s. Tabelle Nr. 26).

**Tabelle Nr.26 Erweiterung des Resektionsverfahrens bei benignen Lebertumoren**

	n	%
Cholezystektomie	10	63%
Lymphknotendissektion	4	25%
Gallengangsdrainage	1	6%
Gesamt	16	100%

#### 4.2.8 Stationärer Aufenthalt und Verweildauer auf der Intensivstation

Die stationäre Verweildauer betrug in dieser Patientengruppe durchschnittlich 14 Tage. Dabei lag die kürzeste Verweildauer bei 7 Tagen und die längste Verweildauer bei 48 Tagen. Der größte Anteil der betroffenen Patienten (11 Patienten, 73%) hatte eine stationäre Verweildauer von  $\leq 10$  Tagen. Der Aufenthalt auf der ITS lag durchschnittlich bei 4 Tagen, wobei der kürzeste Aufenthalt bei einem Tag und der längste bei insgesamt 11 Tagen lag. Der größte Anteil der Patienten (13 Patienten, 87%) hat  $\leq 5$  Tage auf der ITS verbracht. Bei der Beschreibung der Verweildauer wurde der stationäre Aufenthalt eines multimorbiden Frühgeborenen der am 1 postoperativen Tag und somit an seinem ersten Lebenstag verstorben ist, aus der Berechnung herausgenommen.

**Tabelle Nr.27 Verweildauer der Patienten mit benignen Lebertumoren**

	n	%
Verweildauer Station		
$\leq 10$ Tage	11	73%
$> 10$ bis $\leq 20$ Tage	2	13%
$\geq 30$ bis bis $\leq 50$ Tage	2	13%
Verweildauer ITS		
$\leq 5$ Tage	13	87%
$> 5$ bis $\leq 11$ Tage	2	13%
Gesamt	15	100%

#### 4.2.9 Komplikationen während des stationären Aufenthalts

Der intra- und postoperative Verlauf sowie der stationäre Aufenthalt gestalteten sich bei 11 Patienten komplikationsfrei (69%). Bei den restlichen 5 Patienten (31%) wurde jeweils eine Komplikation beobachtet. Einer der Patienten ist am ersten postoperativen Tag bei einer Bradykardie und Lungenblutung verstorben. Bei dem betroffenen

Patienten handelt es sich um ein multimorbides Frühgeborenes mit der Diagnose einer intrahepatischen vaskulären Malformation. Die restlichen Patienten wurden alle erfolgreich konservativ behandelt.

In jeweils zwei Fällen handelt es sich um eine Komplikation II und IIIa- Grades, und in einem Fall um eine Komplikation V Grades.

Bei einer der Komplikationen II Grades, handelt sich um eine Gerinnungsstörung bei einer Patientin mit einer vaskulären Malformation der Leber. Nach Substitution von Vitamin K besserten sich die Gerinnungsparameter und der weitere Verlauf war komplikationsfrei. In dem anderen Fall entwickelte eine Patientin mit einer Echinokokkus Zyste postoperativ zunehmend abdominelle Beschwerden mit mehrfachem Erbrechen. Es wurde ein Subileus festgestellt und symptomatisch behandelt. Im weiteren Verlauf besserten sich die Beschwerden und es erfolgte ein komplikationsloser Kostaufbau. Zu der Komplikationen IIIa Grades zählen zum einem eine interventionspflichtige Gallenleckage bei einem Patienten mit einer Leberparenchymfibromatose, die mittels einer ERC (Endoskopisch Retrograden Cholangiographie) und einer simultanen Papillotomie behandelt worden ist. Der weitere stationäre Verlauf gestaltete sich ohne Komplikationen. In dem anderen Fall entwickelte ein Patient mit einer Echinokokkus Zyste der Leber, postoperativ ein Seropneumothorax, der mit Hilfe einer Pleuradrainage und Antibiose erfolgreich therapiert wurde. Bei der einzigen Komplikation V Grades, handelt es sich um ein multimorbides Frühgeborenes, bei dem aufgrund einer AV-Malformation im linken Leberlappen bei zunehmender kardialer Dekompensation und anhaltender Lebersynthesestörung explorativ eine Laparatomie mit anschließender erweiterter HH rechts durchgeführt wurde. Das Frühgeborene (30+1 Schwangerschaftswoche SSW, 1495g) verstarb am ersten postoperativen Tag an einer Bradykardie und Lungenblutung. Dieser Fall wird in der Beschreibung des postoperativen Verlaufs dieser Kohorte aus der Berechnung herausgenommen, weil die Leberteileresektion und das intrahepatische Tumorleiden nicht im direkten Zusammenhang mit dem Tod des Patienten standen.

Eine Übersicht mit den genannten postoperativen Komplikationen ist der Tabelle Nr. 28 zu entnehmen.

**Tabelle Nr.28    Komplikationen mit Klassifikation nach Clavien-Dindo bei PBLT-Patienten**

	n=5 (100%)	Entität		
		VM n=2/5	Zyste n=2/5	Fibromatose n=1/5
Komplikation II Grades	2 (40%)			
Gerinnungsstörung	1	1		
Subileus	1		1	
Komplikation IIIa Grades	2 (40%)			
Gallenleckage	1			1
Spontanpneumothorax	1		1	
Komplikation V* Grades	1 (20%)			
Bradykardie/Lungenblutung	1	1		

\*Multimorbides Frühgeborenes

#### 4.2.10        Intraoperative Komplikationen

Intraoperativ ist in dieser Patientengruppe keine Komplikation aufgetreten.

#### 4.2.11        Poststationärer Krankheitsverlauf

Die Patienten wurden poststationär weiterbetreut und stellten sich regelmäßig zur Nachuntersuchungen vor. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten (Range: 1 – 132 Monate) waren 15 der operierten Patienten (100 %) am Leben.

Dabei wurde bei einem Patienten eine Komplikation beobachtet und erfolgreich behandelt. Bei einem weiteren Patienten kam es zum Rezidiv der Grunderkrankung (Aggressive Fibromatose), so dass zwei Revisionseingriffe notwendig waren.

#### 4.2.12        Rezidive

In einem Fall kam es 8 Monate postoperativ zu einem Rezidiv der aggressiven Fibromatose mit einem ausgeprägten Verwachsungsbauch sowie einem subhepatischen Tumor. Es erfolgte ein Relaparatomie mit Adhäsioolyse, Jejunumteilresektion und einer simultanen atypischen Leberteilresektion. 3 Monate später musste der Patient aufgrund eines Rezidivs mit einer Stenose des Colon transversum erneut operiert werden. Es erfolgte eine Adhäsioolyse, Übernähung des Duodenums und Jejunums, eine Colon transversum Resektion mit E/E-Ascendosigmoidostomie sowie Splenektomie und Appendektomie. Der weitere postoperative Verlauf war bei einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren komplikationsfrei.

#### 4.2.13 Poststationäre Komplikationen

Poststationär wurde bei einem Patienten, erkrankt an einer dysontogenetischen epithelialen Leberzyste eine Komplikation beobachtet. So trat bei der betroffenen Patientin 11 Monate postoperativ eine symptomatische Zwerchfellhernie auf. Es erfolgte eine Relaparatomie mit Direktverschluss der Hernie, Adhäsiolyse sowie Übernähung einer Deserosierung des Dickdarms. Der weitere stationäre und poststationäre Verlauf gestaltete sich komplikationsfrei.

#### 4.3 Kohorte 3

##### 4.3.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Die dritte Gruppe besteht aus Patienten erkrankt an einem sekundär maligner Lebertumor. Es handelt sich um insgesamt 5 Patienten. Darunter waren 5 männliche (100%) Patienten. Zum Zeitpunkt der Operation waren 2 Patienten (40%) im Alter zwischen 1-4 Jahren und 3 Patienten (60%) im Alter zwischen 12-17 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation bei 9,9 Jahren (Altersspanne: 21 bis 214 Monate).

**Tabelle Nr.29 Alters- und Geschlechterverteilung der dritten Kohorte**

		n (%)	
Alter (Jahre)	1-4	2	(40%)
	12-17	3	(60%)
Geschlecht	männlich	5	(100%)
Gesamt		5	(100%)

##### 4.3.2 Tumorentität und Histopathologie

Die Histopathologie zeigte bei allen untersuchten Lebertumoren einen anderen Primärtumor als Ursprung. Zum einen wurde die Lebermetastase eines neuroendokrinen Karzinoms festgestellt, wobei in diesem Fall die Lokalisation des Primarius nicht eruiert werden konnte und es sich somit um ein CUP (Cancer of Unknown Primary) handelt. Zudem wurden ein metastasiertes Neuroblastom, ein Ganglioneuroblastom sowie ein Nephroblastom vom Mischtyp als sekundär maligne Raumforderung der Leber diagnostiziert. Bei einem 13 jährigen Patienten wurde die Diagnose eines metastasierten kleinzelligen desmoplastischen Tumors (Desmoplastic Small Round Cell Tumor, DSRCT) mit einer bestehenden Peritonealkarzinose gestellt.

