

Aus der Chirurgischen Klinik
Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen
Lebertumoren und -läsionen

Minimally invasive liver surgery for benign liver tumors and
lesions

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Anika Kästner
aus Berlin

Datum der Promotion: 05.03.2021

Vorwort

Benigne Lebertumore und –läsionen bilden eine heterogene Gruppe ätiologisch unterschiedlicher Erkrankungen und haben an sich eine hohe Prävalenz. Entsprechend aktueller Leitlinien ergibt sich aus den Befunden allerdings meist kein Handlungsbedarf, was sich in niedrigen Operationszahlen widerspiegelt. Besteht in individuellen Fällen eine Indikation zur Leberteilresektion, so müssen im Hinblick auf das Operationstrauma und die perioperative Komplikationsrate umso höhere Ansprüche gestellt werden.

In den letzten Jahren wurden zunehmend laparoskopische Operationstechniken in der onkologischen Leberchirurgie etabliert, mit dem Ziel, die Invasivität der Eingriffe zu senken. Die vorliegende Forschungsarbeit analysiert retrospektiv unsere Zentrumsergebnisse der laparoskopischen Chirurgie zur Behandlung benigner Tumoren und –läsionen der Leber. Teilaspekte der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer Poster-Präsentation unter folgendem Titel publiziert:

Wabitsch S, Kästner A, Haber PK, Benzing C, Krenzien F, Kamali C, Andreou A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M, Laparoskopische versus offene Leberresektion bei gutartigen Raumforderungen: Eine Propensity Score matched Analyse, 136. Kongress Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) und 21. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), 2019, Posterbegehung DGAV: Hepatobiliäre Chirurgie II, ID: 257

Die Promotionsleistung umfasst die Erstellung und Pflege der Primärdatenbank aller seit September 2008 an der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin (CVK und CCM) durchgeführten, minimalinvasiven Leberresektionen. Zudem ist eine deskriptive Analyse und statistische Auswertung (ausgenommen vom PSM) Teil der Promotionsleistung wie auch die Erstellung aller Tabellen und Abbildungen, welche in die aufgeführte Poster-Publikation übernommen wurden. Die Publikation der vollständigen Ergebnisse erfolgt im Rahmen dieser eigenständig verfassten Monographie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abstrakt	8
Abstract	10
1. Einleitung	12
1. 1. Chirurgische Anatomie der Leber	12
1. 2. Epidemiologie maligner Lebererkrankungen	14
1. 3. Epidemiologie benigner Lebererkrankungen.....	16
1.3.1 Hämangiom	16
1.3.2 Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH)	20
1.3.3 Hepatozelluläres Adenom (HCA)	22
1.3.4 Echinokokkose der Leber	25
1.3.5 Einfache hepatische Zysten.....	30
1. 4. Indikationen zur chirurgischen Therapie bei benignen Lebertumoren und -läsionen	32
1. 5. Entwicklung der minimalinvasiven Leberchirurgie	33
1.5.1 Vorteile der laparoskopischen Leberchirurgie bei malignen Tumoren	34
1. 6. Rolle der laparoskopischen Leberchirurgie bei benignen Erkrankungen	38
1. 7. Laparoskopische Operationstechniken	40
1. 8. Fragestellung	41
2. Patienten und Methoden	42
2. 1. Studiendesign und Einschlusskriterien.....	42
2. 2. Datengewinnung und Dokumentation	43
2. 3. Präoperative Diagnostik.....	46
2. 4. Statistische Analyse und Propensity Score Matching (PSM).....	47
3. Ergebnisse	49
3. 1. Patientenkollektiv und Patientencharakteristika vor PSM.....	49
3.1.1 Geschlechterverteilung	49
3.1.2 Altersverteilung	50
3.1.3 BMI-Verteilung.....	51
3.1.4 ASA-Score.....	52
3.1.5 Inzidenz der Entitäten	53
3.1.6 Indikation zur Operation.....	54

3.1.7	Tumorausmaß	55
3.1.8	Resektionsausmaß und -lokalisierung	56
3.1.9	Steatose- und Fibrose-Grad	59
3. 2.	Übersicht Patientencharakteristika vor und nach PSM.....	60
3. 3.	Ergebnisse nach PSM	61
3.3.1	Laparoskopische Operationstechnik	61
3.3.2	Chirurgischer Schwierigkeitsgrad.....	61
3.3.3	Operationsdauer	63
3.3.4	Konversionsrate.....	64
3.3.5	Prä- und postoperativer Verlauf der Laborwerte	64
3.3.6	Verweildauer Intensivstation	66
3.3.7	Verweildauer Krankenhaus.....	67
3.3.8	Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo.....	67
3. 4.	Subanalyse Major-Resektionen	71
4.	Diskussion.....	72
	Literaturverzeichnis	82
	Eidesstattliche Versicherung	100
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	101
	Publikationsliste	103
	Lebenslauf.....	104
	Danksagung.....	106

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACG	American College of Gastroenterology
AE	Alveoläre Echinokokkose
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
Bili	Bilirubin
BMI	Body Mass Index
BMZ	Benzimidazol
CCA	Cholangiokarzinom
CE	Zystische Echinokokkose
CT	Computertomographie
E	Echinococcus
EASL	European Association for the Study of the Liver
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
GIST	Gastrointestinaler Stroma-Tumor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HALS	Hand-assistierte Laparoskopie
HBV	Hepatitis B Virus
HCA	Hepatozelluläres Adenom
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HNF	Hepatocyte nuclear factor

iCC	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
INR	International Normalized Ratio
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
ITS	Intensivstation
IWGE	Informal Working Group on Echinococcosis
KM	Kontrastmittel
Krea	Kreatinin
Lap.	Laparoskopisch
Lig.	Ligamentum
LiMAx	Liver Maximum Capacity Test
LLR	Laparoskopische Leberresektion
MILS	Multiport-Laparoskopie
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokriner Tumor
OLR	Offene Leberresektion
OP	Operation
PDK	Periduralkatheter
POD	Postoperativer Tag
PONV	postoperative nausea and vomiting
PSM	Propensity Score Match
RKI	Robert Koch-Institut
SAA	Serum Amyloid A
Seg.	Segment
SILS	Single-Port-Laparoskopie

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

TNM Tumor Nodus Metastasen

V. Vena

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor

WHO World Health Organisation

Abstrakt

Einleitung und Fragestellung: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und stellt bei malignen Raumforderungen eine Alternative zur konventionell-offenen Chirurgie dar. Da gutartige Raumforderungen der Leber meist nicht behandlungsbedürftig sind, ist der Stellenwert der minimalinvasiven Chirurgie bisher unzureichend geklärt. In der vorliegenden Forschungsarbeit soll die laparoskopische Leberresektion (LLR) mit der konventionell offen-chirurgischen Leberresektion (OLR) bei benignen Lebertumoren und -läsionen hinsichtlich postoperativer Sicherheit und Effektivität verglichen werden.

Methodik: Im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2017 wurden retrospektiv 182 Patienten mit gutartigen Lebertumoren und -läsionen identifiziert, welche eine Leberresektion erhielten. Nach Exklusion von 15 Patienten verblieben 167 Patienten in der Studie und wurden in eine LLR-Gruppe bzw. OLR-Gruppe aufgeteilt und in Hinblick auf präoperative Patientencharakteristika sowie perioperative Verläufe verglichen. Um einen möglichen Selektionsbias zu verringern, wurde ein 1:1 Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt.

Ergebnisse: Vor dem PSM zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der präoperativen Patientencharakteristika zwischen der LLR-Gruppe (n=54) und der OLR-Gruppe (n=113). In der OLR-Gruppe wurden signifikant mehr Major-Resektionen durchgeführt, welche in einer anschließenden Subgruppenanalyse gesondert verglichen wurden (OLR, n=59, 52,2%; LLR, n=8, 14,8%). Nach dem PSM verblieben jeweils 35 Patienten in der Matched-LLR und Matched-OLR Gruppe. Ein hoher chirurgischer Schwierigkeitsgrad lag in 25,7% (n=9) bei Matched-LLR und in 20,0% (n=7) bei Matched-OLR vor (p=0,317). Die Konversionsrate lag bei 3,1% (n=1). Die Rate an Major-Komplikationen lag bei 11,4% nach Matched-LLR und bei 2,9% nach Matched-OLR (p=0,375). Die Matched-LLR Gruppe hatte dennoch eine signifikant kürzere Verweildauer auf der Intensivstation (Matched-LLR, 1d, 0-4d; Matched-OLR, 1d, 0-3d; p=0,009) als auch im Krankenhaus im Vergleich zu Matched-OLR-Gruppe (Matched-LLR, 7d, 4-14d; Matched-OLR, 10d, 5-16d; p<0,001). In einer Subgruppenanalyse der Major-Resektionen zeigte sich eine signifikant längere Operationsdauer bei Major-LLR (Major-LLR, 403min, 240-501min; Major-OLR, 221,5min, 111-529min; p<0,001). Die Komplikationsrate nach Major-LLR lag bei 0% (Major-OLR 16,9% (n=10), p=0,207), was

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

in einer signifikant kürzeren Krankenhausverweildauer der Major-LLR-Gruppe resultierte (Major-LLR, 7d, 5-14d; Major-OLR, 9d, 7-129d; $p=0,013$).

Schlussfolgerung: Die minimalinvasive Leberchirurgie stellt unabhängig vom Resektionsausmaß eine sichere und effektive Alternative zur konventionell-offenen Chirurgie gutartiger Tumore und Läsionen dar. Vorteile der minimalinvasiven Chirurgie zeigen sich vor allem in einer schnelleren Erholungsphase und kürzerer Intensivstations- bzw. im Krankenhausverweildauer im Vergleich zur konventionell-offenen Chirurgie.

Abstract

Background and Aim: In recent years minimally invasive liver surgery has gained markedly in importance, particularly as potential alternative to conventional open surgery in malignant liver tumors. As benign liver tumors and lesions usually do not require treatment, potential benefits of minimally invasive techniques remain uncertain. The aim of this work was to compare results between laparoscopic liver resection (LLR) and open liver resection (OLR) in benign liver tumors and lesions regarding postoperative safety and efficiency.

Methods: We retrospectively analyzed characteristics of 182 patients who underwent liver resection for benign liver tumors and lesions between January 2009 and December 2017. After exclusion of 15 patients the remaining 167 patients were divided into LLR-group and OLR-group and compared regarding preoperative characteristics and perioperative outcomes. To reduce a potential selection bias a 1:1 Propensity-Score Matching (PSM) was conducted.

Results: Before PSM no differences between LLR-group (n=54) and OLR-group (n=113) regarding preoperative characteristics were observed. In the OLR-group significantly more patients underwent major resections, which were subsequently analysed in subgroups (OLR, n=59, 52.2%; LLR, n=8, 14.8%). After PSM a total of 70 patients remained evenly split between the Matched-LLR and Matched-OLR groups. A high surgical difficulty score was seen in 25.7% (n=9) in the Matched-LLR group and 20.0% (n=7) in the Matched-OLR group (p=0.317). The conversion rate was 3.1% (n=1). The rate of major complication was 11.4% in the Matched-LLR group and 2.9% in the Matched-OLR group (p=0.375). Nevertheless, the Matched-LLR group had a significantly shorter intensive care unit stay (Matched-LLR, 1d, 0-4d; Matched-OLR, 1d, 0-3d; p=0.009) and shorter length of hospitalization (Matched-LLR, 7d, 4-14d; Matched-OLR, 10d, 5-16d; p<0.001). Patients undergoing Major-LLR had a significantly longer duration of operation (Major-LLR, 403min, 240-501min; Major-OLR, 221.5min, 111-529min; p<0.001). The major complication rate was 0% (n=0) in Major-LLR group (16.9% (n=10) in Major-OLR group, p=0.207), resulting in a shorter hospitalization (Major-LLR, 7d, 5-14; Major-OLR, 9d, 7-129; p=0.013) compared to the Major-OLR group.

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

Conclusion: Minimally invasive liver surgery is suggested to be a safe and efficient alternative to open surgery in benign liver tumors and lesions. Obvious benefits of the laparoscopic approach include a faster functional recovery with shorter ICU and hospital stay when compared to the open approach.

1. Einleitung

1. 1. Chirurgische Anatomie der Leber

Die Leber wird anatomisch durch das Ligamentum (Lig.) falciforme hepatis in einen kleineren linken Lobus hepatis sinister (linker Leberlappen) und einen größeren rechten Lobus hepatis dexter (rechter Leberlappen) unterteilt (1). Embryologisch geht das Lig. falciforme aus dem Mesogastricum ventrale hervor, welches gemeinsam mit dem Lig. teres hepatis mesodermalen Ursprungs ist (1). Das Lig. teres hepatis entspricht der obliterierten Vena (V.) umbilicalis, welche der embryonalen Versorgung diente. Im adulten Organismus ist die Leber über das Lig. falciforme an der ventralen Bauchwand aufgehängt. Aus chirurgischer Perspektive ist diese anatomische Unterteilung der Leber von untergeordneter Bedeutung. Vielmehr ist die funktionelle Anatomie nach der Gefäßversorgung der Leber von Bedeutung. Entsprechend der Gefäßversorgung identifizierte Claude Couinaud, ein französischer Anatom und Chirurg, bereits 1957 unabhängige Segmente (**Abbildung 1**). Sie beinhalten jeweils eine eigene einheitliche vaskuläre, biliäre und lymphatische Versorgung (1). Diese sogenannte „portale Trias“, bestehend aus der Arteria (A.) hepatica propria, der V. portae hepatis und des Ductus hepaticus communis, unterteilt die Leber in acht Segmente (1). Der zentrale Ast teilt sich an der Leberpforte, Porta hepatis, vor Eintritt in das Leberparenchym in zwei Hauptäste: Pars hepatis sinistra und Pars hepatis dextra, entsprechend der chirurgischen Einteilung in einen rechten und linken Leberlappen. Diese funktionelle Grenze verläuft anatomisch in einer fiktiven Linie zwischen Gallenblasenbett und der V. cava inferior. Die sogenannte Cava-Gallenblasen-Ebene oder Cantlie-Linie ist demnach nicht identisch mit dem Lig. falciforme hepatis (1). Die acht Lebersegmente nach Couinaud verteilen sich folgendermaßen auf beide Leberlappen: Der rechte Leberlappen beinhaltet die Segmente V, VI, VII und VIII. Der linke Leberlappen beinhaltet die links-lateralen Lebersegmente II, III sowie das Segment IV (**Abbildung 1**). Dieses unterteilt sich mittig in das craniale Segment IVa und das caudale Segment IVb. Das Lebersegment I, Lobus caudatus, ist posterior zentral gelegen und gehört zum linken Leberlappen. Es nimmt in der funktionellen Einteilung nach Couinaud eine separate Stellung ein, da die arterielle und portale Versorgung aus beiden Leberlappen und der venöse Abfluss direkt in die V. cava erfolgt. In Analogie zur klassisch anatomischen Einteilung trennt das Lig. falciforme die Segmente II und III (Lobus hepatis sinister) von den übrigen Segmenten (Lobus hepatis dexter). Die Segmententeilung nach Couinaud ist von zentraler Bedeutung für