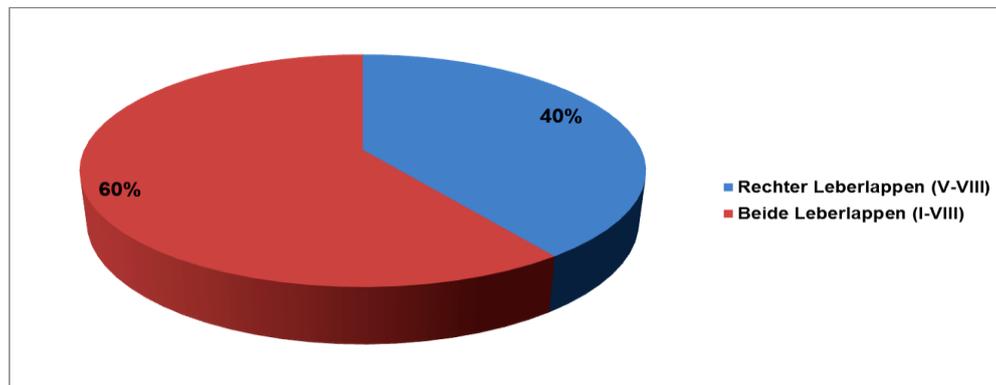
Es handelt sich dabei um eine sehr seltene maligne Neubildung im Kindesalter. Der maximale Knotendurchmesser lag durchschnittlich bei 25,8 mm wobei die Größe des Durchmessers zwischen 6 mm und 46 mm schwankte. Der Tumor war in 4 Fällen (80%) multinodulär und in einem Fall (20%) uninodulär. Der Tumor wurde bei 4 Patienten im Gesunden entfernt (R0-Resektion) und bei einem Patienten waren keine Angaben zum Resektionsstatus auffindbar. Der Resektionsabstand zum Tumorknoten lag durchschnittlich bei 9,3 mm (0,5-35mm). In einem Fall gab es keine Angaben zum Resektionsabstand. Bei 2 Patienten waren die Lymphknoten histopathologisch tumorfrei und bei zwei weiteren Patienten wurden Tumorzellen in den Lymphknoten festgestellt. In einem Fall waren keine Angaben diesbezüglich eruierbar.

**Tabelle Nr.30 Histopathologie der sekundär malignen Lebertumoren**

	n	%
Entität		
Kleinzelliger desmoplastischen Tumor	1	20%
Nephroblastom	1	20%
Neuroblastom	1	20%
Karzinoid / CUP	1	20%
Ganglioneuroblastom	1	20%
Tumorknoten		
Uninodulär	1	20%
Multinodulär	4	80%
Resektion		
R0-Resektion	4	80%
Keine Angaben	1	20%
LK-Metastasen		
LK-Befall	2	40%
Kein LK-Befall	2	40%
Keine Angaben	1	20%
Gesamt	5	100%
Maximaler Knotendurchmesser	<i>M</i> [mm]	min-max [mm]
	25,8	6 – 46

#### 4.3.3 Lokalisation der sekundär malignen Lebertumoren

Die Tumoren waren bei 3 Patienten in beiden Leberlappen und bei 2 der Patienten im rechten Leberlappen nachweisbar. Dieses ist im Diagramm Nr. 5 dargestellt



**Diagramm Nr.5 Lokalisation der sekundär malignen Lebertumoren**

Eine genauere Übersicht der sekundär malignen Lebertumoren sowie der betroffenen Lebersegmenten und Leberlappen ist der Tabelle Nr. 31 zu entnehmen.

**Tabelle Nr.31 Tumorentität und die betroffenen Lebersegmente**

Lebersegmente	<i>beide Leberlappen</i>			<i>LL re</i>
	II, VIII	II, III, V, VI, VIII	IV- VIII	V- VIII
Karzinoid				1
Nephroblastom			1	
Neurblastom	1			
Ganglioneuroblastom		1		
DSRCT				1

#### 4.3.4 Nebendiagnosen

Zum Operationszeitpunkt hatten 3 der behandelten Patienten eine peritoneale Adhäsion als Nebendiagnose.

#### 4.3.5 Therapeutisches Vorgehen

Das therapeutische Verfahren in dieser Kohorte bestand aus der chirurgischen Resektion des Tumors und in den meisten Fällen aus einer adjuvanten und neoadjuvanten chemotherapeutischen Behandlung.

Bei 4 Patienten (80%) wurde sowohl eine neoadjuvante, als auch adjuvante Chemotherapie durchgeführt. In einem Fall (20%) wurde keine chemotherapeutische Therapie vollzogen.

#### 4.3.6 Resektionsverfahren

Die rechtsseitige Hemihepatektomie wurde bei zwei Patienten durchgeführt und die OP-Zeit dauerte durchschnittlich 205 Minuten. Dabei handelte es sich um einen Patienten mit einem metastasierten neuroendokrinen Karzinom sowie um einen Patient erkrankt an einem metastasierten kleinzelligen desmoplastischen Tumor. Das nichtanatomische Resektionsverfahren wurde ebenfalls bei zwei Patienten (40%) durchgeführt und die OP-Zeit lag hierbei durchschnittlich bei 178 Minuten. In einem Fall handelt es sich um einen Patienten mit einer Lebermetastase eines Neuroblastoms und dem anderen Fall war es ein Patient mit der Metastase eines Ganglioneuroblastoms. Die erweiterte Hemihepatektomie rechts wurde einmal durchgeführt und die Operationszeit lag hier bei 401 Minuten. Es handelte sich dabei um einen Patienten mit einer Metastase eines Nephroblastoms vom Mischtyp. Die Anzahl der jeweiligen Resektionsverfahren mit der durchschnittlichen Operationsdauer sowie der jeweiligen Tumorentität, sind der Tabelle Nr.32 zu entnehmen.

**Tabelle Nr.32 Resektionsverfahren mit der jeweiligen Tumorgruppe und OP-Zeit**

	n (%)	Entität					M OP - Zeit (min)
		DSRCT	Nephroblastom	Neuroblastom	Karzinoid	Ganglioneuroblastom	
		HH re	2 (40%)	1		1	
nichtanatom RV	2 (40%)			1		1	178
erw HH re	1 (20%)		1				401
Gesamt	5 (100%)						

#### 4.3.7 Erweiterung des Operationsverfahrens

In den meisten Fällen (80%) wurde das jeweilige Resektionsverfahren durch eine simultane Cholezystektomie erweitert. Eine Lymphknotendisektion wurde bei 3 Operationen (60%) simultan durchgeführt und in einem Fall wurde eine Gallengangsdrainage platziert. Bei einem Patienten, erkrankt an einem metastasierten kleinzelligen desmoplastischen Tumor, wurde simultan zur rechtsseitigen Hemihepatektomie (Lebersegmente V-VIII) und Cholezystektomie, metastasensuspektes Peritoneum im kleinen Becken und im Bereich des Zwerchfells exzidiert. Die OP-Dauer dauerte hierbei insgesamt 158 Minuten und verlief komplikationsfrei. Eine Übersicht der jeweiligen Erweiterungen der Operationsverfahren ist in der Tabelle Nr.33 veranschaulicht.

**Tabelle Nr.33 Erweiterungen des Operationsverfahrens bei Patienten mit einem SMLT**

	N	%
Cholezystektomie	4	80,0%
Lymphknotendissektion	3	60,0%
Gallengangsdrainage	1	20,0%
Exzision von peritonealem Gewebe	1	20,0%
Gesamt	5	100%

#### 4.3.8 Stationärer Aufenthalt und Verweildauer auf der Intensivstation

Die stationäre Verweildauer lag in dieser Patientengruppe bei durchschnittlich 15,4 Tagen. Dabei dauerte die kürzeste Verweildauer 8 Tage und die längste Verweildauer 22 Tagen. Der Aufenthalt auf der ITS lag durchschnittlich bei 4,2 Tagen, wobei der kürzeste Aufenthalt bei 3 Tagen und der längste Aufenthalt bei 7 Tagen lag.

#### 4.3.9 Komplikationen während des stationären Aufenthalts

Der intra- und postoperative Verlauf sowie der stationäre Aufenthalt gestalteten sich bei 2 Patienten komplikationsfrei (40%). Bei den restlichen 3 Patienten (60%) wurde jeweils eine Komplikation beobachtet.

Es wurde jeweils eine Komplikation II Grades sowie eine Komplikation IIIa Grades beobachtet. In einem weiteren Fall ist eine Komplikation IIIb Grades aufgetreten, so dass eine Revisionsoperation notwendig war.

Bei der Komplikation IIa Grades, wurde bei einem Patienten mit einem metastasierten Ganglioneuroblastom, postoperativ eine eingeschränkte Gerinnung festgestellt, so dass Vitamin K substituiert werden musste. Der weitere Verlauf gestaltete sich bei dem betroffenen Patienten unkompliziert.

Bei einem Patienten mit einer Lebermetastase eines Nephroblastoms, entwickelte sich postoperativ eine interventionspflichtige Gallenleckage, welche mittels einer CT gesteuerten Anlage einer Saug-Spül-Drainage erfolgreich behandelt worden ist. Der weitere stationäre Aufenthalt gestaltete unkompliziert. Es handelt sich dabei um eine Komplikation IIIa Grades.

Im letzten Fall handelt es sich um eine Komplikation IIIb Grades. Dabei entwickelte sich bei einem Patienten mit einer Lebermetastase eines neuroendokrinen Karzinoms, postoperativ eine revisionspflichtige Nachblutung aus der mittleren Lebervene. Es

erfolgte eine Relaparatomie mit operativer Blutstillung. Der weitere stationäre Verlauf gestaltete sich komplikationsfrei.

**Tabelle Nr.34** Komplikationen stationär nach Clavien-Dindo bei Patienten mit einem SMLT

	n=3	Entität		
		Karzinoid	Nephroblastom	Ganglioneuroblastom
Komplikation II Grades	1			
Gerinnungsstörung	1			1
Komplikation IIIa Grades	1			
Galleleckage	1		1	
Komplikation IIIb Grades	1			
Nachblutung	1	1		

#### 4.3.10 Intraoperative Komplikationen

Intraoperativ sind keine Komplikationen aufgetreten.