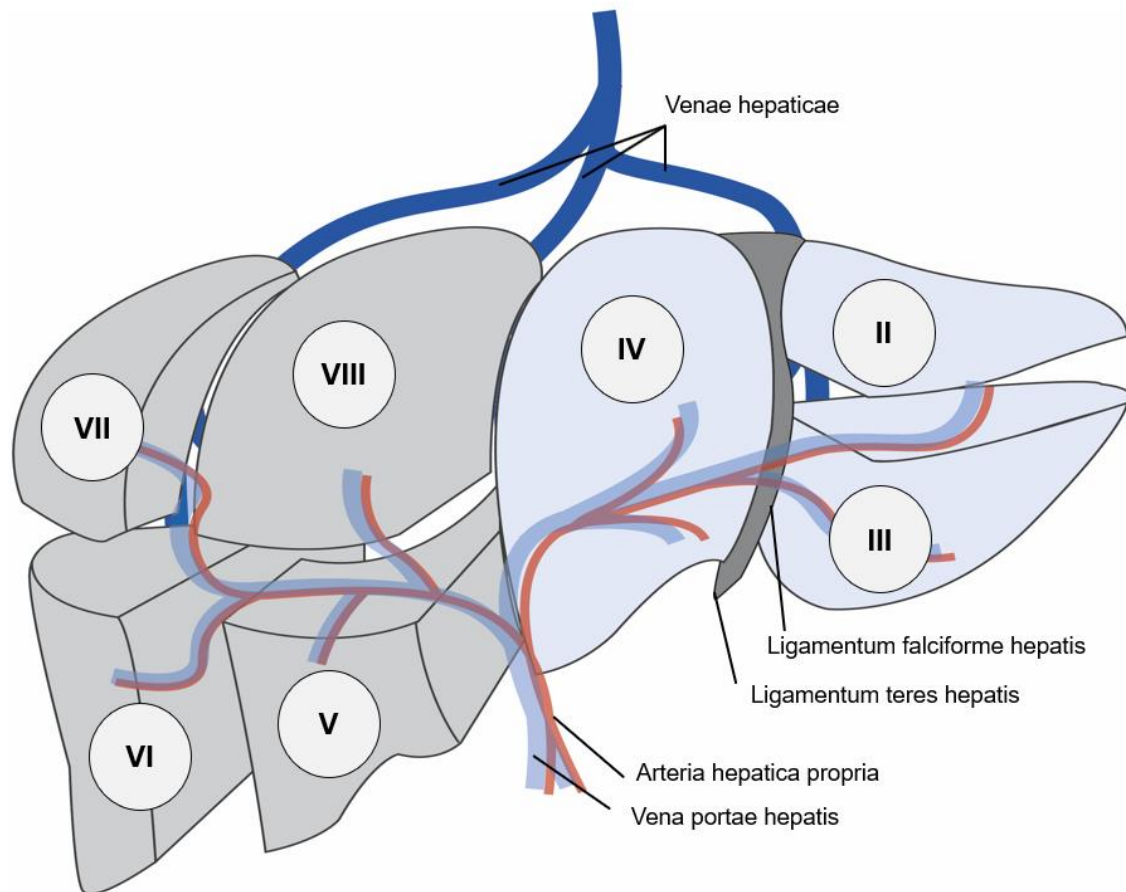


Abbildung 1 - Schematische Einteilung der Leber in Segmente

die Leberchirurgie. Die Orientierung an den Segmentgrenzen gewährleistet eine suffiziente Durchblutung und Gallesekretion des verbleibenden Anteils. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Resektion lassen sich beispielsweise Segment- und Bisegmentresektionen unterscheiden (**Abbildung 2**) (2). Bei der sogenannten links-lateralen Resektion werden die Segmente II und III reseziert (**Abbildung 2**) (2). Die klassische Hemihepatektomie („Hepatectomia major“) umfasst die Resektion eines gesamten Leberlappens. Bei einer Hemihepatektomie links umfasst dies die Segmente II, III und IV und rechtsseitig die Segmente V, VI, VII und VIII (**Abbildung 2**) (2). Zusätzlich zu den Segmenten der klassischen Hemihepatektomie wird bei der erweiterten Hemihepatektomie rechts zusätzlich Segment IV miteinbezogen, bei der linken Erweiterung werden zusätzlich Anteile von Segment V oder VIII mitreseziert (2). Die atypischen Resektionen sind hiervon zu unterscheiden, da sich diese nicht an den Segmentgrenzen orientieren. Diese Resektionstechnik wird häufig bei kleineren Leberläsionen als Parenchym-sparende Keil- oder Wedgeresektion oder auch als Subsegmentresektionen angewandt.

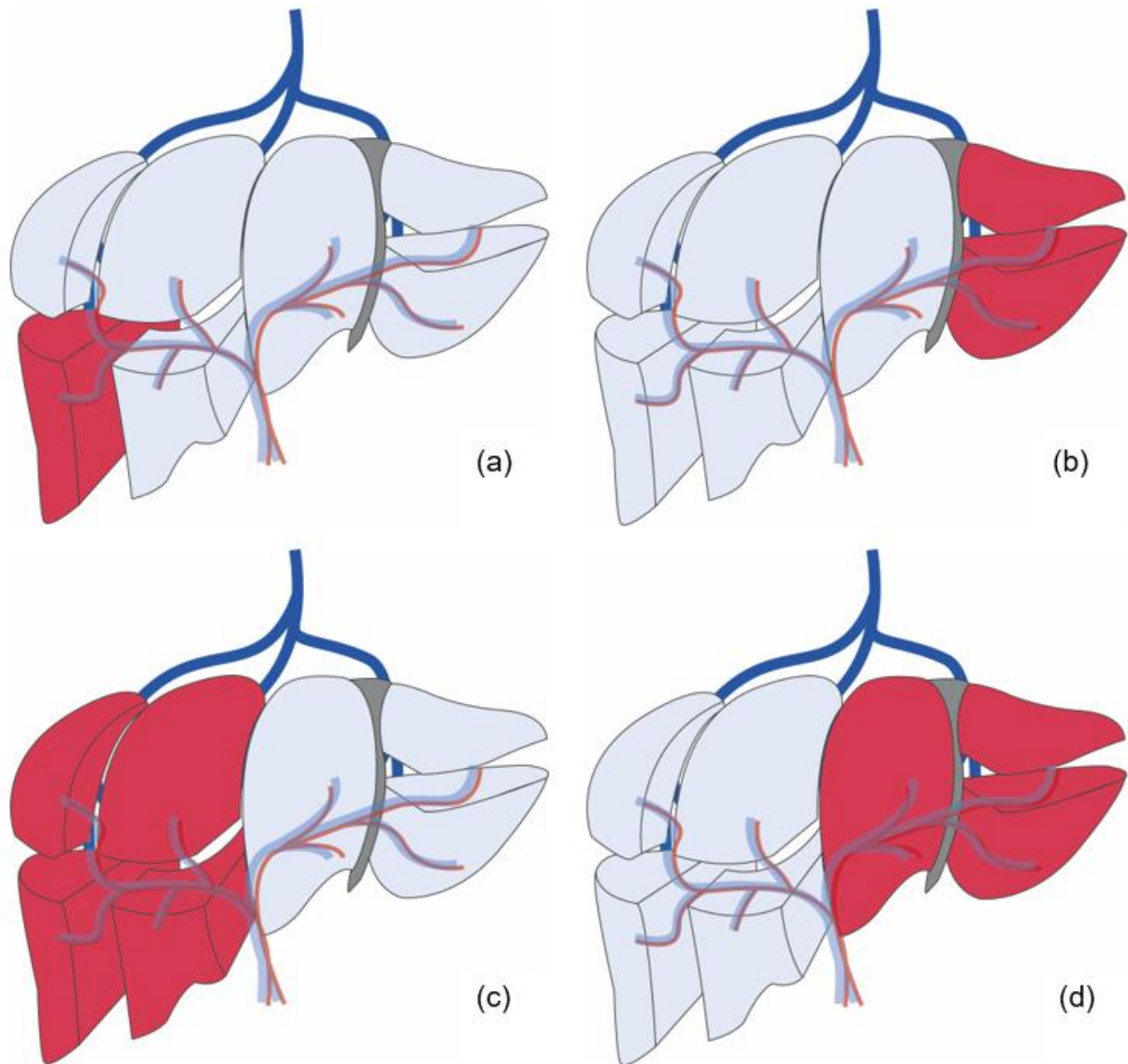


Abbildung 2 - Anatomische Resektionen: (a) Segmentresektion, (b) Bisegmentresektion- (hier: links-laterale Resektion), (c) Hemihepatektomie rechts, (d) Hemihepatektomie links

1. 2. Epidemiologie maligner Lebererkrankungen

Die Tumorstatistik der World Health Organisation (WHO) vom Jahre 2012 gibt für maligne Lebertumore weltweit 554.400 geschätzte Neuerkrankungen bei Männern und 228.100 geschätzte Neuerkrankungen bei Frauen an (3). Insgesamt fallen höhere Erkrankungsraten bei Männern und in Entwicklungsländern auf: Maligne Lebertumore sind die zweithäufigste Neuerkrankung bei Männern in Entwicklungsländern (462.400 Fälle). In Industriestaaten ist die Rate an Neuerkrankungen bei Männern mit 92.000 Fällen pro Jahr deutlich geringer. Bei Frauen zeigt sich der gleiche Trend. Die Mortalität liegt bei Männern weltweit bei 521.000 Fällen. Damit handelt es sich unter den malignen Tumorerkrankungen weltweit um die zweithäufigste Todesursache nach Karzinomen des

Respirationstraktes (Vergleich Jahr 2018: 596.574 Todesfälle). In Entwicklungsländern ist das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ebenfalls die zweithäufigste Todesursache (440.600) und in Industrienationen die sechsthäufigste Todesursache (80.400) bei Krebserkrankungen. Weltweit verstarben 224.500 Frauen (Platz 6) an einem malignen Lebertumor: 181.800 aus Entwicklungsländern (Platz 5) und 42.700 aus Industrienationen (Platz 7). **Tabelle 1** führt die Inzidenz und Mortalitätsrate für bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge im Jahre 2012 für Männer und Frauen nach Industrienationen und Entwicklungsländern übersichtlich auf. Auffallend ist, dass Männer insgesamt eine höhere Inzidenz haben als Frauen und die Inzidenzrate in Entwicklungsländern deutlich höher ist im Vergleich zu Industrienationen (3). Die Mortalitätsrate ist, bedingt durch die schlechte Prognose, für Industrie- und Entwicklungsländer vergleichbar. Klassische Risikofaktoren für maligne Lebererkrankungen sind chronisch virale Hepatitis B (HBV) und Hepatitis C Infektionen (HCV) (4), welche höhere Prävalenzraten in Entwicklungsländern aufweisen (5, 6). HBV- und HCV-Infektionen sind für 32% der infektions-assoziierten Tumore (überwiegend Lebertumore) in Entwicklungsländern und für 19% in Industrienationen verantwortlich (7). Weitere nachgewiesene Risikofaktoren für Leberkarzinome sind Übergewicht, Typ-2-Diabetes, Alkoholkonsum und Nikotinabusus (6, 8-10). Aktuelle Daten der Tumorstatistik vom Jahr 2018 zeigen für maligne Lebertumore mit 841.080 Neuerkrankungen (596.574 Männer, 244.506 Frauen) weltweit einen Aufwärtstrend (11).

Tabelle 1 - Altersstandardisierte weltweite Inzidenz- und Mortalitätsraten für maligne Lebererkrankungen in Industrie- und Entwicklungsländern (2012) pro 100.000 Einwohner (3)

	Industrieländer		Entwicklungsländer	
	Inzidenzrate	Mortalitätsrate	Inzidenzrate	Mortalitätsrate
Männer	8,6	7,1	17,8	17,0
Frauen	2,7	2,5	6,6	6,4

Das HCC, gefolgt vom Cholangiokarzinom (CAA), stellt das häufigste primäre Malignom der Leber dar (3, 11, 12). Generell ist auch in Deutschland eine zunehmende Inzidenz für maligne Tumore der Leber erkennbar. Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Institutes (RKI) lag die altersstandardisierte Inzidenz im Jahre 2004 bei 2,0

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

für Frauen und 6,2 pro 100.000 Einwohner bei Männern (13). Für das Jahr 2014, 10 Jahre später, liegt die Inzidenz bei Frauen bei 2,5 und bei Männern bei 7,1 (**Abbildung 3**). Den aktuellsten Daten (2018) für Westeuropa zufolge liegt die Inzidenz bei 8,4 für Männer und 2,5 pro 100.000 Einwohner für Frauen (11). Laut dem Robert Koch-Institut machten HCCs einen Anteil von 64% aller bösartigen Lebertumore in Deutschland im Jahr 2013/2014 aus und das intrahepatisches Cholangiokarzinom (iCC) einen Anteil von 25% (13).

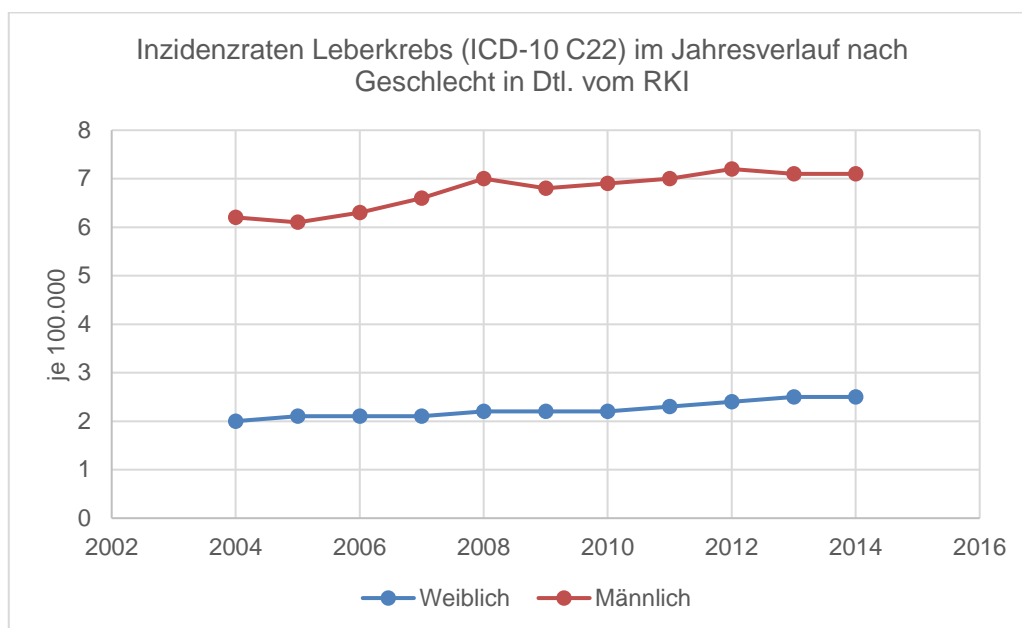


Abbildung 3 - Altersstandardisierte Inzidenz nach Welt-Standard (Segi) für Leberkrebs (C22) pro 100.000 Einwohner in Deutschland von 2004 bis 2014 nach Geschlecht vom RKI (13)

1. 3. Epidemiologie benigner Lebererkrankungen

Die gutartigen Rundherde der Leber können nach morphologischen Charakteristika in solide und zystische Raumforderungen unterteilt werden (14). Unter den soliden gutartigen Raumforderungen werden das Hämangiom, die Fokal Noduläre Hyperplasie sowie das Hepatozelluläre Adenom zusammengefasst. Zu den zystischen werden die einfachen Zysten sowie die genetisch bedingten Zystenlebern gezählt.

1.3.1 Hämangiom

Einer der häufigsten benignen soliden Lebertumore ist das Hämangiom (15-17). In Studien konnten Prävalenzraten von 1,4 bis 20% aufgezeigt werden und zudem sind häufiger Frauen in der dritten bis vierten Lebensdekade betroffen (18-22). Charakteristischerweise sind Hämangiome asymptomatisch, haben kein Entartungsrisiko und sind Zufallsbefunde bei radiologischen Untersuchungen (23-29). Hepatische

Hämangiome sind mesenchymale Läsionen mit blutgefüllten Kavernen verschiedener Größe und Form, umhüllt von einer einzelligen Schicht an flachen Endothelzellen und fibrösem Bindegewebe (30-32) (**Abbildung 4**). Es wurden drei histopathologische Subtypen des Hämangioms beschrieben, so lassen sich das kapilläre, kavernöse und sklerosierende Hämangiom unterscheiden (32). Das kavernöse Hämangiom, typisiert durch große blutgefüllte Kavernen und wenig Bindegewebe, ist die häufigste Unterform. Es ist in der Regel <3cm im Durchmesser und scharf begrenzt. Wenn diese Hämangiome einen Durchmesser von >10cm Durchmesser annehmen, spricht man von Riesen-Hämangiomen (33). Größere Hämangiome tendieren eher zu Rupturen, Blutungen oder der Kompression umliegender Strukturen, jedoch sind auch diese Komplikationen selten (29, 34). Das kapilläre Hämangiom besteht im Vergleich zum kavernösen Hämangiom aus kleineren blutgefüllten Räumen und weist mehr eingelagertes Bindegewebe auf. Diese Unterform tritt in 16% aller Fälle auf und misst selten einen Durchmesser >1cm. Die dritte Unterform, das sklerosierende Hämangiom, bildet stark fibrosierende Läsionen im Zentrum aus. Diese sind landkartenartig angeordnet, bewirken eine starke Volumenreduktion und Kapseleinziehung, wodurch ein heterogenes Bild entsteht (32). Vereinzelt können Kalzifikationen auftreten. Histologisch dominieren dünnwandige Gefäße, eingelagert in ein hypozelluläres Stroma, mit variablen Steatose- und Sklerose-Graden. Die Entstehungsmechanismen sind bisher unzureichend belegt, wobei von einem angeborenen Tumor ausgegangen wird (30, 35). Aufgrund des vermehrten Auftretens des Hämangioms bei Frauen wurde die Rolle von oralen Kontrazeptiva diskutiert, jedoch kein ausreichender Zusammenhang gefunden (36). Das Kasabach-Meritt Syndrom wurde erstmalig 1940 bei Neugeborenen als Komplikation eines Hämangioms mit systemischen inflammatorischen und lebensbedrohlichen Veränderungen wie Thrombozytopenie und Anämie und daraus resultierenden viszerale Blutungen beschrieben. Eine Studie beschreibt das Kasabach-Meritt Syndrom in Neugeborenen als gesonderten Tumor (37). Radiologisch stellt sich das klassische Hämangiom in der Magnetresonanztomographie (MRT) in der nativen T1 gewichteten Bildgebung hypointens dar (38). Nach Kontrastmittelgabe (KM) zeigt sich ein frühes peripher-noduläres Anreicherungsmuster mit zunehmender Füllung von außen nach innen (sogenanntes „Irisblendenzeichen“), welches in den venösen Phasen erst spät „auswäscht“ (38) (**Abbildung 5**). Im KM-Ultraschall stellt sich das Hämangiom als echoreicher Tumor dar, welcher nach KM-Gabe in der arteriellen Phase peripher anreichert und in der portal-venösen Phase zunehmend von außen nach innen