#### 4.3.11 Poststationärer Krankheitsverlauf

Die Patienten wurden poststationär weiterbetreut und stellten sich regelmäßig zur Nachuntersuchungen vor. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten (Range: 2–107 Monate) waren 4 der operierten Patienten (80 %) am Leben. Ein Patient ist verstorben.

#### 4.3.12 Rezidive

Ein Patient, erkrankt an einem metastasierten Neuroblastom ist knapp zwei Monate nach dem nichtanatomischen Resektionsverfahren (Exzision des Segments VIII und Keilexzision des Segments II) am Multiorganversagen verstorben. Bei dem betroffenen Patienten ist bereits ein Monat nach der Operation in der Sonografie des Abdomens ein Rezidiv mit Tumorprogredienz und nekrotischen Anteilen im Bereich der Leber nachgewiesen worden. Im weiteren Verlauf wurde bei dem betroffenen Patienten ein Progress der Erkrankung mit Bauchmerzen, Fieber, CRP-Anstieg sowie eine Größenzunahme der paraaortaler LK beobachtet.

#### 4.3.13 Poststationäre Komplikationen

Poststationäre Komplikationen wurden bei einem Patienten beobachtet. Der betroffene Patient war an einem metastasierten Nephroblastom vom Mischtyp erkrankt und entwickelte 5 Monate postoperativ eine zunehmende Cholestase bei bestehender Gallengangsstenose, so dass eine ERCP mit Stenteinlage notwendig war. Der Patient

wurde bereits während des stationären Aufenthalts aufgrund einer symptomatischen Gallenleckage behandelt. Vier Monate nach der stationären Entlassung entwickelte sich eine erneute Cholestase, die zunächst mittels einer ERCP und anschließend durch Anlage einer Yamakawa-Drainage behandelt wurde. Im weiteren Verlauf erfolgten zwei weitere Revisionen der ERCP sowie der Drainage. Der weitere poststationäre Verlauf gestaltete sich unkompliziert.

Komplikationen verbunden mit einer Gallenwegsläsion wurden in dieser Kohorte während des gesamten Beobachtungszeitraums bei einem Patienten festgestellt und erfolgreich behandelt.

#### 4.4 Statistischer Zusammenhang der postoperativen Komplikationen

Untersucht man den statistischen Zusammenhang zwischen den Patientenkohorten (PMLT, BLT und SMLT) und der Häufigkeit der postoperativen Komplikationen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, angewandt auf Kreuztabellen, lässt sich bei einem p-Wert von 0,279 kein signifikanter Zusammenhang nachweisen (s. Tabelle Nr. 35 und Nr. 36).

**Tabelle Nr. 35 Kreuztabelle, Patientenkohorten bezogen auf Komplikationen in %**

			Komplikationen		Gesamt
			ja	nein	
Entität	maligne LT	Anzahl	14	15	29
		% innerhalb von Entität	48,3%	51,7%	100,0%
	benigne LT	Anzahl	4	11	15
		% innerhalb von Entität	26,7%	73,3%	100,0%
	sek. maligne. LT	Anzahl	3	2	5
		% innerhalb von Entität	60,0%	40,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	21	28	49
		% innerhalb von Entität	42,9%	57,1%	100,0%

**Tabelle Nr. 36 Chi-Quadrat-Test angewandt auf Kreuztabellen, Zusammenhang zwischen den Patientenkohorten und der Komplikationshäufigkeit, Freiheitsgrade (df),p=0,279**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,553 <sup>a</sup>	2	<b>0,279</b>
Likelihood-Quotient	2,629	2	0,269
Zusammenhang linear-mit-linear	,092	1	0,762
Anzahl der gültigen Fälle	49		

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,14.

#### 4.4.1 Postoperative Gallenwegskomplikationen bezogen auf Resektionsverfahren

Betrachtet man die postoperativen Gallenwegskomplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum (stationär und poststationär) bezogen auf das jeweilige Resektionsverfahren, ist ein gehäuftes Auftreten der Gallenwegskomplikationen bei den Patienten mit Zustand nach erweiterter Hemihepatektomie rechts erkennbar.

**Tabelle Nr. 37 Gallenwegskomplikationen bezogen auf das jeweilige Resektionsverfahren**

	n = 9 (100%)	Resektionsverfahren				
		HH li n=1/15	erw HH li n=1/2	HH re n=1/11	erw HH re n=5/9	sonstige SE n=1/7
Komplikation IIIa Grades	6 (67%)					
infiziertes Biliom	2				1	1
gallige Peritonitis	1		1			
Gallenleckage	2			1	1	
Gallengangsstenose	1				1	
Komplikation IIIb Grades	3 (33%)					
Biliom/Abszess	1	1				
Gallenleckage	2				2	

Untersucht man diesen Zusammenhang mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, angewandt auf Kreuztabellen, ist die erweiterte Hemihepatektomie rechts am häufigsten mit Komplikationen assoziiert und mit einem p-Wert von 0,034 statistisch signifikant (s. Tabelle Nr. 38 und Nr. 39).

**Tabelle Nr. 38 Kreuztabelle, Resektionsverfahren und der Anteil der Gallenwegskomplikationen (Komplikationen\_GG) in %**

			Komplikationen_GG		Gesamt
			Ja	Nein	
Resektionsverfahren	HH li	Anzahl	1	14	15
		% innerhalb von Komplikationen_GG	11,1%	35,0%	30,6%
	li_lat SE	Anzahl	0	1	1
		% innerhalb von Komplikationen_GG	0,0%	2,5%	2,0%
	erw HH li	Anzahl	1	1	2
		% innerhalb von Komplikationen_GG	11,1%	2,5%	4,1%
	HH re	Anzahl	1	10	11
		% innerhalb von Komplikationen_GG	11,1%	25,0%	22,4%
	re-po SE	Anzahl	0	1	1
	% innerhalb von Komplikationen_GG	0,0%	2,5%	2,0%	
erw HH re	Anzahl	5	3	8	
	% innerhalb von Komplikationen_GG	55,6%	7,5%	16,3%	
sonstige SE	Anzahl	1	6	7	
	% innerhalb von Komplikationen_GG	11,1%	15,0%	14,3%	
nichtanatom SE	Anzahl	0	4	4	
	% innerhalb von Komplikationen_GG	0,0%	10,0%	8,2%	
Gesamt	Anzahl	9	40	49	
	% innerhalb von Komplikationen_GG	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabelle Nr. 39 Chi-Quadrat-Test angewandt auf Kreuztabellen, Komplikationen bezogen auf die Resektionsverfahren (Freiheitsgrade (df)), p=0,034**

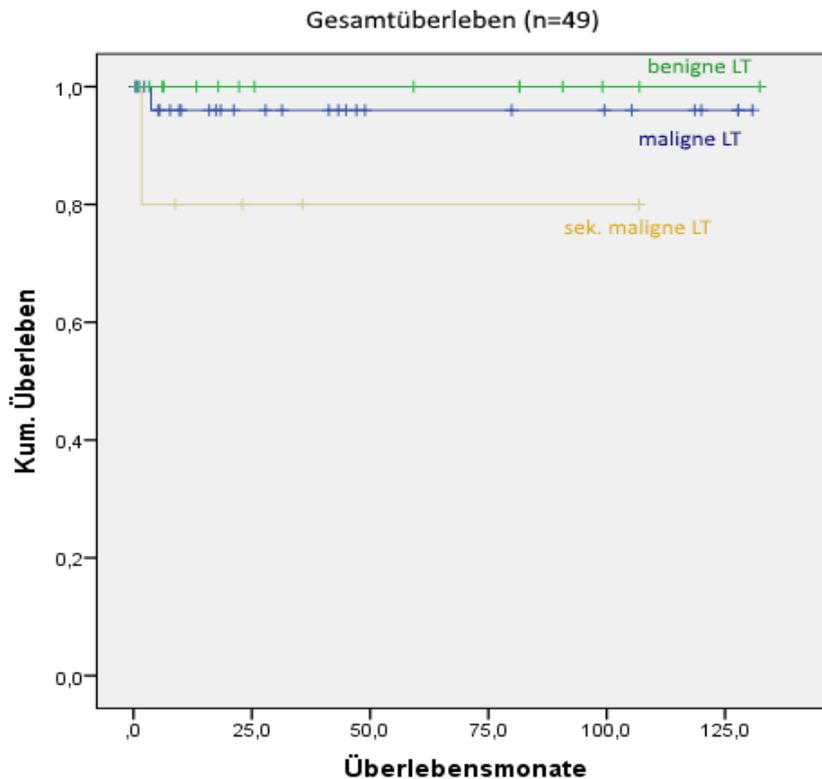
	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	15,155 <sup>a</sup>	7	<b>0,034</b>
Likelihood-Quotient	13,589	7	0,059
Zusammenhang linear-mit-linear	1,420	1	0,233
Anzahl der gültigen Fälle	49		

a. 12 Zellen (75,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,18.