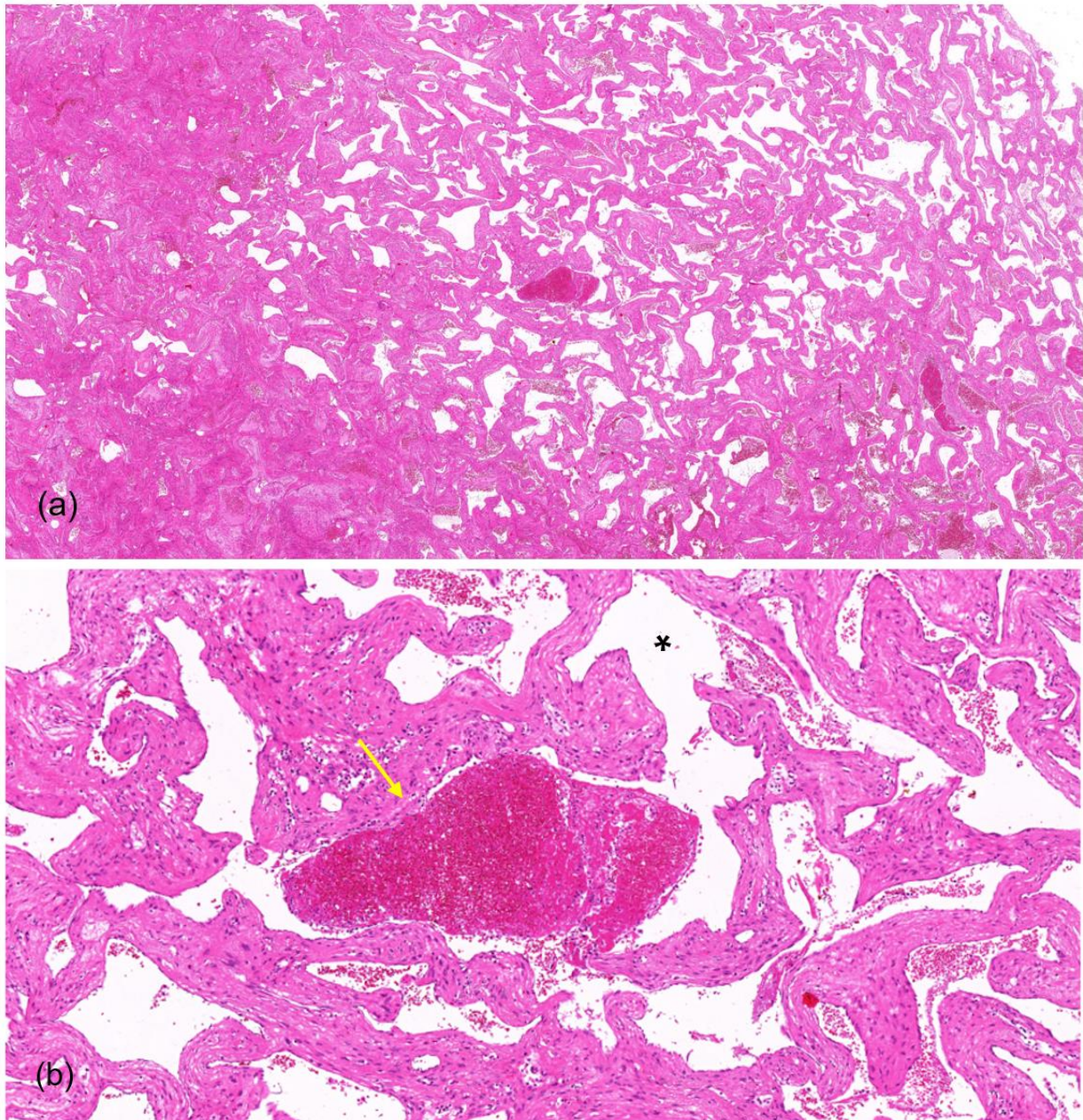


Abbildung 4 - Histologische Abbildung eines Hämangiom: (a) Übersichtsaufnahme mit Hämangiom, (b) Vergrößerung mit Kavernen (*) und einer Schicht aus flachen Endothelzellen (gelber Pfeil) und zentraler Fibrosierung; Die Verwendung der histologischen Abbildungen erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie des Campus Charité Mitte.

kontrastiert („Irisblendenzeichen“) (38, 39) (**Abbildung 6**). Generell stellt sich die Raumforderung mit einer regelmäßigen Form und scharf abgrenzbar dar (38). Der KM-Ultraschall hat eine Sensitivität von 90,4% und eine Spezifität von 98,8% (40).

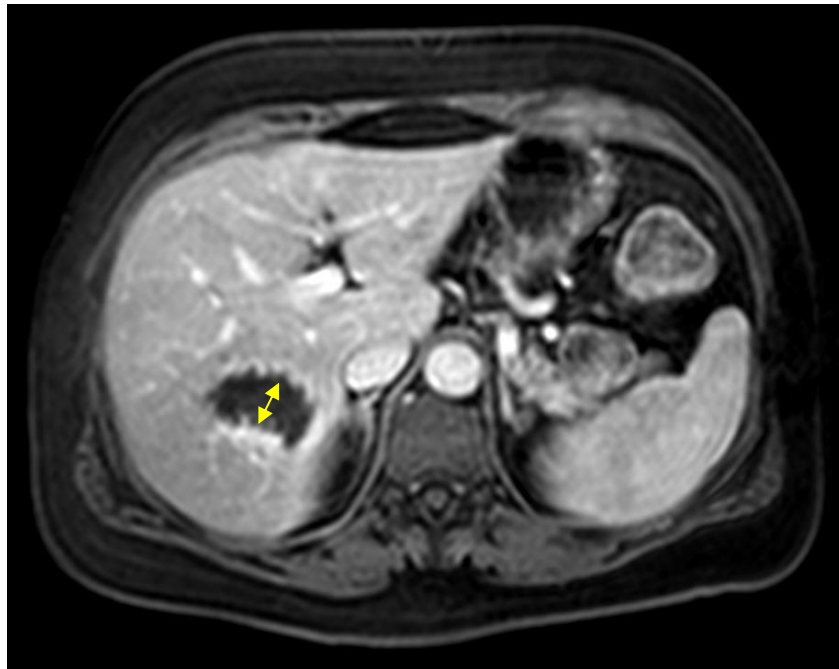


Abbildung 5 - Portalvenöse Phase eines KM-MRT in T1-Wichtung des Oberbauches (transversaler Schnitt): Kavernöses Hämangiom des rechten Leberlappens mit „Irisblendenzeichen“ (peripheres KM-Enhancement mit Ausläufern nach zentral); Die Verwendung der radiologischen Abbildungen erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

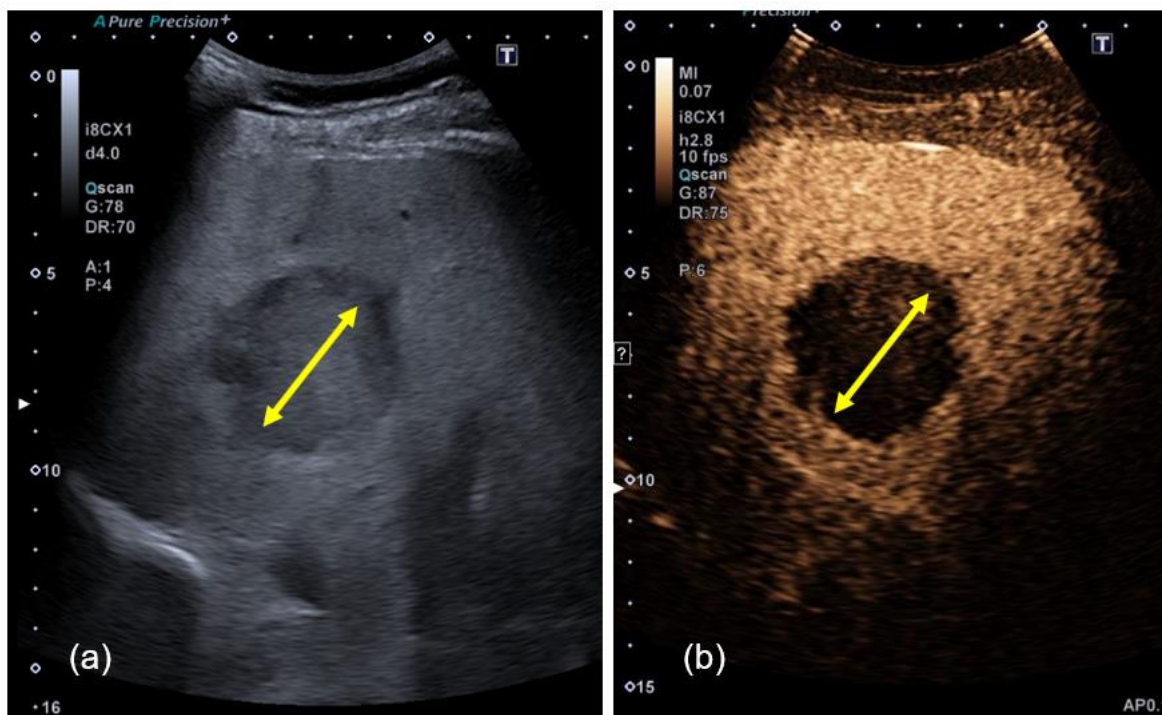


Abbildung 6 - Sonographische Darstellung eines kavernösen Hämangioms (homogen echoreich) nativ (a) und mit KM portalvenös mit Enhancement zentral (b), Größenausdehnung im Durchmesser 7-7,5cm (gelber Pfeil); Die Verwendung der radiologischen Abbildungen erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

1.3.2 Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH)

Der zweithäufigste solide Tumor unter den gutartigen Lebererkrankungen ist die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) mit einer Prävalenz von 0,9%, welcher in 80% solitär auftritt. Es handelt sich vielmehr um eine Läsion und weniger um einen Tumor, welche in den meisten Fällen asymptomatisch und <5cm im Durchmesser ist (41). Ein prädominantes Auftreten besteht bei Frauen im gebärfähigen Alter (8:1; Frau: Mann) (41). Hinsichtlich der Pathogenese wird eine reaktive hyperplastische Antwort des hepatischen Parenchyms auf eine bereits existierende größere sternförmige Malformation einer Arterie postuliert, welche eine Hyperperfusion bedingt (42-45). Diese Hyperperfusion könnte ursächlich für den oxidativen Stress sein, einen Zellumbau auslösen und zu einer Aktivierung von VEGF Gentranskriptoren führen. Die terminalen sternförmigen Ausläufer versorgen jeweils kleine Knoten, welche konsekutiv nodulär hyperplastische Areale ausbilden. Klassischerweise handelt es sich morphologisch um einen knotigen Tumor mit einer zentralen Narbe und malformierten arteriellen Gefäßen mit sternförmig durchzogenen fibrösen Septen (**Abbildung 7**) (41).

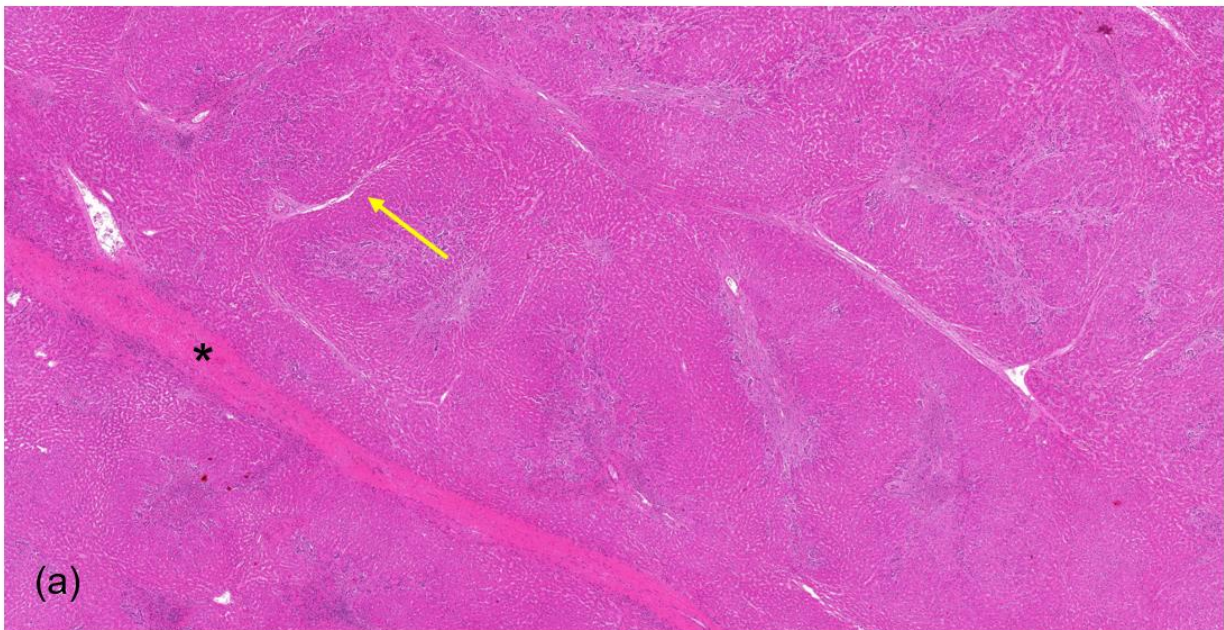


Abbildung 7 - Histologische Abbildungen einer FNH- (a) Vergrößerung der FNH mit zentraler Narbe (*) und lobuliertem nodulärem Parenchym mit sternförmig auslaufenden fibrösen Septen (gelber Pfeil)

Charakteristisch ist die Trias aus nodulär hyperplastischen Parenchyms, malformierten Gefäßen und Gallengangsproliferationen. Das Tumorparenchym ist knotig aufgebaut und besteht aus verdickten hepatischen Zellen. Die zentrale Narbe ist jedoch nicht obligat, sodass auch atypische Erscheinungsformen einer FNH existieren, welche jedoch stets

Gallengangsproliferationen aufweisen (41). Immunhistochemisch fällt eine Überexpression der Glutamin-Synthetase ohne inflammatorische Infiltrate mit einem typischen Landkarten-Muster auf, welches für die Diagnosestellung zuträglich ist (46, 47). Zudem sind FNHs meist polyklonal mit einer beta-Catenin Aktivierung ohne Mutation (48-51). Eine Assoziation zu der Einnahme oraler Kontrazeptiva in der Genese einer FNH ist bisher nicht hinreichend belegt. Nachgewiesen wurde, dass bestehende FNHs durch orale Kontrazeptiva und andere Hormone oder Schwangerschaften nicht beeinflusst werden (52, 53). Insofern kann Patientinnen derzeit kein Absetzen der oralen Kontrazeption empfohlen werden. Die FNH stellt sich in der nativen T1-gewichteten MRT überwiegend isointens, eventuell in manchen Fällen hypointens dar (**Abbildung 8**) (54).