#### 4.5 Überlebensraten

##### 4.5.1 Überleben der drei Kohorten

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der drei Kohorten wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens berechnet. Die Überlebensfunktionen sind in der Grafik Nr.1 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass Patienten mit einem benignen Lebertumor postoperativ eine 5-Jahre-Überlebensrate von 100% aufzeigen. Dabei sei erneut erwähnt, dass der Fall des multimorbiden Patienten, der am 1 Lebenstag verstarb aus der Berechnung herausgenommen worden ist. Patienten mit einem primär malignen Lebertumor haben nach der Leberteileresektion eine 5-Jahre-Überlebensrate von 97% und die niedrigste Überlebensrate zeigt sich bei den sekundär malignen Lebertumoren mit 80%. Um die Überlebenszeiten der jeweiligen Patientengruppen statistisch miteinander zu vergleichen wurde der Log Rank Test (Mantel Cox) angewandt. Der p-Wert des Log Rank Tests liegt bei 0,157 und ist somit nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind in der Grafik Nr. 1 und der Tabelle Nr. 40 veranschaulicht.



**Grafik Nr. 1** Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier mit dem Gesamtüberleben der drei Patientenkohorten. **Patienten mit einem benignen Lebertumor (LT)**, **Patienten mit einem malignen Lebertumor** und **Patienten mit einem sekundär malignen Lebertumor**

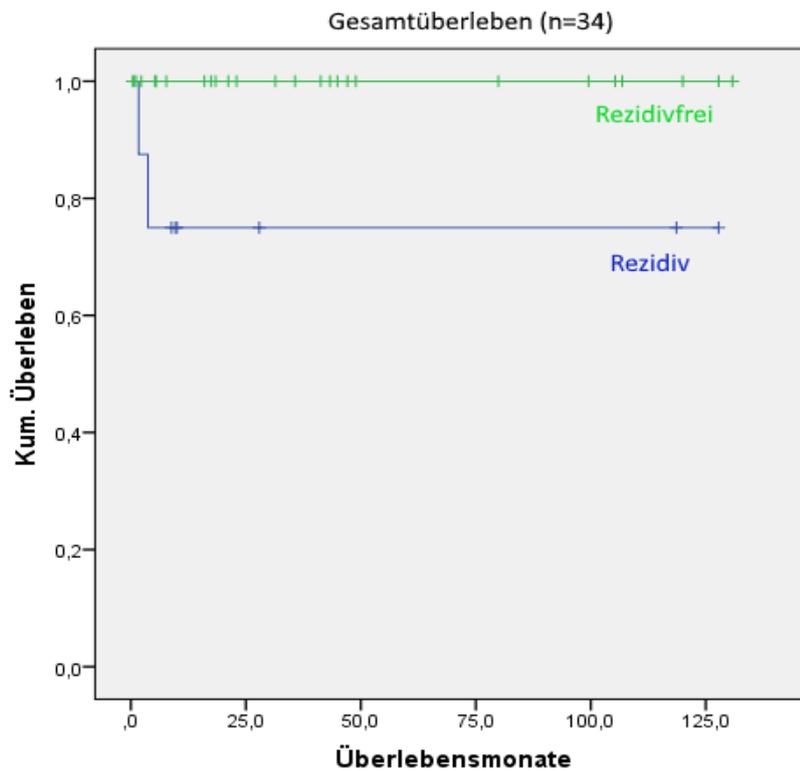
**Tabelle Nr. 40** Übersicht der jeweiligen 5-Jahres-Überlebensraten der drei Patientenkohorten in % ,  $p=0,157$

Variable	Anzahl n	%	5- Jahres Überlebensrate in %	Univariate Analyse	
				P	HR (95% CI)
<b>Entität</b>				0.157	
maligne LT	29	59%	97		
benigne LT	15	31%	100		
sek. maligne. LT	5	10%	80		
Gesamt	49	100%			

#### 4.5.2 Überleben in Abhängigkeit eines Rezidivs

Betrachtet man die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem primär und sekundär malignen Lebertumor (n=34) in Abhängigkeit von einem Rezidiv des Tumorleidens, so erhält man die in der Grafik Nr. 2 dargestellte Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier. Es ist ersichtlich, dass Patienten ohne Rezidiv eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100% aufzeigen, wohingegen Patienten, bei denen ein Rezidiv aufgetreten ist, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75% aufzeigen.

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des Log Rank Test miteinander verglichen und zeigten eine Signifikanz von  $p=0,014$ . Patienten ohne Rezidiv haben also eine statistisch signifikant erhöhte Lebenserwartung, als diejenigen mit Rezidiv. Eine multivariate Analyse konnte bei fehlender Signifikanz in den univariaten Analysen der vorherigen Überlebenswahrscheinlichkeiten nicht durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind in der Grafik Nr. 2 und der Tabelle Nr. 41 veranschaulicht.



**Grafik Nr.2** Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier mit dem Gesamtüberleben der **Patienten ohne Rezidiv** sowie der **Patienten mit einem Rezidiv** ( $p = 0,014$ )

**Tabelle Nr. 41** Übersicht der jeweiligen Überlebensraten in % der beiden Patientengruppen (Patienten ohne Rezidiv und Patienten mit Rezidiv),  $p=0,014$

Variable	Anzahl n	%	5- Jahres Überlebensrate in %	Univariate Analyse	
				P	HR (95% CI)
<b>Rezidiv</b>				<b>0.014</b>	
ja	8	24%	75		
nein	26	76%	100		
Gesamt	34	100%			

## 5. Diskussion

### 5.1 Patientenhäufigkeit sowie Alters- und Geschlechterverteilung

Der größte Anteil der Patienten im beobachteten Patientenkollektiv ist an einem primär malignen Lebertumor erkrankt (58%). Dabei ist das Hepatoblastom die häufigste (69%) und das HCC die zweithäufigste (17%) maligne Raumforderung der Leber. Der Anteil der benignen Lebertumoren liegt bei 32%. Diese Häufigkeitsverteilung ist typisch für primäre Lebertumoren im Kindes- und Jugendalter.<sup>27,33,34,36,53</sup> So beschreiben Finegold et al. in ihrem Review aus dem Jahr 2008, dass zwei Drittel aller neu entdeckten primären Lebertumoren im Kindesalter maligne sind und dass Hepatoblastome bei Kindern unter 5 Jahren mit einer Häufigkeit von 91% auftreten.<sup>27</sup> Leberzellkarzinome sind in dieser Altersgruppe mit einer Häufigkeit von 12,8% viel seltener,<sup>27</sup> sie sind vermehrt bei Kindern über 10 Jahren vorzufinden.<sup>27,45</sup> Undifferenzierte, embryonale Sarkome der Leber (UESL) sind sehr selten und treten vermehrt bei Kindern zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr auf.<sup>27,33,36</sup> Betrachtet man die Altersverteilung in dieser Studie, sind alle beobachteten Hepatoblastome bei Kindern unter 5 Jahren diagnostiziert worden. Alle Hepatozellulären Karzinome wurden bei Patienten im Alter zwischen 14 und 17 Jahren festgestellt. Die drei Patienten mit einem Sarkom der Leber, waren im Alter zwischen 4 und 17 Jahren. Das Alter der Patienten mit einem benignen Lebertumor lag größtenteils zwischen 7-16 Jahren, wobei alle Patienten mit einer vaskulären Malformation der Leber deutlich jünger waren. Somit stimmt die Altersverteilung der beobachteten Lebertumoren in unserer Studie mit Angaben in der Literatur überein.<sup>27,31,33,36,45,52,53</sup> Aus diesen Gründen sollte bei einer neu aufgetretenen Raumforderungen der Leber im Kindes- und Jugendalter, stets ein malignes Geschehen ausgeschlossen werden.

Bezüglich der Geschlechterverteilung der drei Kohorten ist zu erkennen, dass die primär und sekundär malignen Lebertumoren häufiger bei männlichen Patienten auftreten. Das erhöhte Auftreten von Hepatoblastomen und Leberzellkarzinomen bei männlichen Patienten stimmt mit häufigen Literaturangaben überein.<sup>27,33,45,53</sup> Die Publikation von Aronson et al. aus dem Jahr 2016 beschreibt jedoch ein gleich häufiges Auftreten der Hepatoblastome bei Jungen und Mädchen.<sup>36</sup> Dieses konnte in unserer Arbeit nicht bestätigt werden, was an dem verhältnismäßig kleinem Gesamtkollektiv der HB-Patienten liegen könnte (n=20).

Die benignen Lebertumoren sind in unserem Kollektiv am häufigsten bei weiblichen Patienten vertreten. Alle Kinder und Jugendlichen mit einer FNH oder einem Leberzelladenom waren weiblich. Diese Geschlechterverteilung ist typisch und wird auch in aktuellen Studien entsprechend beschrieben.<sup>51-54</sup>

## 5.2 Metastasierung der primär malignen Lebertumoren

Betrachtet man das Metastasierungsmuster der primär malignen Lebertumoren im untersuchten Patientenkollektiv, so waren bei 7 der HB-Patienten (35%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose pulmonale Raumforderungen nachweisbar. Alle betroffenen Patienten wurden neben der Tumorsektion mittels neoadjuvanter Chemotherapie behandelt. Nach der präoperativen Chemotherapie waren im prä- und postoperativen Tumorstaging bei fünf der betroffenen Patienten (72%) die pulmonalen Raumforderungen nicht mehr nachweisbar. Dieses kann durch das gute Ansprechen der Hepatoblastome auf eine Chemotherapie erklärt werden, was in aktuellen Veröffentlichungen bestätigt wird.<sup>27,36,41-43</sup> Anhand der beschriebenen Fälle wird der hohe Stellenwert einer präoperativen Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Hepatoblastom ersichtlich. Das häufige pulmonale Metastasierungsmuster sowie der eher seltene Befall der regionären Lymphknoten bei dem Hepatoblastom ist bekannt und wird in zahlreichen Publikationen beschrieben.<sup>27,34,36,53</sup> Im Kollektiv der HB-Patienten dieser Arbeit waren alle histopathologisch untersuchten Lymphknoten tumorfrei. Im Fall eines 4 Jährigen männlichen Patienten wurde eine ossäre Metastasierung des Hepatoblastoms mit Befall der HWK 7-BWK 2 festgesellt. Pulmonale Metastasen waren in diesem Fall nicht nachweisbar. Es handelt sich zwar um ein sehr seltenes Metastasierungsmuster bei einem Hepatoblastom,<sup>27,36</sup> jedoch sollte es im Rahmen der prä- und postoperativen Diagnostik, insbesondere bei einem fortgeschrittenem Befund beachtet werden.