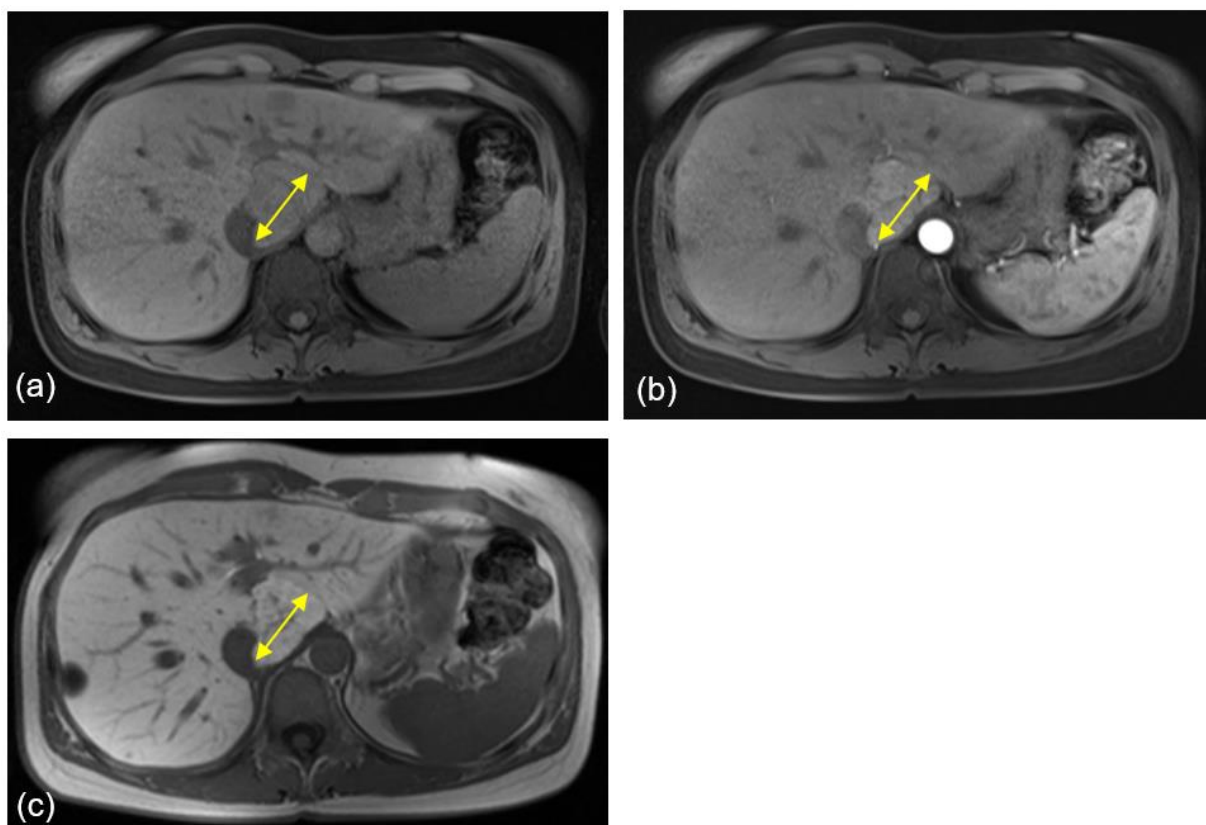


Abbildung 8 - MRT (transversaler Schnitt) des Oberbauches mit Raumforderung (FNH) im linken Leberlappen (gelber Pfeil) in T1-gewichteter nativer Aufnahme iso- bis hypointens (a), in der arteriellen Phase deutlich hyperintens (b) und mit Primovist®-KM iso- bis hyperintens (c); Die Verwendung der radiologischen Abbildungen erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

In der arteriellen Phase kommt es nach KM-Gabe zu einem starken homogenen Enhancement (96%) mit Aussparung einer zentralen Narbe, da diese stets hypointens verbleibt (54, 55). Nach Gabe von Primovist®- KM (auch als „leberspezifisches KM“ oder „hepatobiliäre Phase“ bezeichnet) kommt es zu einem deutlichen Enhancement des

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

Leberparenchyms und die FNH zeigt durch die zentrale Narbe mit den sternförmigen fibrosierenden Strängen ein sogenanntes „Radspeichen-Muster“ und stellt sich iso- oder hyperintens dar (39, 54, 55).

1.3.3 Hepatozelluläres Adenom (HCA)

Das hepatozelluläre Adenom (HCA) ist ein seltener benigner Tumor, welcher vorwiegend bei Frauen unter 40 Jahren auftritt und mit einem relevanten Blutungs-, Ruptur- und insbesondere Entartungsrisiko einhergeht (56-58). Eine Assoziation der HCAs besteht zu Frauen, welche orale Kontrazeptiva verwenden. Das Risiko ein HCA zu entwickeln korreliert mit einer langjährigen Einnahme und hohen Dosierung der Kontrazeptiva (56). HCAs bei Männern gehen im Vergleich zu Frauen mit einem 10-fach erhöhten Entartungsrisiko einher (59). Bestehen mehr als 10 HCAs spricht man von einer Adenomatose (60). Histopathologisch besteht ein Adenom aus einer Ansammlung von Zellen, welche Hepatozyten ähneln und durch Sinusoide voneinander getrennt werden (**Abbildung 9**) (61). Die Sinusoide ähneln dünnwandigen Kapillaren, welche an die arterielle Blutversorgung angeschlossen sind, wodurch zum einen das Rupturrisiko und zum anderen das Blutungsrisiko erhöht ist. Eine Tumorkapsel ist nur selten ausgebildet. Gallengänge sind im Gegensatz zur FNH nicht anzufinden. Zusätzlich sind Adenomzellen monoklonal, im Vergleich zu Hepatozyten morphologisch größer und mit Glykogen und Lipiden angereichert.

Heutzutage lassen sich genotypisch 4 Subtypen des HCA unterscheiden (62):

- HNF1-Alpha mutierter Subtyp (H-HCA)
- Beta-Catenin mutierter Subtyp (B-HCA)
- Inflammatorischer Subtyp (IHCA)
- Unklassifizierbarer Subtyp (u-HCA)

Der HNF1-alpha mutierte Subtyp hat eine zugrundeliegende HNF1-alpha (hepatocyte nuclear factor 1 alpha) Inaktivierung als ursächlichen Pathomechanismus und wird in 35-40% aller HCAs beobachtet (63). Dieser ist ein Transkriptionsfaktor, welcher für die Hepatozyten-Differenzierung von Bedeutung ist. Phänotypisch charakterisiert sind H-HCAs durch vermehrte Lipideinlagerung (Steatose), einen regelrechten zytologischen Erscheinungstyp und die Abwesenheit inflammatorischer Infiltrate (62). Dieser Subtyp hat ein geringes Risiko für die maligne Entartung zu einem HCC und wird vorwiegend bei

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

jungen Frauen diagnostiziert. Patienten mit Adenomatose und einer familiären Belastung des Diabetes Typ 3 „Maturity Onset Diabetes of the Young“ (MODY 3) haben ein erhöhtes Risiko (64-66).

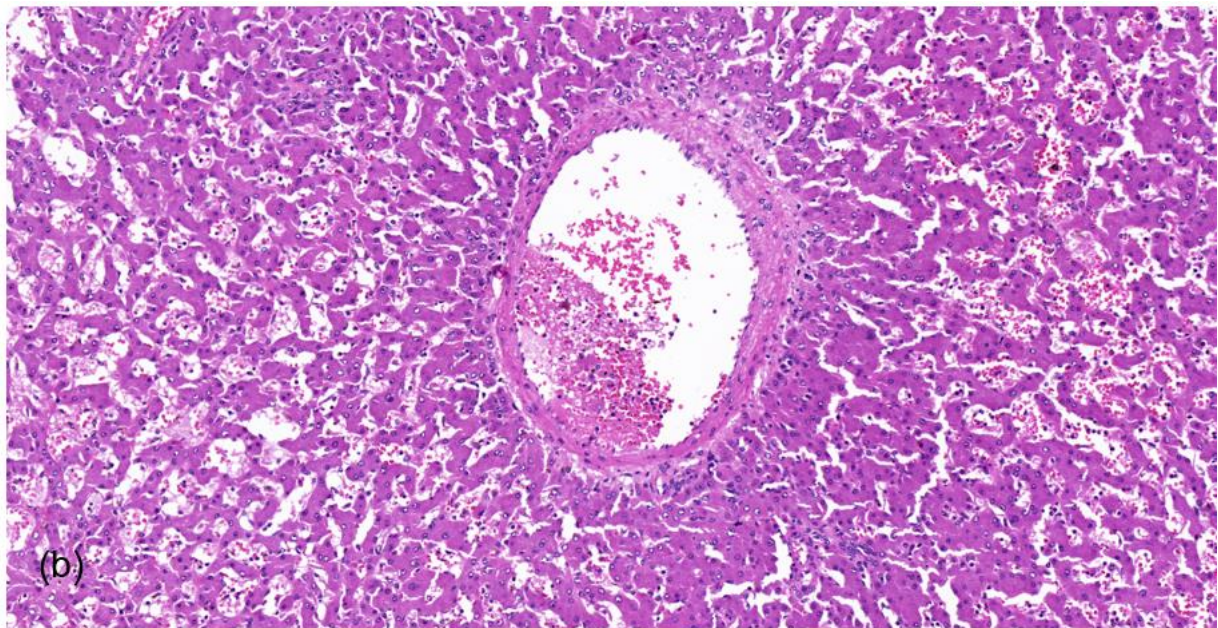
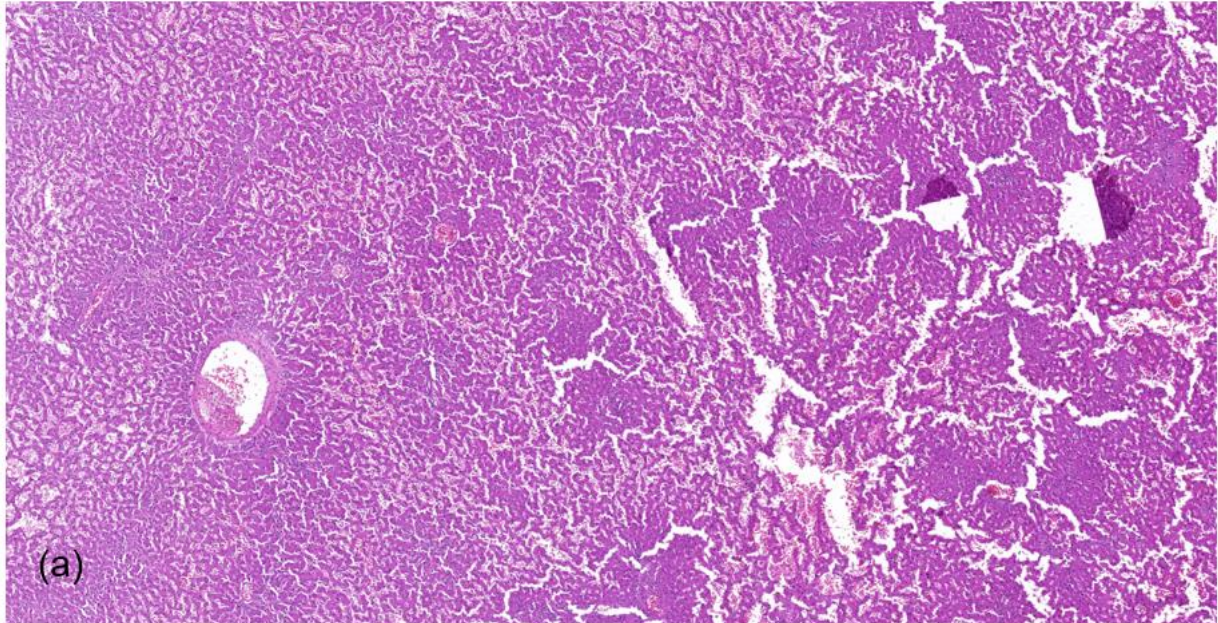


Abbildung 9 - Histologische Abbildung eines HCA in der Übersichtsaufnahme (a) mit unscharf begrenztem Übergang von regelrechtem zu architekturell auffälligem Lebergewebe mit herdförmig dickwandigen Gefäßen und in der Vergrößerung (b); Die Verwendung der histologischen Abbildungen erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie des Campus Charité Mitte.

Die beta-Catenin mutierten HCAs machen ca. 10-15% aller HCAs aus und sind durch eine beta-Catenin Aktivierung gekennzeichnet und/ oder zytoplasmatische Glutamin-

Synthetasen-Expression (63, 67). Diese Subgruppe zeigt zytologische Auffälligkeiten und pseudoglanduläre Formationen (62). B-HCA Tumore treten häufiger bei Männern auf und haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Transformation zum HCC (62, 67, 68). Das inflammatorische HCA (ca. 50% aller Fälle) zeigt keine genetische Komponente, jedoch eine vermehrte Expression immunhistochemisch inflammatorischer Proteine wie das Serum-Amyloid-Assoziierte Protein (SAA) und das C-reaktive Protein (CRP) (63, 67). Daher kennzeichnet diese Gruppe inflammatorische Läsionen, zytologische Auffälligkeiten, duktale Reaktionen und dystrophe Gefäße (62). Zunächst vermutete man, dass die „teleangiectatic focal nodular hyperplasia“ eine Differentialdiagnose zu dem inflammatorischen HCA sei, jedoch zeigte sich, dass diese Variante dem Adenom ähnlicher ist als einer FNH (62, 69, 70). Risikofaktoren für die Entstehung eines solchen Subtypen sind Übergewicht und exzessiver Alkoholabusus (67, 70). Der unklassifizierbare Subtyp zeigt keine dieser morphologischen und immunhistochemischen Korrelate und wird in nur weniger als 10% aller HCAs beobachtet (62, 63). Es sei in diesem Zusammenhang auf eine aktuelle Arbeit von Nault. et al. hingewiesen, welche eine differenzierte Einteilung von Adenomen vornimmt, welche weit über das hier beschriebene und klinisch bedeutsame Maß hinausgeht (71).

Die Differenzierung zwischen einem HCA und FNH gelingt nicht immer mittels radiologischer Verfahren, hat jedoch eine große Bedeutung für das therapeutische Vorgehen. So stellt sich das Adenom, wie die FNH, in der nativen T1-gewichteten MRT als iso- bis hyperintens, in der arteriellen Phase als schwach hyperintens dar, demarkiert sich jedoch in der hepatobiliären Phase in über 90% der Fälle als hypointenser Tumor (**Abbildung 10**) (54, 72, 73). Des Weiteren kann die Verwendung von immunhistochemischen Markern nach Leberbiopsie für die Differenzierung hilfreich sein (46).

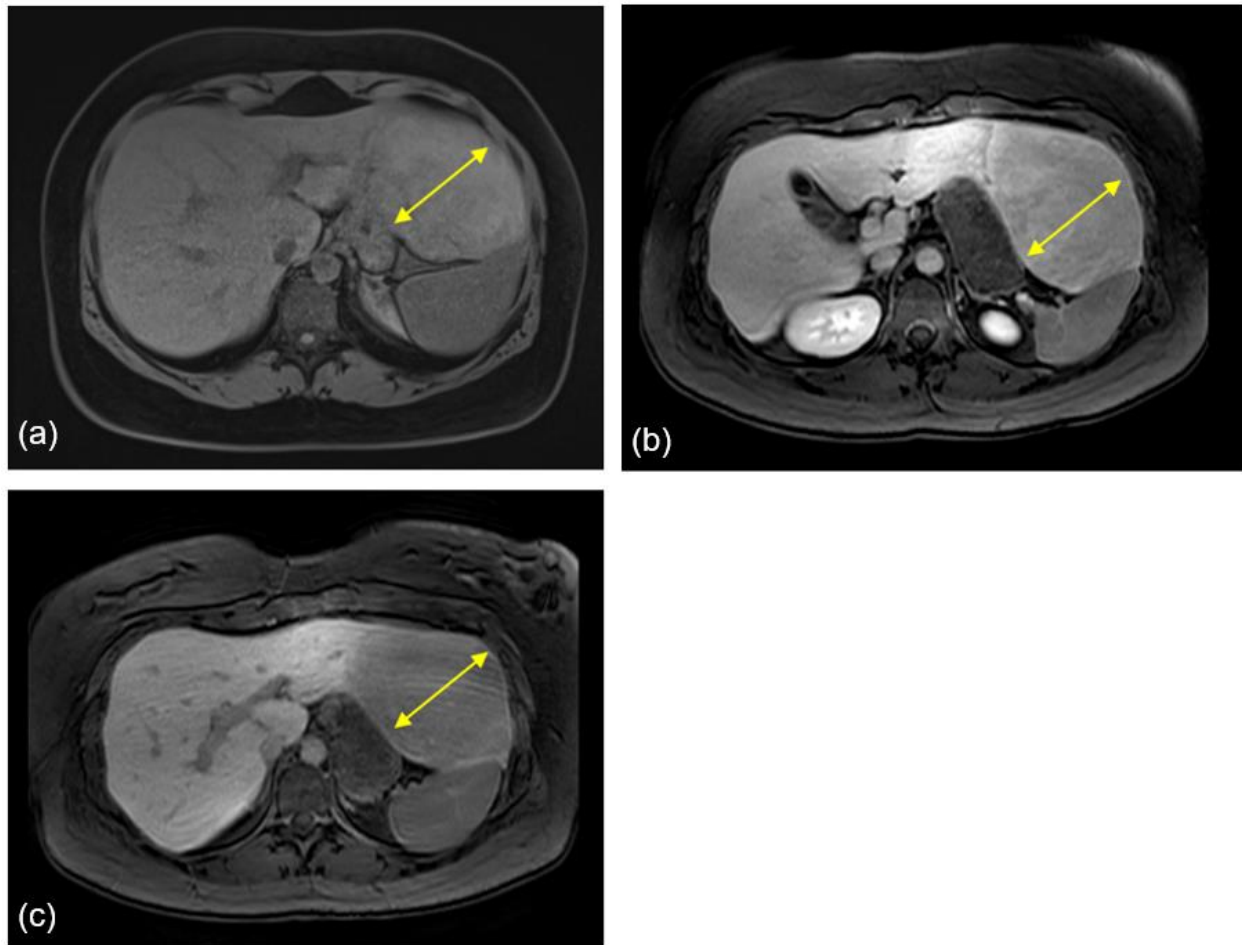


Abbildung 10 - Transversal-Schnitt einer MRT mit HCA im linken Leberlappen (gelber Pfeil) in T1-gewichteter nativer Aufnahme iso- bis hyperintens (a), in der arteriellen Phase leicht hyperintens (b) und mit Primovist®-KM deutlich hypointens (c); Die Verwendung der radiologischen Abbildungen erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

1.3.4 Echinokokkose der Leber

Die Echinokokkose ist eine zoonotische Infektion mit dem Bandwurm Echinococcus (E.) im Menschen. Die Gattung des Echinococcus umfasst mehrere Arten, wovon zwei von klinischer Relevanz sind: E. granulosus (Hundebandwurm) und E. multilocularis (Fuchsbandwurm). Während der E. granulosus zum klinischen Bild der sogenannten zystischen Echinokokkose (CE) führt, induziert der E. multilocularis (Fuchsbandwurm) die sogenannte alveoläre Echinokokkose (AE) (74-76). Der Echinococcus ist durch einen Wirtswechsel charakterisiert. Hierbei nimmt der Mensch beispielsweise durch Schmierinfektionen (über kontaminierte Erde, kontaminierte Nahrungsmittel oder Kontakt mit Kot des Endwirtes (Fuchs, Hund)) die Wurmeier auf und wird zum Fehlwirt. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist demnach nicht möglich. Der Verlauf der daraus

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

resultierenden Krankheitsbilder CE und AE ist sehr unterschiedlich, wodurch diese im Verlauf separat aufgeführt werden.