Studien belegen, dass Patienten mit einem Leberzellkarzinom, einschließlich des FL-HCC, häufig Lymphknotenmetastasen aufweisen.<sup>34,36,47,59</sup> Im untersuchten Patientenkollektiv wurde ein vergleichbarer Befund festgestellt. So waren bei den HCC-Patienten in 3 von 5 Fällen (60%) Tumorzellen in den regionären Lymphknoten nachweisbar.

Aus diesem Grund sollte im Rahmen der präoperativen Diagnostik sowie der postoperativen Beobachtung, bei den HB-Patienten vermehrt auf mögliche

Lungenmetastasen geachtet werden. Bei den Patienten erkrankt an einem hepatozellulären Karzinom ist insbesondere ein Lymphknotenbefall zu beachten.

### 5.3 Lokalisation der Lebertumoren

Die primär malignen Lebertumoren sind bei den meisten Patienten in dieser Arbeit im linken oder in beiden Leberlappen beobachtet worden. Das vereinzelt in der Literatur beschriebene häufigere Auftreten des Hepatoblastoms im rechten Leberlappen,<sup>33</sup> konnte in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Die in mehreren Studien beschriebene Prävalenz des FL-HCC im Bereich des linken Leberlappens<sup>36,46</sup> konnte auch in unserer Arbeit aufgezeigt werden.

### 5.4 Histopathologie der Lebertumoren

Bei der Betrachtung der Histopathologie der Lebertumoren fällt auf, dass die Hepatoblastome im untersuchten Patientenkollektiv größtenteils (75%) eine epitheliale Differenzierung und nur 5% eine gemischt epitheliale und mesenchymale Komponente aufweisen. In der Literatur werden etwa 55% aller Hepatoblastome mit epithelialer und 40%-45% mit gemischt epithelial und mesenchymal Differenzierung beschrieben.<sup>53,60</sup> Der geringe Anteil der Patienten mit einer mesenchymaler Komponente ist in diesem Patientenkollektiv also untypisch, eine Erklärung dafür konnte nicht gefunden werden. Die histopathologische Begutachtung des Hepatoblastoms stellt aufgrund der Seltenheit dieser Tumorerkrankung eine besondere Herausforderung an den Pathologen dar. Eine enge Zusammenarbeit mit histopathologische Referenzzentren für Kindertumoren ist entscheidend für die endgültige Diagnose. Die ausführliche Histopathologie der Hepatoblastome ist auch deswegen von großer Bedeutung, weil Studien zeigen, dass bei Patienten mit einem solitären Hepatoblastom von ausschließlich fetaler Differenzierung sowie einem niedrigen Mitoseindex, die alleinige chirurgische Tumorsektion als Therapie ausreichend sein kann.<sup>28,36</sup> Das Hepatozelluläre Karzinom war in 4 von 5 Fällen in diesem Kollektiv von einem fibrolamellären Subtyp. Laut aktueller Studienlage ist es eine häufige Variante in dieser Altersgruppe.<sup>36,45,47</sup>

### 5.5 Nebendiagnosen

Im Kollektiv der Patienten mit einem primär malignen Lebertumor wurde als häufigste Nebendiagnose bei 5 der Patienten (29%) eine Frühgeburt beobachtet. Frühgeburtlichkeit sowie ein erniedrigtes Geburtsgewicht werden in gängiger Literatur

als ein Risikofaktor für das Auftreten eines Hepatoblastom beschrieben.<sup>27,30,31,36</sup> Dabei wird insbesondere bei Säuglingen mit einem Geburtsgewicht von <1500 g ein bis zu 20-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Hepatoblastoms erwähnt.<sup>61,62</sup> In drei Fällen wurde in der ersten Kohorte das genetisch bedingte Beckwith-Wiedemann-Syndrom als Nebendiagnose festgestellt. Davon waren zwei der betroffenen Patienten an einem Hepatoblastom und einer der Patienten an einem Nested (ossifying) Stromal- Epithelial Tumor erkrankt. Das gehäufte Auftreten des Großwuchs-Syndroms zusammen mit einem Hepatoblastom sowie mit einem NSET, wird auch in gängiger Literatur beschrieben.<sup>27,34,36,53,61</sup> Aus diesem Grund bedarf eine Raumforderung der Leber bei Kindern mit den oben erwähnte Risikofaktoren einer sofortigen klinischen Abklärung. Bei den Patienten mit einem benignen Lebertumor konnte kein gehäuftes Auftreten einer bestimmten Nebendiagnose mit einer spezifischen benignen Raumforderung der Leber beobachten werden.

#### 5.6 Stationärer Aufenthalt und Verweildauer auf der Intensivstation

Betrachtet man die stationäre Verweildauer der drei Patientenkohorten, so fällt auf, dass die Patienten mit einem primär malignen Lebertumor den längsten Krankenhausaufenthalt hatten. Dieses liegt zum einem daran, weil innerhalb dieser Kohorte die größte Anzahl von interventionspflichtigen, postoperativen Komplikationen aufgetreten ist. Zudem haben alle Patienten mit einer Verweildauer von über 10 Tagen eine adjuvante Chemotherapie während des stationären Aufenthalts erhalten, was ebenfalls den Aufenthalt verlängert. Die niedrigste Verweildauer war mit durchschnittlich 13 stationären und 4 ITS Tagen, innerhalb des Patientenkollektivs mit den benignen Lebertumoren zu beobachten.

#### 5.7 Postoperative Komplikationen

Betrachtet man die Anzahl der Patienten mit postoperativen Komplikationen innerhalb der drei Patientenkohorten, so fällt auf, dass Patienten mit einer benignen Raumforderung der Leber die niedrigste Anzahl von Komplikationen aufweisen. So traten bei lediglich 4 der 15 Patienten (27%) postoperative Komplikationen auf. Im gesamten Beobachtungszeitraum war nur in einem Fall ein komplikationsbedingter Folgeeingriff notwendig.

Die größte Anzahl der Patienten mit postoperativen Komplikationen wurde innerhalb der Kohorten mit primär und sekundär malignen Lebertumoren beobachtet. Es waren

insgesamt 14 der 29 Patienten (48%) innerhalb des Patientenkollektivs mit PMLT und 3 von 5 Patienten (60%) in der Gruppe der SMLT. Während des gesamten postoperativen Verlaufs (stationär und poststationär) waren in der Gruppe der Patienten mit einem PMLT in 4 Fällen (14%) komplikationsbedingte chirurgische Folgeeingriffe notwendig. In der Kohorte der Patienten mit einem SMLT war in einem Fall eine komplikationsbedingte Revision notwendig.

Bei der Untersuchung des statistischen Zusammenhangs zwischen den Patientenkohorten und der Häufigkeit der aufgetretenen Komplikationen, ließ sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen ( $p=0,279$ ). Grund hierfür ist die deutlich unterschiedliche Patientenzahl innerhalb der drei Kohorten (29 vs. 16 vs. 5), was eine statistisch signifikante Auswertung erschwert. Trotzdem ist eine Tendenz von häufigeren Komplikationen bei Patienten mit einem primär und sekundär malignen Lebertumor erkennbar.

Untersucht man den Zusammenhang zwischen den postoperativen Gallenwegskomplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum (stationär und poststationär) sowie dem jeweiligen Resektionsverfahren, ist ein gehäuftes Auftreten der Gallenwegskomplikationen bei den Patienten mit Zustand nach der erweiterten Hemihepatektomie rechts zu erkennen. Dieses konnte mit einer statistischen Signifikanz bestätigt werden ( $p=0,034$ ). Bei den erweiterten Hemihepatektomien handelt es sich um aufwendige chirurgische Eingriffe mit einem erhöhten postoperativen Komplikationsrisiko. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird auch in der retrospektiven Studie von Zimmitti et al. die Gallenwegskomplikation als eine häufige und steigende Komplikation der Leberchirurgie beschrieben.<sup>24</sup> Die erweiterten Hemihepatektomien wurden dabei als ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer Gallenleckage beschrieben.<sup>24</sup> Dieses konnte in unserer Arbeit bestätigt werden. In Folge dessen, sollte bei diesem Resektionsverfahren stets das Risiko einer möglichen Gallenwegskomplikation beachtet und die betroffenen Patienten in der postoperativen Phase besonders intensiv betreut werden.