Zystische Echinokokkose (CE)

Prävalenzraten für die CE in Deutschland sind bislang nicht bekannt, nur vereinzelt werden Fallberichte publiziert. Die geschätzte Inzidenzrate für Deutschland liegt bei 0,05 pro 100.000 Fällen, wovon jedoch die meisten Fälle importiert werden (77). Weltweit schwankt die Inzidenz zwischen <1 bis 200 pro 100.000 Fällen. Insbesondere in Südamerika, Osteuropa, Naher und Mittlerer Osten, Ost-Afrika, Zentralasien, China und Russland ist die CE stärker verbreitet. In bis zu 80% der Patienten ist nur ein Organ befallen mit Ausbildung einer solitären Zyste in der Leber (4/5) oder in der Lunge (1/5) (75, 76). Die entstandenen Zysten induzieren die Bildung einer wirtsseitigen Bindegewebskapsel (Perizyste) (78). Die Zystenwand ist mehrschichtig aufgebaut mit einer äußeren Bindegewebschicht als Reaktion des umliegenden Gewebes des Wirtes, einer laminierten Membran (Cuticula) variabler Dicke und einer inneren Keimschicht (79). Aus der Keimschicht können sogenannte Knospen (Brutkapseln mit Protoscolices) herauswachsen, welche Tochterzysten bilden können und damit das klassische Bild einer Echinokokken-Zyste darstellen (**Abbildung 11**) (79). Die Zyste ist mit steriler Flüssigkeit ausgefüllt (76, 78). Typischerweise produziert *E. granulosus* eine Einkammer-Zyste, welche sich konzentrisch vergrößert. Selten kommt es zu einer Septierung der Zyste (79). Die CE kann über Monate bis Jahre asymptomatisch bleiben und führt erst zu Beschwerden, wenn die Zyste rupturiert oder zur Kompression umliegender Strukturen führt. Häufige Symptome sind epigastrische Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Klinische Manifestationen sind variabel, wie Cholangitis mit biliärer Ruptur, portale Hypertension, biliäre Obstruktion sowie Fisteln und Aszites bis Abszess-Formationen. Bei Manifestation in der Lunge können chronischer Husten, Atemnot, Brustschmerzen und Hämoptysen auftreten. Der Goldstandard zur CE Diagnostik stellt der Ultraschall dar. Die WHO-*Informal Working Group on Echinococcosis (IWGE)* führte im Jahr 2003 eine auf der Ultraschalldiagnostik basierende Klassifikation ein, wonach die Zysten in drei relevante Gruppen unterteilt werden: Aktiv (CE1 und 2), Übergangsphase (CE3), Inaktiv (CE4 und 5). Hieraus werden die Therapieempfehlungen abgeleitet (**Abbildung 12**) (76, 80). Die Vorstufe (zystische Läsion = CL) stellt eine undifferenzierte zystische Läsion dar. Weitere diagnostische Maßnahmen sind spezifische serologische Antikörper-Tests.

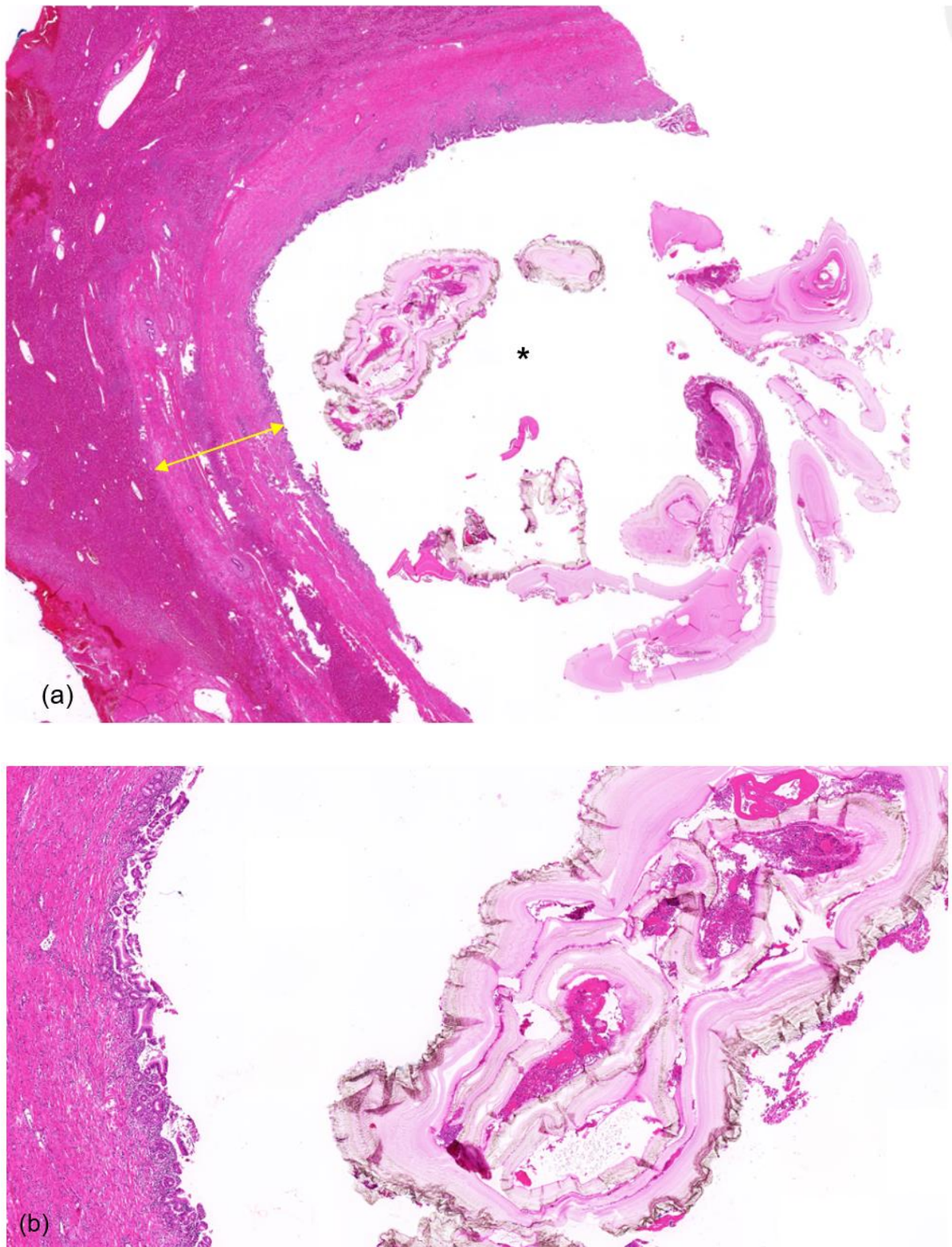


Abbildung 11 - Echinokokkus-Zyste in Übersicht (a) und Vergrößerung (b) mit Zysten-Membran (gelber Pfeil), die gefüllt ist mit ausgedehnt nekrotischem Material und amorphen membranartigen Strukturen (*), welche der Membran der Echinokokkusorganismen entsprechen; Die Verwendung der histologischen Abbildungen erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie des Campus Charité Mitte.

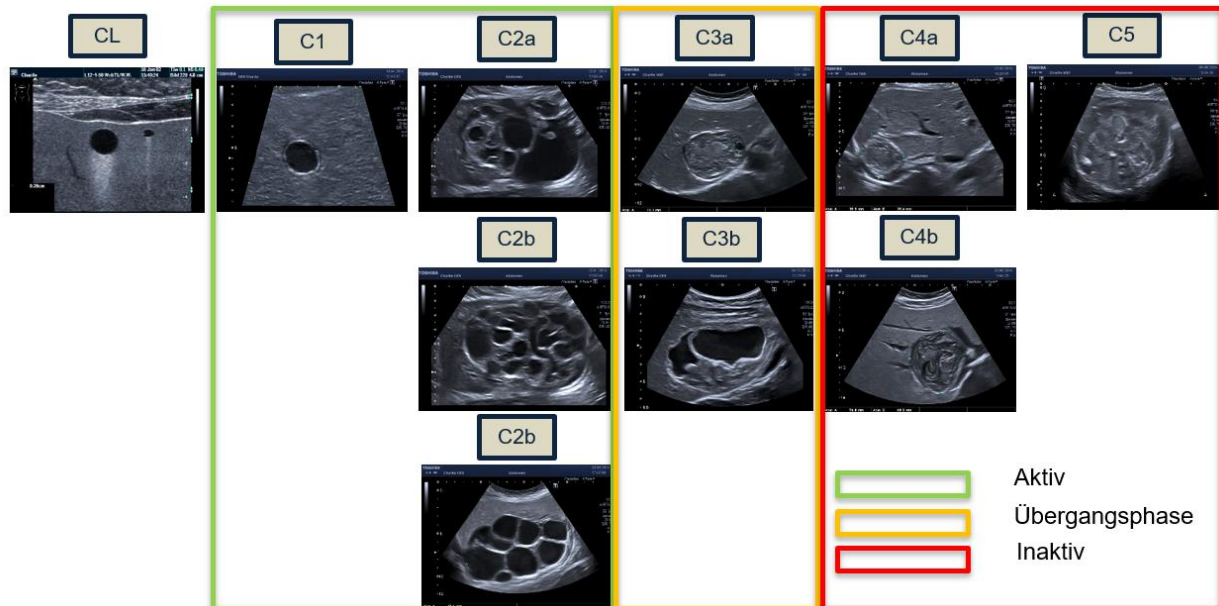


Abbildung 12 - WHO-IWGE Klassifikation der CE – Verwendung der sonographischen Abbildungen mit freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Wermke

Es existieren sehr umfangreiche differenzierte Therapiealgorithmen und Therapiemöglichkeiten. Im Folgenden wird speziell die chirurgische Entfernung beleuchtet. Alternative Therapieoptionen umfassen beispielsweise perkutane Therapien (PT) (76). Die medikamentöse Therapie mit Benzimidazol (BMZ) (Albendazol) ist immer indiziert und hat in der Therapie sowohl vor als auch nach einer Resektion einen hohen Stellenwert.

Die operative Entfernung der CE ist in folgenden Fällen indiziert:

- CE2 oder CE3b Zysten mit multiplen Tochterzysten
- eine einzige Leberzyste, welche oberflächlich lokalisiert ist und ein hohes Rupturrisiko aufweist
- infizierte Zysten
- Zysten mit Nähe zum Gallengang
- Zysten, welche zu einer Kompression der umliegenden Organe führen und ggf. mit einer Symptomatik einhergehen

Relative Kontraindikationen umfassen inaktive asymptomatische Zysten, Zysten in komplizierter Lage oder sehr kleine Zysten (76). Eine Studie von Aydin et al. konnte zeigen, dass eine radikale Resektion der CE zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate im Vergleich zu konservativen chirurgischen Verfahren führte (81). Eine weitere Studie von El Malike et al. konnte dahingegen keine Reduktion der Rezidivrate nach radikaler versus konservativer chirurgischer Therapie nachweisen (82). In der MRT

stellen sich Echinokokkus-Zysten scharf abgrenzbar mit einer verdickten Wand dar (83). In der T1 Wichtung sind die Zysten im Vergleich zum Leberparenchym stark hypointens und in der T2-gewichteten Aufnahme stark hyperintens (**Abbildung 13**) (83).

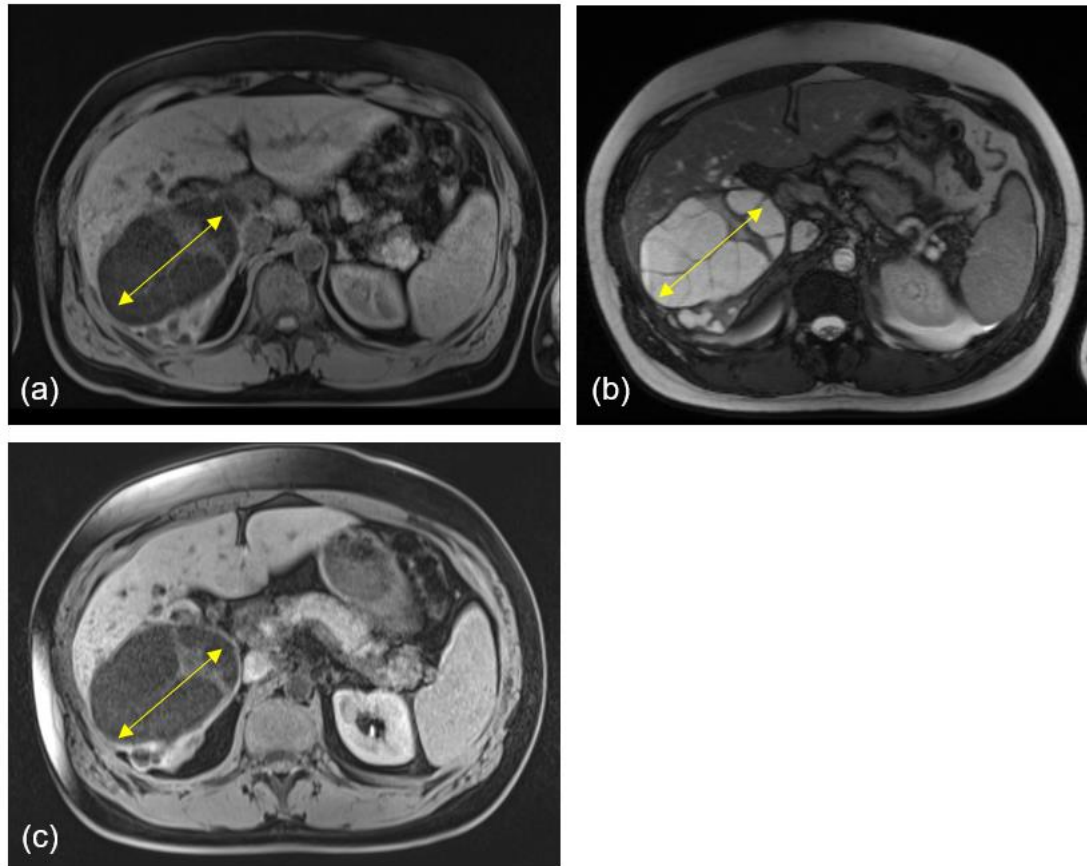


Abbildung 13 - Transversal-Schnitt einer MRT mit Echinokokkus-Zyste im rechten Leberlappen (gelber Pfeil) in T1-gewichteter nativer Aufnahme stark hypointens (a), in der T2-gewichteten Phase stark hyperintens (b) und in der Spätphase hypointens (c); Die Verwendung der radiologischen Abbildungen erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Alveoläre Echinokokkose (AE)

Die AE tritt überwiegend in der nördlichen Hemisphäre (Asien, Nordamerika und Europa) auf. Raubtiere wie Füchse dienen als Endwirte, während Nagetiere als Zwischenwirte fungieren. Die Prävalenzraten schwanken stark. China hat mit ungefähr 91% der Fälle pro Jahr die höchste Inzidenzrate (84). Im Gegensatz zum *E. granulosus* verläuft eine Infektion mit dem *E. multilocularis* aggressiver. Es bildet keine geschlossene Zyste aus, sondern wächst infiltrativ und metastasiert, vergleichbar mit einem malignen Tumor (84, 85). Die AE ist fast ausschließlich in der Leber lokalisiert, insbesondere im rechten Leberlappen, und hat ohne Therapie eine Letalität von >90% (75). Die asymptomatische Inkubationsdauer beträgt 5-15 Jahre (75). Bei einem Drittel der Patienten äußert sich die

Erkrankung zunächst als cholestatischer Ikterus, ein weiteres Drittel äußert epigastrische Schmerzen und das letzte Drittel wird inzidentell bei klinischen Untersuchungen mit Fatigue, Gewichtsverlust, Hepatomegalie oder abnormen Blutwerten detektiert (75, 76). Auch bei der AE stellt die Sonographie den Goldstandard zur Diagnostik dar. Die WHO-Klassifikation für AE wird nach dem PNM System (P=parasitärer Tumor in der Leber, N=Einbeziehung angrenzender Organe, M=Metastasen) vorgenommen, wobei analog zu der TNM-Klassifikation vier Stadien voneinander abgegrenzt werden (85). Das primäre Ziel der AE-Therapie besteht in der radikalen kompletten chirurgischen Resektion, welches in den Stadien P1N0M0 und P2N0M0 erreichbar ist (76). Zusätzlich sollte, zur Risikoreduktion eines Rezidivs, eine Therapie mit BMZ für 2 Jahre durchgeführt werden. Die kompletten Therapieoptionen sind in den Leitlinien von 2010 festgehalten.

1.3.5 Einfache hepatische Zysten

Hepatische Zysten sind oftmals kongenital und asymptomatisch. Eine Indikation zur chirurgischen Resektion besteht nur beim Auftreten von Symptomen, assoziierten Komplikationen oder dignitätsunklaren Befunden. Kongenitale Zysten haben meist einen biliären Ursprung und können solitär (einfach) oder multipel (polyzystisch, Zystenleber, PLD) auftreten (86). Die Zystenleber ist von der Leberzyste zu unterscheiden und tritt meist in Verbindung mit der autosomal-dominant vererbten polyzystischen Nierenkrankheit (ADPKD) auf (87). Inzidenzraten der ADPKD liegen bei 0,01-0,2% (88, 89). Nur 25% der Zysten haben eine Verbindung zu den Gallengängen. Die Entstehung dieser Zysten ist nicht abschließend geklärt, jedoch wird eine kongenitale Malformation des Gallengangsystems als ursächlich betrachtet. Eine inflammatorische Reaktion und damit einhergehende Wasseransammlung durch sekretierendes Gallengangsepithel werden vermutet (89). Echte Zysten sind mit einschichtigem kubischem Epithel ausgekleidet und klarer Flüssigkeit gefüllt (**Abbildung 14**) (86). Sonographisch stellen sich Leberzysten als echofreie, scharf abgrenzbare, kugelige Raumforderung mit dorsaler Schallverstärkung dar. In der Computertomographie (CT) stellen sich Zysten ebenso scharf abgrenzbar und mit einer geringeren Dichte als das umgebende Leberparenchym dar (**Abbildung 15**) (86). Eine Indikation zur Operation besteht nur bei symptomatischen Verläufen mit beispielsweise Oberbauchschmerzen, Druck- oder Völlegefühl (87). Konkrete Empfehlungen hinsichtlich der Indikation zur Zystenentfernung und dem chirurgischen Vorgehen gibt es bislang nicht, jedoch scheint die Leberresektion eine, in ausgewählten Patienten, effektive und sichere Therapiemöglichkeit darzustellen (87).

Ein seltener zystischer Tumor ist das biliäre Zystadenom, welches weniger als 5% aller intrahepatischen Zysten ausmacht und häufiger bei Frauen auftritt (90). Das biliäre Zystadenom ist nicht immer eindeutig von einem Zystadenokarzinom zu unterscheiden und bedarf daher einer chirurgischen Entfernung (91).

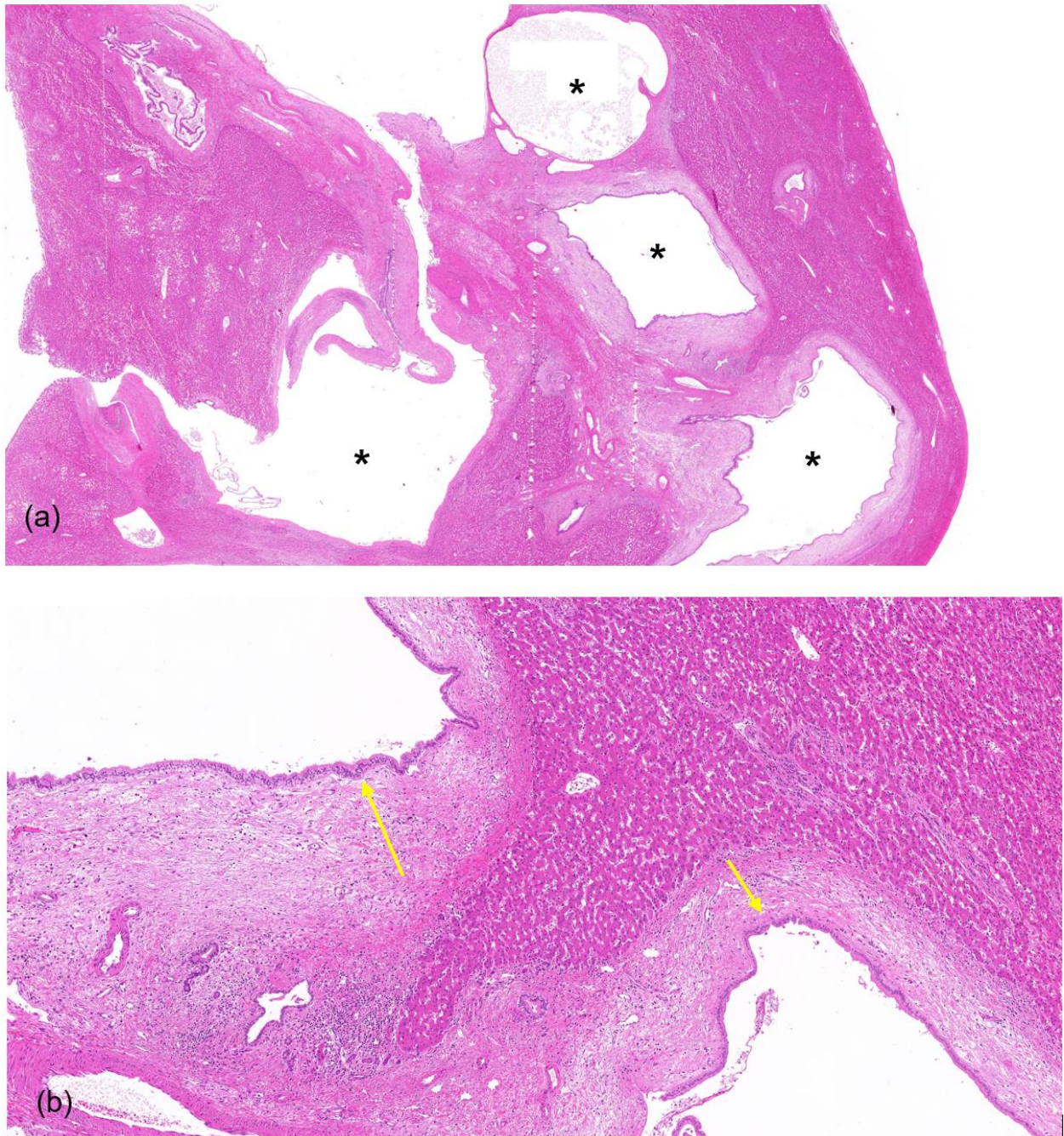


Abbildung 14 - Histologische Abbildung einer ADPKD als Übersicht (a) und in Vergrößerung (b) mit zahlreichen größenvariablen Zysten (*) eingelagert in Leberparenchym, ausgekleidet von flachem, einschichtigem Epithel (gelber Pfeil); Die Verwendung der histologischen Abbildungen erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie des Campus Charité Mitte.

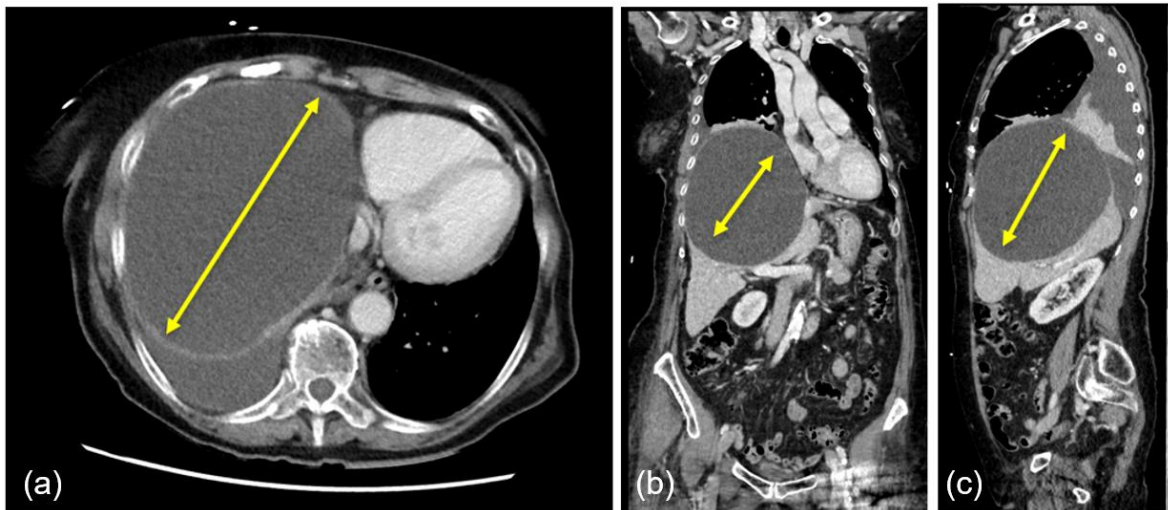


Abbildung 15 - Große solitäre Leberzyste (gelber Pfeil) in der CT im transversal (a), koronar (b) und sagittalen (c) Schnitt; Die Verwendung der radiologischen Abbildungen erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

1. 4. Indikationen zur chirurgischen Therapie bei benignen Lebertumoren und -läsionen

Die „European Association for the Study of the Liver“ (EASL) Leitlinie (2016) für benigne Lebertumore und die „American College of Gastroenterology“ (ACG) Leitlinie (2014) für fokale Leberläsionen wurden für die Ausarbeitung der jeweiligen Operationsindikation herangezogen (92, 93). Zu betonen ist, dass selten eine absolute Operationsindikation vorliegt und somit das Vorgehen meist individuell mit dem Patienten festgelegt wird. Insofern dienen Leitlinien eher der Orientierung und sind für den individuellen Fall nicht bindend.

Hämangiome sind in der Regel asymptomatisch, klein und solitär und stellen daher keine Operationsindikation dar. Für Patienten mit Hämangiom sind weder die Schwangerschaft noch die Einnahme oraler Kontrazeptiva eine Kontraindikation. Relative chirurgische Therapieindikationen umfassen symptomatische Hämangiome, Rupturen, intratumorale Blutungen, Kasabach-Merritt-Syndrom und Organ- oder Gefäßkompressionen (23).

Die **FNH** bedarf einer chirurgischen Therapie bei symptomatischen Verläufen oder einer signifikanten Größenzunahme. Umgekehrt bedürfen asymptomatische FNHs keiner therapeutischen Intervention. Auch hier stellen eine Schwangerschaft, die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder anaboler Steroide keine Kontraindikation dar.

Aufgrund der starken Assoziation oraler Kontrazeptiva zum **HCA** sollten Frauen, welche orale Kontrazeptiva einnehmen, diese absetzen und nach „lifestyle changes“ (zum Beispiel Gewichtsreduktion und körperliche Bewegung) den Tumor über einen Zeitraum von 6 Monaten überwachen lassen. Bei Größenprogredienz oder einem Durchmesser von $\geq 5\text{cm}$ wird eine chirurgische Resektion aufgrund des größenassoziierten Entartungs-, Ruptur- und Blutungsrisikos empfohlen (58). Ungeachtet der Größe sollten bei hohem Entartungsrisiko bei Männern alle HCA chirurgisch entfernt werden (57, 94).

Benigne Zysten sollten, sofern Septierungen, Kalzifikationen, irreguläre Bewandung oder Tochterzysten bestehen, durch eine erweiterte radiologische Bildgebung (MRT) abgeklärt werden. Generell können große, symptomatische Zysten bei entsprechendem Größenausmaß chirurgisch entdacht werden. Besteht der Verdacht auf einen seltenen zystischen Tumor (z.B. biliäres Zystadenom) muss die Indikation zur Resektion im Gesunden diskutiert werden.

Die Therapie der zystischen **Echinokokkose** richtet sich nach der aktuellen WHO-Empfehlungen. Die Indikation zur Operation ist abhängig vom Versorgungsstatus des Landes und sollte interdisziplinär getroffen werden. Eine chirurgische Resektion ist insbesondere dann indiziert, wenn komplizierte Zysten mit multiplen Vesikeln, Tochterzysten, Fisteln, Rupturgefahr, Einblutungen oder sekundäre Infektionen vorliegen. Eine begleitende perioperative Albendazol-Einnahme wird empfohlen, wobei diese in akuten Situationen mindestens 24 Stunden vorher eingeleitet werden muss.

1. 5. Entwicklung der minimalinvasiven Leberchirurgie

Die minimalinvasive Chirurgie der Leber entwickelte sich im Vergleich zu anderen operativen Feldern, wie zum Beispiel der laparoskopischen kolorektalen Chirurgie, erst Jahre später. So wurde die erste laparoskopische Appendektomie durch den Gynäkologen K. Semm im Jahre 1982 durchgeführt (95). Kurze Zeit später wurden mehrere Berichte über erfolgreich durchgeführte laparoskopische Cholezystektomien publiziert (Mühe 1985 (96), Mouret 1987 (97), Dubots 1988 (97)). Diese laparoskopischen Operationsverfahren sind heutzutage Goldstandard in der Chirurgie (98). Die laparoskopischen Operationsverfahren konnten sich bei weiteren viszeralchirurgischen Eingriffen als Standard durchsetzen: wie beispielsweise die laparoskopische Splenektomie (99, 100) und die laparoskopische Adrenalektomie (101, 102). Die ersten Berichte über laparoskopische Lebereingriffe wurden Anfang der 90er Jahre veröffentlicht

(103-105). Initial beschränkte sich das Resektionsausmaß auf Keilresektionen und anatomische links-laterale Resektionen, welche erstmalig 1996 von Azagra et al. und Kaneko et al. beschrieben wurden (106, 107). Kurze Zeit später folgte 1997 die erste Hemihepatektomie mit bereits vergleichbaren Ergebnissen zu offenen Resektionsverfahren in Bezug zu Operationsdauer, intraoperativem Blutverlust und postoperativer Mortalitäts- und Morbiditätsraten (108). Cherqui et al. konnte im Jahr 2000 im Rahmen einer Machbarkeitsstudie die Durchführbarkeit und Sicherheit von laparoskopischen Leberresektionen bei linkseitigen Hemihepatektomien, links-lateralen Resektionen, Segmentektomien und partieller Resektion der Segmente III-VI belegen (109). Nichtsdestotrotz war zu diesem Zeitpunkt die Erfahrung mit laparoskopischen Lebereingriffen im Vergleich zu anderen Teilbereichen der Viszeralchirurgie noch äußerst beschränkt und entsprach eher anekdotischer Evidenz. Die Ursache für diese verzögerte Entwicklung liegt einerseits an einer hohen Komplexität des Operationsverfahren und andererseits an organbezogenen Schwierigkeiten, wie Hämostase der Resektionsflächen, schwere Blutungskontrolle intrahepatischer Gefäße und der herausfordernden Exploration bestimmter anatomischer Leberregionen (107). Die Weiterentwicklung chirurgischer Instrumentarien, zum Beispiel des laparoskopischen Ultraschalls, verbesserte die intraoperative Sicherheit und Radikalität (110, 111). Spätestens seit der Louisville Konferenz 2008 existieren klar definierte Indikationen für laparoskopische Lebereingriffe: die laparoskopische links-laterale Resektion gilt als ein sicherer und effektiver Standardeingriff (112). Auf der zweiten Internationalen Konsenskonferenz in Morioka wurden die kleinen laparoskopischen Leberresektionen als chirurgisches Standardverfahren postuliert, jedoch verbleiben die Major-Leberresektionen, aufgrund der unzureichenden Studienlage, weiterhin als innovatives Verfahren in der experimentellen Phase (113, 114).