Becker et al. haben in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 2015 die postoperativen Komplikationen aus der HB99 Studie ausgewertet und stellten fest, dass HR-HB Patienten eine höhere Komplikationsrate aufweisen als SR-HB Patienten (26% vs. 17%).<sup>25</sup> Dabei wurden Daten von insgesamt 126 HB-Patienten ausgewertet (47-HR HB, 79 SR-HB) und bei 26 Patienten (21%) postoperative Komplikationen beschrieben. Bei 20 der betroffenen Patienten (77%) waren Folgeoperationen notwendig. Zwei

Patienten sind am zweiten postoperativen Tag aufgrund eines akuten Leberversagens mit konsekutiven Multiorganversagen verstorben. Intraoperative Komplikationen sind in 15 von 126 Fällen (12%) beschrieben worden. Verglichen mit unserem Patientenkollektiv, bestehend aus 20 HB-Patienten (7 - HR HB, 13 SR -HB) sind bei 10 der HB-Patienten (50%) postoperative Komplikationen aufgetreten. Intraoperative Komplikationen sind in unserem Kollektiv nicht aufgetreten. Die Komplikationsrate war bei den SR-HB Patienten mit 62% höher als bei den Patienten mit einem HR-HB, welche bei 29% lag. Betrachtet man die Anzahl der komplikationsbedingten Folgeoperationen, so mussten in unserem Patientenkollektiv lediglich 2 von 20 HB-Patienten (10%) nachoperiert werden. Die restlichen Komplikationen konnten alle minimalinvasiv behoben werden. Zudem kam es im gesamten Patientenkollektiv zu keinem einzigen Todesfall aufgrund von postoperativen Komplikationen. Der Anteil der Komplikationen der HB-Patienten, ist in unserem Patientenkollektiv höher und die Komplikationsrate der SR-HB weicht ebenfalls von der erwähnten Veröffentlichung ab. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unser Patientenkollektiv eine deutlich niedrigere Gesamtanzahl von HB-Patienten aufweist und somit eine direkter Vergleich nicht möglich ist (n=126 vs. n=20).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass postoperative Komplikationen nach leberchirurgischen Eingriffen bei pädiatrischen Patienten ein häufiges und ernst zu nehmendes Ereignis sind. Dieses konnte sowohl in unserer Arbeit, als auch der Vergleichsstudie bestätigt werden.

## 5.8 Rezidive

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum der Patienten mit einem primär malignen Lebertumor (n=26) lag bei 36 Monaten (Range: 3,7–131 Monate). 3 Patienten wurden im Ausland weiterbehandelt. Im gesamten Patientenkollektiv wurden dabei insgesamt 6 Rezidive der malignen Grunderkrankung beobachtet. Das ergibt eine Gesamtrezidivrate von 23%. Patienten erkrankt an einem Hepatoblastom waren dabei in 2 von 20 Fällen betroffen, was einer Rezidivrate von 10% entspricht. Ein Rezidiv bei HB-Patienten nach kompletter Remission wird auch von anderen Autoren als ein seltenes Ereignis beschrieben und die Rezidivrate liegt bei weniger als 12%,<sup>63</sup> was unseren Ergebnissen entspricht. Bei den Patienten mit einem HCC wurde in 4 von 5 Fällen ein Rezidiv festgestellt, was einer Rezidivrate von 80% entspricht. Dabei handelt es sich größtenteils um ein kombiniertes Rezidiv mit Wiederauftreten des Tumorleidens

innerhalb der Leber sowie von Fernmetastasen. Vergleichsstudien belegen, dass die Überlebensrate und das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit einem HCC niedriger ist, als bei HB-Patienten.<sup>1,41,42,45,64</sup> Engmaschige Nachsorgeuntersuchungen sind bei den HCC-Patienten daher besonders wichtig.

## 5.9 Überlebenswahrscheinlichkeiten der drei Kohorten

Bei der Auswertung der Überlebensraten, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einem primär malignen Lebertumor bei 97 % und die der Patienten mit einem sekundär malignen Lebertumor bei 80%. Eine 100% 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei den Patienten mit einem benignen Lebertumor vor. Die Überlebensraten zeigen im Log Rank Test (Mantel Cox) bei einem p-Wert von 0,157, keine statistische Signifikanz. Die fehlende Signifikanz ist auf die geringe sowie unterschiedliche Patientenanzahl innerhalb der drei Patientenkohorten zurückzuführen.

## 5.10 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit eines Rezidivs

Bei der Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem primär und sekundär malignen Lebertumor in Abhängigkeit von einem Rezidiv, konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem Rezidiv des Tumorleidens eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75% aufzeigen. Das Rezidiv war dabei die Ursache für den Tod der Patienten. Die Ergebnisse wurden bei einem p-Wert von 0,014 als statistisch signifikant gewertet. Patienten mit einem Rezidiv haben also eine niedrige Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Rezidiv und somit ein erhöhtes Risiko für eine schlechte Prognose im weiteren Krankheitsverlauf. Vergleichbare Ergebnisse wurden in der Publikation von Mertens in einer retrospektiven, pädiatrisch-onkologischen Studie aus dem Jahr 2007 beschrieben.<sup>65</sup> Hierbei war ein Rezidiv des ursprünglichen Krebsleidens für 57% der Todesfälle verantwortlich. Aus diesem Grund sollte ein Rezidiv der malignen Grunderkrankung als ein wichtiger prognostischer Marker für den weiteren Krankheitsverlauf gewertet werden und die betroffenen Patienten besonders intensiv beobachtet werden.

## 5.11 Postoperativer Verlauf der HB-Patienten

### 5.11.1 SR- und HR- Hepatoblastompatienten

Betrachtet man den Verlauf der HB-Patienten bezogen auf die PRETEXT-Kriterien, so befinden sich 11/11 (100%) der SR-Hepatoblastom-Patienten (PRETEXT Stadium I bis

III) in Remission. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 31,4 Monate (Range: 2,3-130,4 Monate). Zwei Patienten werden im Ausland weiter betreut und wurden nicht in die Berechnung miteinbezogen. Bei den high-risk Hepatoblastomen sind 5/6 (83%) der Patienten in Remission. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt hier bei 7,5 Monaten (Range: 1,2-44,9 Monate). In einem Fall 1/6 (17%) kam es bei den HR-HB Patienten im postoperativen Verlauf zum Todesfall. Es handelt sich dabei um einen Patienten mit einem fortgeschrittenen und metastasiertem Hepatoblastom, der vier Monate nach der Hemihepatektomie verstorben ist. Ein im Ausland lebender Patient konnte ohne die Kenntnis des poststationären Verlaufs nicht mit in die Beobachtung einbezogen werden.

Statistisch signifikante Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier lassen sich bei der geringen sowie unterschiedlichen Patientenanzahl nicht berechnen. Trotz dessen lässt sich die Tendenz eines besseren Gesamtüberlebens der SR-HB Patienten im Vergleich zu den HR-HB Patienten erkennen, was gängigen Publikationen entspricht.<sup>30,36,41,42,43,53</sup>

#### 5.11.2 Orthotope Lebertransplantation (OLT)

An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass die orthotope Lebertransplantation bei Patienten mit einem nicht resektablen oder fortgeschrittenem Hepatoblastom, ein etabliertes therapeutisches Verfahren mit einer 6-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 82% ist.<sup>66</sup> Diese Daten beziehen sich auf die Veröffentlichung von Otte et al. aus dem Jahr 2004. Doch auch aktuelle Studien bestätigen eine hohe Überlebensrate bei Kindern mit durchgeführten OLT als Alternative zur Resektion eines fortgeschrittenen Hepatoblastoms.<sup>67-68</sup> Als Indikationen für eine Lebertransplantation bei Hepatoblastompatienten gehört entweder einem multifokaler Tumor über allen 4 Sektoren (PRETEXT IV) oder ein zentral gelegenes Hepatoblastom (PRETEXT III oder IV) mit Gefäßinvasion, der eine komplette chirurgische Resektion unmöglich macht oder kein Ansprechen auf eine Chemotherapie zeigt.<sup>27,30,36,53,66-68</sup>

#### 5.12 Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde in einem Fall ein Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor diagnostiziert. Wie bereits im Ergebnisteil erwähnt, handelt es sich dabei um eine extrem seltene Raumforderung der Leber im Kindesalter.<sup>36</sup> Meir et al. beschreiben in ihrer Publikation aus dem Jahr 2009, dass weltweit nur 11 Fälle gemeldet wurden.<sup>69</sup> Der Tumor tritt gehäuft im Kindes- und Jugendalter auf.<sup>36,70</sup> Zudem

wurde vermehrt das Auftreten des Tumors bei Patienten mit einem Cushing-Syndrom sowie vereinzelt mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom beobachtet.<sup>36,70,71</sup>

In unserem Fall handelt es sich um einen männlichen Patienten im Alter von 2 ½ Jahren mit einem bekanntem Beckwith-Wiedemann-Syndrom. Bei erschwerter histopathologischer Diagnosestellung erfolgte die Mitbeurteilung durch Dr. Finegold in Texas und es wurde die ein Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor festgestellt. Der postoperative Verlauf war bei den ihm bekannten Fällen nach alleiniger chirurgischer Therapie günstig. Der gute postoperative Verlauf konnte im Rahmen unserer postoperativen Verlaufsuntersuchung bestätigt werden. Es handelt sich um einen Tumor mit einem niedrig-malignen Potential, jedoch ist in der Literatur auch ein ungünstiger Verlauf bei einem 31-Jährigen Patienten beschrieben worden, der trotz Resektion und chemotherapeutischer Therapie am Rezidiv des Lebertumors verstarb.<sup>70</sup> Es sollte also die seltene Differentialdiagnose eines Nested (ossifying) Stromal-Epithelial Tumor bei Raumforderungen der Leber im Kindes- und Jugendalter mitberücksichtigt werden.

#### 5.13 Limitation der Arbeit

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sind einige Limitationen zu erwähnen, die eine statistisch signifikante Auswertung erschweren.

Zum einem ist es das insgesamt kleine Patientenkollektiv (n=50) mit der jeweils ungleichmäßigen Anzahl von Patienten innerhalb der drei Kohorten. Dieses liegt in erster Linie an der Seltenheit der Lebertumoren im Kindesalter. Eine weitere Einschränkung dieser Arbeit ist die Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt. Auf diese Weise ergeben sich automatisch Schwierigkeiten bei der Erhebung eines vollständigen Datensatzes.