1.5.1 Vorteile der laparoskopischen Leberchirurgie bei malignen Tumoren

Aufgrund ansteigender Inzidenzraten maligner Lebertumore in den letzten Jahrzehnten und dringlichem therapeutischen Handlungsbedarf stellen diese die häufigste Indikation für eine laparoskopische Leberresektion dar (6). Liegt ein resektables Tumorstadium vor, ist eine chirurgische Entfernung des Gewebes meist die einzig potenziell kurative Therapieoption bei primären und vielen sekundären malignen Lebertumoren (115-117). Bisher wurden viele retrospektive Analysen durchgeführt, welche die Sicherheit und

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

Effektivität der laparoskopischen Leberresektion im Vergleich zu offenen Resektionsverfahren bei Patienten mit malignen Tumoren untersuchen (118, 119). Hierbei ist das HCC die häufigste Indikation für eine laparoskopische Leberresektion, gefolgt von kolorektalen Lebermetastasen (120). Das entspricht den Daten der offenen Leberchirurgie (121).

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

EI-Gendi et al. führten eine randomisierte kontrollierte Studie für das solitäre HCC <5cm bei Patienten mit Leberzirrhose durch. Hierbei wurden 25 Patienten der laparoskopischen und 25 Patienten der offenen Leberresektionsgruppe zugeordnet. Die Krankenhausaufenthaltsdauer war nach laparoskopischer Leberresektion signifikant kürzer (2,4 Tage versus 4,28 Tage) im Vergleich zur offenen Leberresektion mit vergleichbaren Operationsdauern (laparoskopisch 120min versus offen 147min), Komplikationsraten nach Clavien-Dindo (laparoskopisch 12% versus offen 20%) und onkologischen Outcomes (122).

Retrospektiv durchgeführte klinische Studien konnten nach laparoskopischer Leberresektion bei Patienten mit HCC verbesserte peri- und postoperative Ergebnisse im Hinblick auf intraoperativen Blutverlust, Krankenhausaufenthaltsdauer und postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo im Vergleich zu offenen Leberresektionen herausstellen. So zeigte sich nach laparoskopischer Leberresektion eine signifikant kürzere mediane Krankenhausaufenthaltsdauer von 5-9 Tagen im Vergleich zur offenen Leberresektion mit 8-16 Tagen (123-129). Die mediane Operationsdauer variierte bei laparoskopischer Leberresektion von 199 bis 305 Minuten und bei offener Resektion zwischen 199 und 285 Minuten. Des Weiteren konnten geringere postoperative Komplikationsraten nach Clavien-Dindo Klassifikation Grad I bis V bei laparoskopischen Leberresektionen aufgezeigt werden, welche bei laparoskopischen Verfahren zwischen 9-19% und bei offenen Resektionsverfahren zwischen 20-49% lagen (123, 124, 127, 128). Der intraoperative Blutverlust war bei beiden Operationsmethoden vergleichbar (123, 124, 126). Takhara et al. und Xiao et al. konnten einen signifikant geringen intraoperativen Blutverlust bei laparoskopischen Leberresektionen herausstellen (125, 127). Im Hinblick auf Langzeitergebnisse konnten vergleichbare 1-, 3-, und 5-Jahres Gesamt-Überlebensraten (123, 126, 127, 129) und 1-, 3- und 5-Jahres Rezidiv-freie Intervalle (123, 126, 127) in beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

Memeo et al. konnten bei Patienten mit Leberzirrhose einen Vorteil durch minimalinvasiv durchgeführte Resektionen im Hinblick auf die postoperative Komplikationsrate (offen 45% versus laparoskopisch 20%) aufzeigen. Zusätzlich entwickelten Patienten postoperativ weniger Aszites (offen 18% versus laparoskopisch 2%) und Leberversagen (offen 11% versus laparoskopisch 2%) (129). Dieselbige Studie konnte eine signifikant höhere R0 Resektions-Rate bei laparoskopischen Eingriffen (95% versus 85%) nachweisen (129).

Die ersten retrospektiven Analysen für Major-Resektionen bei älteren Menschen zeigen einen Vorteil des laparoskopischen Eingriffs im Vergleich zum offenen Vorgehen in Bezug auf pulmonale Komplikationen und wiesen eine signifikant kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer auf. Die postoperative Gesamtkomplikationsrate war bei Patienten über 65 Jahren mit laparoskopischen Leberresektionen signifikant niedriger (130).

Cholangiokarzinom

Das iCC ist der zweithäufigste primär maligne Tumor der Leber (131). Retrospektive Studien konnten die laparoskopische Resektion als sichere und effektive Operationsmethode herausstellen. Es zeigte sich ein signifikant geringerer Blutverlust im Vergleich zur offenen Resektion (132-134). Die postoperativen Komplikationsraten nach Clavien-Dindo Grad I bis V waren in beiden Gruppen vergleichbar. So lagen die Komplikationsraten bei 13,3-26,9% nach offener Resektion und bei 9,1-21,2% nach laparoskopischer Resektion (132-134). Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer lag nach laparoskopischer Resektion bei 4-15 Tagen und nach offener Resektion bei 5-20 Tagen und zeigte somit keine signifikanten Unterschiede auf (132-134). Auch im Hinblick auf langfristige Outcome-Parameter waren die Operationsverfahren vergleichbar. So liegt die 3-Jahres-Überlebensrate nach laparoskopischen Eingriffen bei 77,9-84,6% und nach offenen Eingriffen bei 66,2-75,7% (133, 134).

Kolorektale Lebermetastasen

Retrospektive Analysen bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen konnten einen signifikant geringeren intraoperativen Blutverlust (135-138) und eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer (135-141) bei laparoskopischen Leberresektionen im Vergleich zu offenen Leberresektionen aufzeigen. Die postoperativen Ergebnisse zur 90-

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

Tages-Mortalität und -Morbidity (137), R0-Resektionsrate (136, 140), 5-Jahres-Überleben (135, 137, 138, 141, 142) und 5-Jahres-„recurrence-free-survival“-Rate (138, 141, 142) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Aktuelle Studien konnten eine geringere postoperative Komplikationsrate nach Clavien-Dindo Grad \geq III nach laparoskopischen Lebereingriffen nachweisen (laparoskopisch 8,8-12,4% versus offen 24,6-32,7%) (138, 141).

Die erste randomisierte Studie von Fretland et al. stellte im Vergleich zwischen offener und laparoskopischer Leberresektionen bei kolorektalen Lebermetastasen einen signifikanten Unterschied bezüglich der postoperativen Komplikationsrate und dem Krankenhausaufenthalt zugunsten der Laparoskopie dar. Die Operationsdauer, der intraoperative Blutverlust, die 30-Tage-Wiederaufnahme-Rate und der Anteil an R1-Resektionsraten waren in beiden Gruppen vergleichbar (143).

Metastasen anderer Organe

Weitere Indikationen für laparoskopische Leberresektionen umfassen Lebermetastasen eines neuroendokrinen Tumors (NET), Metastasen eines Mamma-Karzinoms, eines Nierenzellkarzinoms, eines gastrointestinalen Stromatumors (GISTs), eines Pankreaskarzinoms, eines Lungenkarzinoms, eines Melanoms, eines Ewing-Sarkoms und Ovarial-Karzinoms (144-146). Kandil et al. führten eine erste retrospektive Studie zum Outcome von laparoskopischen Leberresektionen bei neuroendokrinen Lebermetastasen durch, welche im Vergleich zu dem offenen Resektionsverfahren eine signifikant geringere mediane Operationsdauer (2,7 versus 5,4 Stunden), einen verringerten medianen Blutverlust (158,3 versus 538,9 ml) und eine kürzere mediane Krankenhausaufenthaltsdauer (3,2 versus 7,5 Tage) aufzeigen konnten (147). Aufgrund der geringen Fallzahl und oftmals schlechten Prognose sind zumeist nur Fallberichte verfügbar (148-151). Akyuz et al. konnten in einer retrospektiven Studie einen Vorteil der laparoskopischen Resektion von Lebermetastasen eines Aderhautmelanoms gegenüber einer nicht-chirurgischen Therapie im Hinblick auf das mediane Langzeitüberleben (35 Monate versus 15 Monate) aufzeigen (152).

1. 6. Rolle der laparoskopischen Leberchirurgie bei benignen Erkrankungen

Randomisierte kontrollierte Studien für den Vergleich laparoskopischer und offener Resektionen bei benignen Lebertumoren und -läsionen existieren bislang nicht (153). Generell gibt es sowohl retrospektive als auch prospektive Studien, welche Patienten mit laparoskopischen Leberresektionen bei benignen Lebertumoren evaluiert haben (154-158). Zusammengefasst beschrieben diese Studien, dass die laparoskopische Leberresektion für benigne Tumore bei adäquater Indikationsstellung praktikabel, effektiv und sicher ist. Lediglich eine Studie beschrieb bei Echinokokken-Zysten die offene Leberresektion als überlegene Methode (156).

Eine matched-pair prospektive Studie von Farges et al. verglich laparoskopische Leberresektionen mit offenen Resektionen von bis zu zwei Segmenten bei benignen Lebertumoren bei insgesamt 42 Patienten (21 laparoskopisch, 21 offen). Hierbei konnte eine signifikant geringere Krankenhausaufenthaltsdauer von 1,4 Tagen bei laparoskopischen Resektionen aufgezeigt werden. Weitere Outcome-Parameter, wie Operationsdauer (laparoskopisch 177min versus offen 156min), intraoperativer Blutverlust und die Inzidenz von postoperativen Komplikationen (10% versus 10%) waren in beiden Gruppen vergleichbar (159).

Dokmak et al. führten eine erste retrospektive Analyse für links-laterale Leberresektionen bei benignen Lebererkrankungen durch und verglichen laparoskopische mit offenen Resektionsverfahren. Hierbei wurden insgesamt 62 Patienten eingeschlossen (31 laparoskopisch, 31 offen). Die Operationsdauer (laparoskopisch 182min versus offen 244 min), der Blutverlust (laparoskopisch 223ml versus offen 455ml) und die Krankenhausaufenthaltsdauer (laparoskopisch 4,1 Tage versus offen 8,1 Tage) waren in der laparoskopischen Gruppe im Vergleich zur offenen Gruppe signifikant niedriger. Hinsichtlich postoperativer Major-Komplikationen (Clavien-Dindo Grad \geq III) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (laparoskopisch 9,7% versus offen 19,4%) (160).

Eine weitere retrospektive Analyse von Troisi et al. für laparoskopische Leberresektionen bei benignen Lebertumoren verglich insgesamt 40 Patienten mittels einer matched-pair Analyse (20 laparoskopisch, 20 offen). Es wurden laparoskopische Leberresektionen mit offenen Resektionen verglichen. Es konnte eine signifikant kürzere

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

Krankenhausaufenthaltsdauer (7,1 Tage versus 10,5 Tage) und eine signifikant verringerte postoperative Narbenhernien-Rate (0% versus 45%) bei laparoskopischen Leberresektionen aufgezeigt werden. Die mediane Operationsdauer betrug bei laparoskopischer Resektion 242 Minuten und bei offener Resektion 220 Minuten (161).

Giuliani et al. führten eine retrospektive Studie zur Lebensqualität bei Leberresektionen im ersten Jahr nach Operation bei 75 Patienten durch (laparoskopisch 29, offen 46). Es wurden nur benigne Leberläsionen eingeschlossen und laparoskopische mit offenen Resektionen verglichen. Die mediane Operationsdauer betrug bei laparoskopischer Resektion 254 Minuten und bei offener Resektion 280 Minuten. In der laparoskopischen Gruppe konnte eine kürzere mediane Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer (laparoskopisch 4,7 Tage versus offen 8,4 Tage) und eine geringere Komplikationsrate nach Dindo-Clavien Grad I bis V (laparoskopisch 13,8% versus offen 30,4%) im Vergleich zu der offenen Gruppe aufgezeigt werden. Auch die Lebensqualität im ersten Jahr nach dem Eingriff war in der laparoskopischen Gruppe signifikant höher (162).

In einer weiteren Studie von De'Angelis et al. wurden 62 Patienten mit einem HCA eingeschlossen (36 laparoskopisch, 26 offen). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf perioperative und postoperative Outcome-Parameter nachgewiesen werden. Die mediane Operationsdauer betrug bei laparoskopischer Resektion 165 Minuten und bei offener Resektion 180 Minuten. Patienten nach laparoskopischen Resektionen hatten eine mediane Krankenhausaufenthaltsdauer von 7,5 Tagen im Vergleich zur offenen Resektion mit 6,5 Tagen. Die Major-Komplikationsrate war in beiden Gruppen vergleichbar (laparoskopisch 8,3% versus offen 15,4%). Nach drei Jahren lag die Mortalitätsrate und die Rezidiv-Rate in beiden Gruppen bei 0% (163).

Eine multizentrische retrospektive Studie von Landi et al. untersuchte 573 Patienten mit einem HCA nach laparoskopischer und offener Leberresektion. Mittels einer Propensity Score Anpassungsanalyse verblieben 208 Patienten in der laparoskopischen Gruppe und 216 Patienten in der offenen Gruppe. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der medianen Operationsdauer (laparoskopisch 149min, offen 173min) oder der Komplikationsrate nach Clavien-Dindo ab Grad III (laparoskopisch 4,8% versus offen 7,9%). Patienten nach laparoskopischer Leberresektion verblieben mit 5 Tagen im Median signifikant kürzer im Krankenhaus als Patienten nach offener Leberresektion mit

7 Tagen im Median. Der mediane Blutverlust war während der laparoskopischen Operation signifikant niedriger als während der offenen Operation (laparoskopisch 93ml versus offen 196ml) (164).

1. 7. Laparoskopische Operationstechniken

Die Operationsschritte der Leberresektion unterscheiden sich zwischen der konventionellen offenen und der laparoskopischen Technik nur geringfügig. Nach erfolgter Intubationsnarkose des Patienten findet die operationsgerechte Lagerung auf dem Operationstisch statt. Dazu wird der Patient standardisiert auf dem Rücken gelagert und die Beine häufig gespreizt (French Lagerung). Die Arme sind in 90° Abduktion ausgelagert. Dies dient unter anderem im Falle einer notwendigen Konversion den konventionell offen-chirurgischen Zugangsweg zu ermöglichen. Modifikationen sind abhängig von der Operation und dem Zentrum möglich. Die abdominelle Schnittführung einer konventionell offenen Leberresektion erfolgt meist durch eine quere Laparotomie im Oberbauch mit medianer Verlängerung zum Xiphoid. Hierbei kann die quere Oberbauchlaparotomie über den ganzen Oberbauch oder nur auf den rechten Oberbauch begrenzt sein. Der laparoskopische Zugang und das Platzieren der einzelnen Trokare erfolgt durch eine Miniinzision (peri-)umbilikal und das Platzieren eines „Sicht-Trokars“. Anschließend wird ein Pneumoperitoneum auf 10-14mmHg angelegt. Weitere Trokare werden in Abhängigkeit des Befundes und Resektionsausmaßes platziert.

Insgesamt werden drei verschiedene laparoskopische Techniken unterschieden (**Abbildung 16**):

Multiport-Laparoskopie (MILS) – Bei der Multiport-Laparoskopie (MILS) werden je nach Lage des Tumors 12mm und 5mm Trokare im rechten und zentralen Mittelbauch eingebracht. Unter Berücksichtigung des Sichttrokars werden meist 3 - 5 Trokare eingesetzt. Die Bergung des Präparates erfolgt in der Regel über einen suprapubischen Pfannenstielschnitt oder (bei kleineren Tumorpräparaten nach atypischer Resektion) über eine Erweiterung der umbilikalen Trokarinzision (**Abbildung 16a**).

Hand-assistierte Laparoskopie (HALS) – Bei der Hand-assistierten Laparoskopie (HALS) wird im weiteren Verlauf zusätzlich zu den 12mm und 5mm Trokaren ein Handport mittels Miniinzision eingebracht. Dieser ermöglicht ein zusätzliches intraabdominelles Eingehen der Hand zur weiteren Assistenz und späteren Bergung des Tumorpräparates (**Abbildung**

16b). Insbesondere bei schwieriger Übersicht, großer Tumorpräparation und zur besseren Kontrolle eines schwierigen Situs ist dieses Operationsverfahren geeignet.