#### 5.14 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnten einige interessante Tendenzen und zum Teil signifikante Ergebnisse aufgezeigt werden.

Es kann festgehalten werden, dass postoperative Komplikationen nach der Leberteileresektion bei pädiatrischen Patienten dieses Patientenkollektivs ein häufiges Ereignis sind. Es wurde ein erhöhtes Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit einem primär und sekundär malignen Lebertumor im Vergleich zu den Patienten mit einem benignen Lebertumor beobachtet. Es handelt sich dabei lediglich um eine

Tendenz ohne statistische Signifikanz. Dennoch sollte diese Tendenz nicht außer Acht gelassen werden. Betrachtet man die postoperativen Gallenwegskomplikationen bezogen auf das jeweilige Resektionsverfahren, so war ein signifikant gehäuftes Auftreten nach der erweiterten Hemihepatektomie rechts zu beobachten ( $p=0,034$ ).

Zudem konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem Rezidiv der malignen Grunderkrankung eine niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten ohne Rezidiv aufweisen (75% vs. 100%,  $p=0.014$ ). Somit wird der hohe Stellenwert einer regelmäßigen und engmaschigen postoperativen Verlaufsuntersuchung bei Patienten mit einem malignen Lebertumor ersichtlich.

In Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten der drei Kohorten konnten leider keine statistisch signifikanten Daten erhoben werden, was an den unterschiedlich großen Patientengruppen liegt.

Um eine statistisch bedeutsame Auswertung der Daten zu erhalten, wäre die Fortführung der poststationären Beobachtung sowie der Einschluss von mehr Patienten in den nächsten Jahren notwendig. Auf diese Weise könnte man die Überlebensraten der Patienten nach 10 – und 15 Jahren erhalten und insbesondere die Rezidivrate bei den primären und sekundären Lebertumoren beurteilen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Schmid I, von Schweinitz D, Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma*. 2017 Jan; 4: 15–21.
2. Reith HB. Historisches zum Lebertrauma. *Chir Gastroenterol* 1995;11:11–17.
3. Köckerling F, Waclawiczek HW. *Leberchirurgie : Anatomie, Operationstechniken, Komplikationsvermeidung : Ergebnisse und Perspektiven*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1999.
4. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg*. 1908 Oct;48(4):541-549.
5. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) (Accessed June 01, 2017, at <https://www.dso.de/servicecenter/krankenhaeuser/transplantationszentren.html>).
6. Neuhaus P, Wittekind Ch, Hermanek P, Riedl S, Büchler MW. Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II. Springer 2007: 3-4.
7. Scheele J. Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. *Der Chirurg* 2001, 72: 113-124.
8. Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. *Kurzlehrbuch Anatomie: und Embryologie*. Thieme Verlag , Stuttgart 2011, 3. Auflage: 292-293.
9. Fischer L, Cardenas C, Thorn M, Benner A, Grenacher L, Vetter M, Lehnert T, Klar E, Meinzer HP, Lamadé W. Limits of Couinaud's liver segment classification: a quantitative computer-based three-dimensional analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 2002 Nov-Dec; 26(6):962-7.
10. 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*. 2004 Aug; 240(2):205-13.
11. Stockmann Martin. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAX-Test). Habilitationsschrift, Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2009.
12. Denecke T, Weigelt A, Steffen I, Pech M, Podrabsky P, Grieser C, Neuhaus P, Lopez-Hänninen E. Hypertrophieinduktion der Leber vor erweiterter Resektion bei Klatskin-Tumoren: arterielle oder portalvenöse Embolisation? Eine prospektiv randomisierte Studie. *Fortschr Röntgenstr* 2008 Jan; 180 - VO\_402\_7.
13. Birth M, Ittel TH, Pereira PL. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren: Interdisziplinäres Vorgehen*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010: 157-165.

14. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg.* 2000 Aug; 232(2):155-62.
15. Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Togo S. Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2008 May; 143(5):607-15.
16. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Na B-G, MD, Lee K-W, Choi G-S, Lee JH. Nonanatomical resection is comparable with anatomical resection in solitary hepatocellular carcinoma <5cm in the right posterior section. *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec; 95:51.
17. Martin RC, Mbah NA, St Hill R, Kooby D, Weber S, Scoggins CR, Maithel SK. Laparoscopic versus open hepatic resection for hepatocellular carcinoma: improvement in outcomes and similar cost. *World J Surg.* 2015 Jun; 39(6):1519-26.
18. Cho HD, Kim KH, Lee SG, S. Hwang, Ahn C-S, Moon D-B, Ha T-Y, Song G-W, Jung D-H, Kang W-H, Kim S-H . Comparison of pure laparoscopic versus open left hemihepatectomy by multivariate analysis: A retrospective cohort study. *HPB* 2016 Apr; 18:e268.
19. Denk H, Dienes H.P, Düllmann J, Fischer H-P, Klinge O, Lierse W, Meyer zum Büschelfelde K-H, Pfeifer U, Preisegger KH, Ramadori, G, Tannapfel A, Wittekind C, Wulfhekel U, Zhou H. *Pathologie der Leber und Gallenwege 1. Auflage, Springer Verlag Berlin 2000: 847.*
20. Shang H, Wang Z, Song Y. Liver progenitor cells-mediated liver regeneration in liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2016 May;10(3):440-7.
21. Gutjahr P, Bode U, Calaminus G. Krebs bei Kindern und Jugendlichen. *Klinik und Praxis der pädiatrischen Onkologie. 5 Auflage , Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 1998 : 515.*
22. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg.* 1987 Jul; 206(1): 30–39.
23. Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, Neuhaus P, Stockmann M. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Dec; 397(8):1297-304.
24. Zimmitti G, Roses RE, Andreou A, Shindoh J, Curley SA, Aloia TA, Vauthey J-N. Greater complexity of liver surgery is not associated with an increased incidence of liver-related complications except for bile leak: an experience with 2,628 consecutive resections. *J Gastrointest Surg.* 2013 Jan; 17(1):57-64; discussion p.64-5.

25. Becker K, Furch C, Schmid I, von Schweinitz D, Häberle B. Impact of postoperative complications on overall survival of patients with hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jan; 62(1):24-8.
26. Dobke J, von Schweinitz D, GPOH Lebertumorregister Register für Lebertumoren bei Kindern und Jugendlichen , erstellt am: 14.02.2011, Zuletzt geändert: 13.05.2016 (Accessed February 23, 2017, at [https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfo/therapiestudien/lebertumorregister/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfo/therapiestudien/lebertumorregister/index_ger.html))
27. Finegold MJ, Egler RA, Goss JA, Guillerman RP, Karpen SJ, Krishnamurthy R, O'Mahony CA. Liver tumors: Pediatric Population. *Liver Transpl*. 2008 Nov; 14(11):1545-56.
28. López-Terrada D, Alaggio R, de Dávila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, Leuschner I, Malogolowkin M, Meyers R, Ranganathan S, Tanaka Y, Tomlinson G, Fabrè M, Zimmermann A, Finegold MJ. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol*. 2014 Mar; 27(3):472-91.
29. Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer KP, Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 9. Auflage , Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
30. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), AWMF Leitlinie: Hepatoblastom, Stand: 02.06.2016 (Accessed February 23, 2017, at [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-011I\\_S1\\_Hepatoblastom\\_2016-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-011I_S1_Hepatoblastom_2016-06.pdf))
31. Tulla M, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, von Schweinitz D, Spix C, Kaatsch P. Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors. *Pediatrics*. 2015 Sep; 136(3):e623-32.
32. Koch A, Waha A, Hartmann W, Hrychuk A, Schüller U, Waha A, Wharton KA Jr, Fuchs SY, von Schweinitz D, Pietsch T, Elevated Expression of Wnt Antagonists is a common Event in Hepatoblastomas, *Clin Cancer Res* 2005 Nov; 4295–4304.
33. Litten JB, Tomlinson GE. Liver Tumors in Children. *The Oncologist*. 2008 July; vol. 13 no.7; 812-820.
34. Hadzic N, Finegold MJ. Liver neoplasia in children. *Clin Liver Dis*. 2011 May; 15(2):443-62.
35. Shelmerdine SC, Roebuck DJ, Towbin AJ, McHugh K. MRI of paediatric liver tumours: How we review and report. *Cancer Imaging*. 2016 Aug; 16(1):21.

36. Aronson DC, Meyers RL, Malignant tumors of the liver in children. *Seminars in Pediatric Surgery* 2016 Oct;25: 265–275.
37. SIOPEL Childhood Liver Tumour Study Group (Accessed February 23, 2017, at <http://www.siopep.org/?q=node/46>)
38. Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, Weverling GJ, Plaschkes J, Perilongo G, Brown J, Phillips A, Otte JB, Czauderna P, MacKinlay G, Vos A. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 20; 23(6):1245-52.
39. Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, Arun Rangaswami A, Mark Krailo M, Rudolf Maibach R, Rinaldi E, Feng Y, Aronson D, Malogolowkin M, Yoshimura K, Leuschner I, Lopez-Terrada D, Hishiki T, Perilongo G, von Schweinitz D, Schmid I, Watanabe K, Derosa M, Meyers R. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer.* 2016 Jan; 52:92-101.
40. Rodeck B, Zimmer K-P, von Schweinitz D, Nützenadel W, Helmke K, Ballauff A, Lentze MJ. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.* 2. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
41. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, de Camargo B, Zsiros J, Roebuck D, Zimmermann A, Aronson D, Childs M, Widing E, Laithier V, Plaschkes J, Pritchard J, Scopinaro M, MacKinlay G, Czauderna P. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med.* 2009 Oct 22;361(17):1662-70.
42. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P, Roebuck D, Childs M, Zimmermann A, Laithier V, Otte JB, de Camargo B, MacKinlay G, Scopinaro M, Aronson D, Plaschkes J, Perilongo G. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol.* 2010 May 20;28(15):2584-90.
43. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, Keeling J, Brock P, Maibach R, Pritchard J, Shafford L, Zsiros J, Czauderna P, Perilongo G. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. *Eur J Cancer.* 2008 Mar;44(4):545-50.

44. Kelly D, Sharif K, Brown RM, Morland B. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis.* 2015 May; 19(2):433-47.
45. Lau CS, Mahendraraj K, Chamberlain RS. Hepatocellular Carcinoma in the Pediatric Population: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 257 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1973-2011). *HPB Surg.* 2015;2015:670728
46. Brito AF, Abrantes AM, Pinto-Costa C, Gomes AR, Mamede AC, Casalta-Lopes J, Gonçalves AC, Sarmiento-Ribeiro AB, Tralhão JG, Botelho MF. Hepatocellular Carcinoma and Chemotherapy: The Role of p53. *Chemotherapy.* 2012;58(5):381-6.
47. Sergi CM. Hepatocellular Carcinoma, Fibrolamellar Variant: Diagnostic Pathologic Criteria and Molecular Pathology Update. A Primer. *Diagnostics (Basel).* 2016; 6(1).
48. von Schweinitz D. Management of liver tumors in childhood., *Semin Pediatr Surg.* 2006 Feb;15(1):17-24.
49. Wen L, Liang C, Chen E, Chen W, Liang F, Zhi X, Wei T, Xue F, Li G, Yang Q, Gong W, Feng X, Bai X, Liang T. Regulation of Multi-drug Resistance in hepatocellular carcinoma cells is TRPC6/Calcium Dependent. *Sci Rep.* 2016 Mar; 6:23269.
50. Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol.* 2014 Jul 27;6(7):486-95.
51. Franchi-Abella S, Branchereau S. Benign hepatocellular tumors in children: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Int J Hepatol.* 2013;2013:215064
52. Chung EM1, Cube R, Lewis RB, Conran RM. From the archives of the AFIP: Pediatric liver masses: radiologic-pathologic correlation part 1. Benign tumors. *Radiographics.* 2010 May;30(3):801-26.

53. Zimmermann A, Perilongo G, Malogolowkin M, Plaschkes J, Birch JM, Kappler R, von Schweinitz D, Grotzer M, Shalaby T, Brugières L, Roebuck DJ, Lopez-Terrada D, Czauderna P, Meyers RL, Otte J-B, Morland B, Malogolowkin M, Zsiros J, Brugières L, Brock P, Levitt G, Maibach R, Bisogno G. *Pediatric Liver Tumors*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011.
54. Chiorean L, Cui X-W, Tannapfel A, Franke D, Stenzel M, Kosiak W, Schreiber-Dietrich D, Jüngert J, Chang JM, Dietrich CF. Benign liver tumors in pediatric patients - Review with emphasis on imaging features. *World J Gastroenterol* 2015 July 28; 21(28): 8541-8561.
55. Erckenbrecht JF, Jonas S, Fuchs M, Hefner J, Lübke HJ, Berges W. *Viszeralmedizin: Interdisziplinäres Facharztwissen Gastroenterologie und Viszeralchirurgie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015.
56. Roncalli M, Sciarra A, Di Tommaso L. Benign hepatocellular nodules of healthy liver: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Jun; 22(2): 199–211.
57. McDaniel JD, Kukreja K, Ristagno RL, Yazigi N, Nathan JD, Tiao G. Radiofrequency ablation of a large hepatic adenoma in a child. *J Pediatr Surg*. 2013 Jun;48(6):E19-22.
58. Nasser F, Affonso BB, Galastri FL, Odisio BC, Garcia RG. Minimally invasive treatment of hepatic adenoma in special cases. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013 Dec;11(4):524-7
59. Lafaro KJ, Pawlik TM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. *J Hepatocell Carcinoma*. 2015 Oct 9;2:151-7.
60. Bell D, Ranganathan S, Tao J, Monga S.P.S. Novel Advances in Understanding of Molecular Pathogenesis of Hepatoblastoma: A Wnt/ $\beta$ -Catenin Perspective. *Gene Expr*. 2017 Feb 10; 17(2): 141–154.
61. Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Nov;59(5):776-9
62. Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M. Association between hepatoblastoma and very low birth weight: a trend or a chance? *J Pediatr*. 1997 Apr;130(4):557-60.
63. Semeraro M, Branchereau S, Maibach R, Zsiros J, Casanova M, Brock P, Domerg C, Aronson DC, Zimmermann A, Laithier V, Childs M, Roebuck D, Perilongo G, Czauderna P, Brugières L. Relapses in hepatoblastoma patients: clinical characteristics and outcome--experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). *Eur J Cancer*. 2013 Mar;49(4):915-22.

64. Murawski M, Weeda VB, Maibach R, Morland B, Roebuck DJ, Zimmerman A, Casanova M, Perilongo G, Laithier V, Kebudi R, Scopinaro MJ, Shun A, Brichard B, de Camargo B, Childs M, Aronson DC, Czauderna P. Hepatocellular Carcinoma in Children: Does Modified Platinum- and Doxorubicin-Based Chemotherapy Increase Tumor Resectability and Change Outcome? Lessons Learned From the SIOPEL 2 and 3 Studies. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1050-6.
65. Mertens AC. Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jun 15;48(7):723-6.
66. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J; International Society of Pediatric Oncology (SIOP). Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Jan;42(1):74-83.
67. Meyers RL, Tiao GM, Dunn SP, Langham MR Jr. Liver transplantation in the management of unresectable hepatoblastoma in children. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012 Jan; 4:1293-302.
68. Trobaugh-Lotrario AD, Meyers RL, Tiao GM, Feusner JH. Pediatric liver transplantation for hepatoblastoma. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2016 May; 1:44.
69. Meir K, Maly A, Doviner V, Gross E, Weintraub M, Rabin L, Pappo O. Nested (ossifying) stromal epithelial tumor of the liver: case report. *Pediatr Dev Pathol*. 2009 May-Jun;12(3):233-6.
70. Meletani T, Cantini L, Lanese A, Nicolini D, Cimadamore A, Agostini A, Ricci G, Antognoli S, Mandolesi A, Guido M, Alaggio R, Giuseppetti GM, Scarpelli M, Vivarelli M, Berardi R. Are liver nested stromal epithelial tumors always low aggressive? *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 14;23(46):8248-8255.
71. Malowany JI, Merritt NH, Chan NG, Ngan BY. Nested stromal epithelial tumor of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2013 Jul-Aug;16(4):312-7.

## 6.1 Bildquellen

1. Adam le Jeune: Gefesselter Prometheus, 1762 (Louvre)(Accessed March 20, 2017, at [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Prometheus\\_Adam\\_Louvre\\_MR1745.jp](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Prometheus_Adam_Louvre_MR1745.jp))
2. Karl Johann August Langenbuch (Accessed March 20, 2017, at [https://de.wikipedia.org/wiki/Carl\\_Langenbuch#/media/File:Carl\\_Langenbuch.jpg](https://de.wikipedia.org/wiki/Carl_Langenbuch#/media/File:Carl_Langenbuch.jpg))
3. Siewert JR, Bumm R, Allgöwer M. *Chirurgie* 7. Auflage , Springer Verlag , Berlin 2001,S. 699.

4. Scheele J. Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. Der Chirurg 2001, 72: 115.
5. Shelmerdine SC, Roebuck DJ, Towbin AJ, McHugh K. MRI of paediatric liver tumours: How we review and report. Cancer Imaging. 2016 Aug 15;16(1): 5
6. Fotografie des intraoperativen Situs am 12.11.2003, während einer links-lateralen Sektorektomie der Lebersegmente II-III bei einer 9 Monate alten Patientin.
7. Fotografie des Resektats während einer links-lateralen Sektorektomie am 12.11.2003, der Lebersegmente II-III bei einer 9 Monate alten Patientin.
8. Shelmerdine SC, Roebuck DJ, Towbin AJ McHugh K.. MRI of paediatric liver tumours: How we review and report. Cancer Imaging. 2016 Aug 15;16(1): 6
9. Shelmerdine SC, Roebuck DJ, Towbin AJ, McHugh K. MRI of paediatric liver tumours: How we review and report. Cancer Imaging. 2016 Aug 15;16(1): 7

## 7. Lebenslauf

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

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

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

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Adam Janusz Trojan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Leberteilresektion bei Kindern und Jugendlichen“, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Adam Janusz Trojan

## 9. Danksagung

Mein großer Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. Puhl, meinem Doktorvater, für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit sowie die stets hilfsbereite Betreuung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Michael Hippler-Benscheidt für die freundliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der elektronischen Datenverarbeitung dieser Dissertation bedanken.

Insbesondere dankbar bin ich meiner Ehefrau, Katharina Christiane Trojan. Ohne ihre Unterstützung wäre die Anfertigung dieser Dissertation eine unüberwindbare Hürde gewesen.

Tief verbunden und dankbar bin ich zudem meinen Eltern, Teresa und Janusz Trojan. Sie haben mich auf meinem gesamten Lebensweg unterstützt und stets in die richtige Richtung gelenkt.

Adam Janusz Trojan