Single-Port-Laparoskopie (SILS) – Bei der Single-Port-Laparoskopie (SILS) wird im Gegensatz zum vorbeschriebenen Einbringen eines Sichttrokars ein Single-Port über die umbilikal mediane Mini-Inzision eingebracht. Über diesen GelPort können ein Sichttrokar sowie zwei Trokare platziert werden (**Abbildung 16c**).

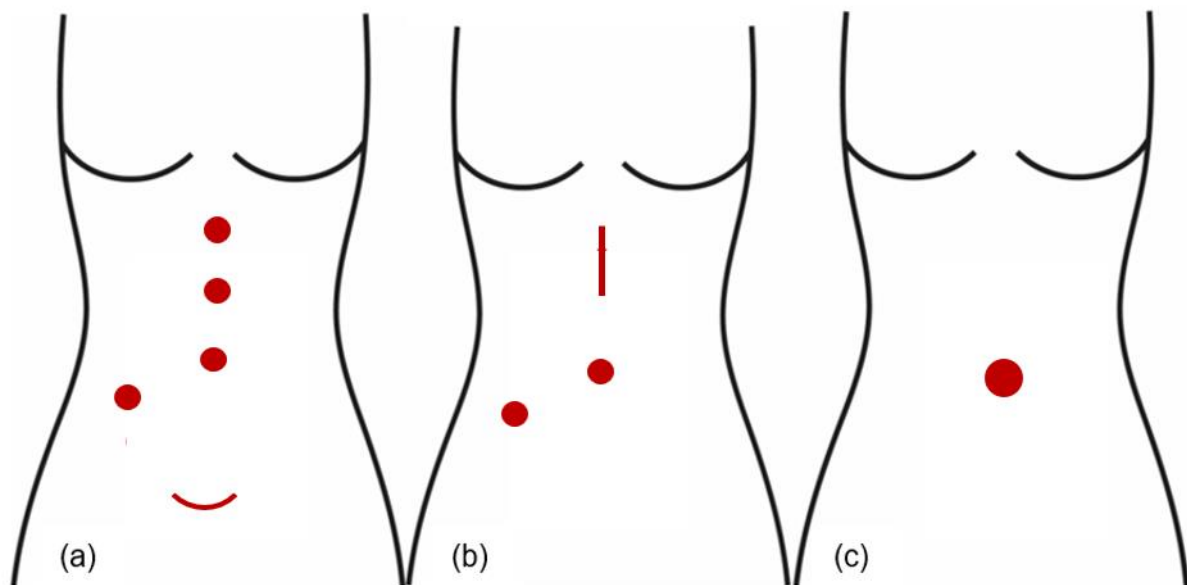


Abbildung 16 - Schematische Darstellung minimalinvasiver Zugangstechniken bei Lebereingriffen, (a) MILS, (b) HALS, (c) SILS

1. 8. Fragestellung

Die Indikation zur Resektion benigner Lebertumore und -läsionen wird entsprechend der aktuellen Leitlinien individuell gestellt. Unklar bleibt, inwiefern eine laparoskopische Zugangsmethode der offenen konventionellen Methode überlegen ist (165). Kritisch zu bewerten ist, dass die bislang publizierten Studien zu dieser Thematik oftmals über kleine Patientenkohorten verfügen und das Studiendesign meistens retrospektiv und nicht randomisiert gewählt ist. Insofern bedarf es weiterer Zentrumserfahrungen, um die Aussagekraft vorliegender Studien zu untermauern. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die laparoskopische Leberresektion mit der offenen konventionellen Leberresektion bei Patienten mit benignen Lebertumoren und -läsionen zu vergleichen. Hierbei wird auf eine ausreichend große Patientenkohorte Wert gelegt und aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ein sogenanntes „Propensity-Score Matching“ angewandt. Diese

statistische Methode kann angewendet werden, um einen bestehenden Selektionsbias zu überwinden, indem Patienten anhand von zu definierenden Ausgangsvariablen in einem zu definierenden Ratio einander zugeordnet werden. Durch dieses Prinzip lässt sich das Szenario einer randomisierten Studie, welche durch die Randomisierung Konfundierungseffekte vermeidet, nachahmen (166). Im Folgenden sollen peri- und postoperative Ergebnisse zwischen den zwei Patientenkohorten insbesondere im Hinblick auf die Krankenhausaufenthaltsdauer und postoperative Komplikationen analysiert werden.

2. Patienten und Methoden

2. 1. Studiendesign und Einschlusskriterien

Im Zeitraum von Januar 2018 bis April 2018 erfolgte die systematische Datenrecherche aus der digitalen medizinischen Datenbank an der Charité (SAP). Hierbei konnten retrospektiv 182 Patienten identifiziert werden, bei denen im Zeitraum vom 01. Januar 2009 bis einschließlich 31. Dezember 2017 eine Leberresektion aufgrund eines benignen Lebertumors und -läsion durchgeführt wurde. Es wurden Patienten mit Adenom (HCA, Zystadenom und biliäres Zystadenom), FNH, Hämangiom, Echinokokken-Zysten und Zysten eingeschlossen. Patienten mit Zysten wurden nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn eine Leberresektion durchgeführt wurde, jedoch nicht im Falle einer klassischen Zysten-Entdachung. Um eine möglichst genaue Aussage über den Nutzen laparoskopischer Leberresektionen treffen zu können, wählten wir ein homogenes Patientenkollektiv aus. Daher exkludierten wir auch jene Patienten, welche neben der Leberresektion gleichzeitig weitere abdominelle Operationen erhielten. Zusätzlich wurden Patienten, welche neben dem benignen Lebertumors die Diagnose eines malignen Tumors im Leberresektat gestellt bekommen haben, nicht berücksichtigt. Aufgrund der Komplexität einer Trisektorektomie und damit einhergehenden Nichtanwendbarkeit minimalinvasiver Zugangswege (technischer Stand 2018) schlossen wir diese ebenfalls aus. Aufgrund der erläuterten Ausschlusskriterien wurden insgesamt 15 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, sodass 167 Patienten in der Studie verblieben. Diese wurde gemäß der Operationsmethode in zwei Gruppen unterteilt: 54 Patienten erhielten eine laparoskopische Leberresektion (LLR) und 113 Patienten wurden einer offenen Leberresektion (OLR) unterzogen (**Abbildung 17**, (167)).

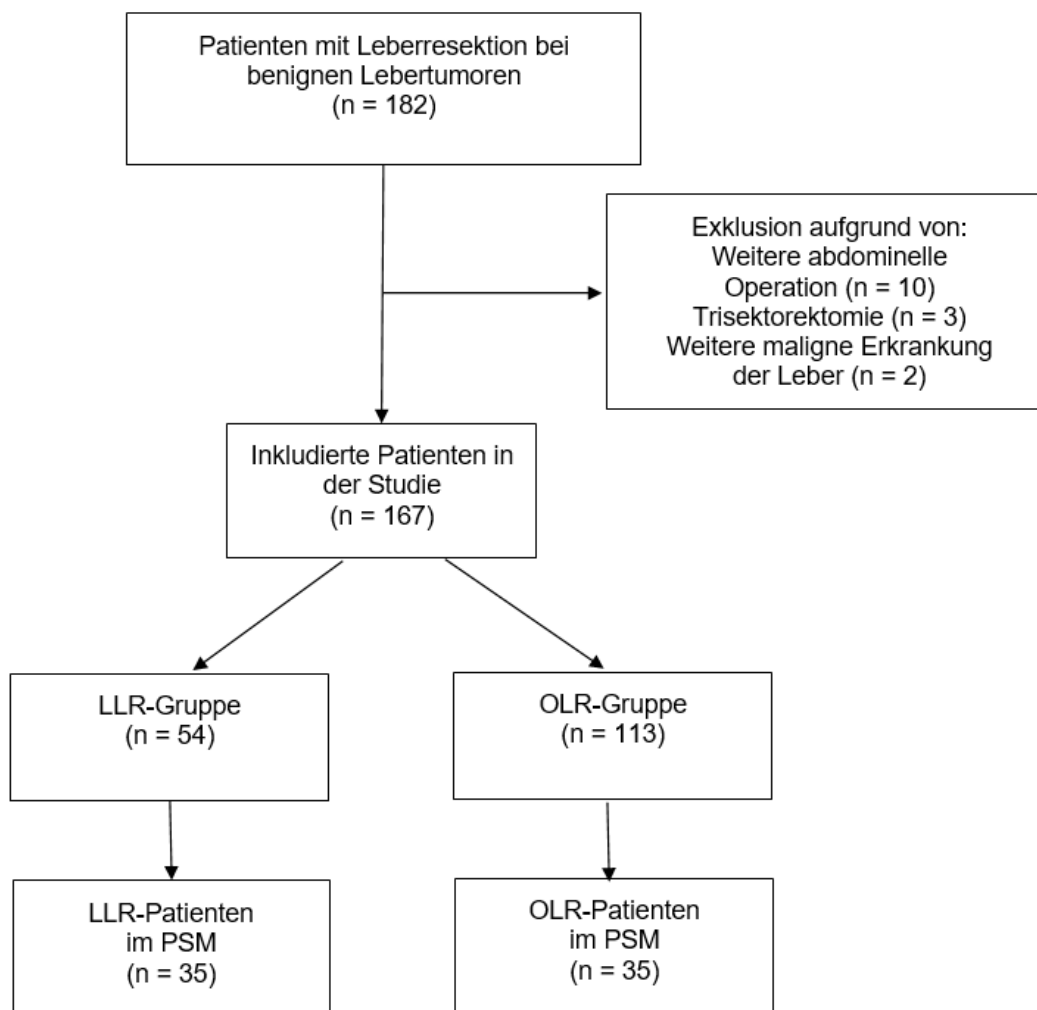


Abbildung 17 - PRISMA 2009 Flow Chart – Einschlusskriterien (167)

2. 2. Datengewinnung und Dokumentation

Die Daten wurden nach Identifikation aller relevanten Patienten aus der digitalen medizinischen Datenbank an der Charité (SAP und COPRA) akquiriert. Alle verfügbaren relevanten Daten zu präoperativen Patientenmerkmalen (Alter, Geschlecht, BMI, Komorbiditäten, ASA-Score, Raucher- und Alkoholanamnese, LiMax-Score), intraoperativen Daten (Operationsdauer und Transfusionen) und postoperativen Angaben (Intensivstationsverweildauer, Krankenhausaufenthaltsdauer, histopathologische Begutachtung des Präparates und postoperative Komplikationen innerhalb 30 Tagen nach Clavien-Dindo) wurden erhoben und in Übersichtstabellen mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel 2016 dokumentiert und gespeichert. Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission mit dem Ethikantrag (EA2/006/16) bewilligt.

Zur Datenrecherche wurden folgende Dokumente herangezogen:

- Operationsbericht
- Anästhesie-Protokoll Prämedikation/ Narkose
- Operationspflege-Dokumentation
- Befunde der Radiologie, Pathologie, LiMAx
- Laborbefunde
- Verlegungsbericht der Intensivstation
- Entlassungsbericht

Um vergleichbare Daten zu erhalten wurde das Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Operation dokumentiert und zusätzlich in drei Kategorien unterteilt: 0-31 Jahre; 32-48 Jahre; älter als 48 Jahre. Diese Einteilung erfolgte auf Basis des 25. und 75. Quartil der Gesamtgruppe. Der BMI wurde in kg/m² mit einer Nachkommastelle zum Zeitpunkt der Operation dokumentiert und ebenfalls zusätzlich nach WHO Klassifikationskriterien in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas Grad I-III unterteilt. Die Abschätzung des perioperativen Risikos wurde anhand der American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation durchgeführt. Hiernach wird das perioperative Risiko durch den präoperativ betreuenden Anästhesisten in sechs Schweregrade eingeteilt (**Tabelle 2**) (168).

Tabelle 2 - ASA Klassifikation

Grad	Definition
ASA 1	Gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, welche eine ständige Lebensbedrohung darstellt
ASA 5	Moribunder Patient, welcher ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA 6	Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Zur statistischen Auswertung wurden ASA 1 und ASA 2 zu einer Kategorie zusammengefasst und mit ASA 3 und höher verglichen. Der Liver Maximum Capacity Test (LiMAX Test) ist ein Verfahren zur Leberfunktionsdiagnostik, welcher die Leberfunktionskapazität des CYP1A2-Systems beurteilt und wurde, wenn durchgeführt, dokumentiert (169). Darüber hinaus wurde ebenfalls die Indikation zur Operation vermerkt. Diese wurden kategorisiert nach symptomatischer Leberläsion, Größenprogredienz der Leberläsion, Verdacht auf Malignom, Verdacht auf Adenom oder gesichertes Adenom und Kompression umliegender Strukturen. Vorhandene Komorbiditäten dokumentierten wir in einem separaten Textfeld. Die Operationsdauer wurde als Schnitt-Naht-Zeit berechnet und in Minuten angegeben. Die stattgehabte Operation wurde nach Resektionsausmaß in Subsegment-, Segment-, Bisegment- und Major-Resektion unterteilt. Dabei wurden Subsegment-, Segment- und Bisegmentresektionen zu Minor-Resektionen zusammengefasst und Resektionen von ≥ 3 Segmenten als Major-Resektionen gewertet. Die Intensivstationsverweildauer und Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in Tagen dokumentiert. Alle Tumor-Präparate wurden histopathologisch aufgearbeitet und die Diagnose hiernach gestellt. Zusätzlich konnte aus der histopathologischen Aufbereitung des Präparates der größte Tumordurchmesser in mm, sowie Steatose- und Fibrose-Grad der Leber bestimmt werden (170). Der maximale Tumordurchmesser wurde nach Tumor $< 10\text{cm}$ und $\geq 10\text{cm}$ unterteilt. Des Weiteren wurde der chirurgische Schwierigkeitsgrad nach einem Score von Hasegawa et al. berechnet ((171); **Tabelle 3**). Hierbei wurde insbesondere nach den Kategorien Resektionsausmaß, Tumorlokalisierung, Übergewicht und Anzahl der Thrombozyten unterschieden und eine Gesamtpunktzahl berechnet, welche einen leichten, mittleren und hohen Schwierigkeitsgrad unterschieden. Chirurgische Komplikationen, welche innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auftreten, werden nach Clavien-Dindo in 5 Schweregrade unterteilt (**Tabelle 4**) (172). Die Schweregrade I und II wurden zu leichtgradigen Komplikationen zusammengefasst und die Schweregrade ab Clavien-Dindo IIIa wurden zu schwerwiegenden Komplikationen zusammengefasst und danach statistisch verglichen. Eine Gallenleckage wird nach der International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) in 3 Schweregrade eingeteilt, wonach Grad B einem Clavien-Dindo Grad IIIa entspricht und eine Gallenleckage Grad C einem Clavien-Dindo Grad IIIb entspricht (173). Postoperativ stellen neben dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten regelmäßige Kontrollen bestimmter Laborwerte einen wichtigen Verlaufsparemeter dar. So können beispielsweise über nicht suffizient

Tabelle 3 - Klassifikation chirurgische Schwierigkeit von Hasegawa et al. (171)

Kategorie	Einteilung	Punktezahl
Resektionsausmaß	Nicht-anatomisch, LLR	0
	Anatomische Resektion	2
	Major-Resektion (≥3 Seg.)	3
Tumorlokalisation	S2/3/4	0
	S5/6	1
	S7/8	2
Übergewicht	BMI<30kg/m ²	0
	BMI≥30kg/m ²	1
Thrombozyten	>100x10 ⁹ /L	0
	≤100x10 ⁹ /L	1
Gesamtzahl		
≤1: leichte Schwierigkeit		
2-3: mittlere Schwierigkeit		
≥4: hohe Schwierigkeit		

abfallende Leberwerte (hier aufgeführt: Alanin-Aminotransferase (ALAT), früher Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT), früher Glutamat-Oxalacetat (GOT)) oder steigende Cholestase-Parameter (hier aufgeführt: Bilirubin) eine organische Funktionsstörung, Abflussstörungen oder postoperative Komplikationen, wie eine Gallengangleckage, postuliert werden. Weitere wichtige Laborparameter stellen das Kreatinin (Hinweis auf Nierenfunktionsstörungen) und der International Normalized Ratio (INR) (Hinweis auf Gerinnungsstörungen/Leberfunktionsstörungen) dar. Um einen Vergleichswert zu erhalten, wurde allen Patienten präoperativ Blut abgenommen. Nach erfolgreichem chirurgischem Eingriff wurde am postoperativen Tag (POD) 2, POD 3 und POD 5 eine Verlaufskontrolle angestrebt.

2. 3. Präoperative Diagnostik

Die präoperative Bildgebung umfasst die Sonographie, die CT und die MRT und wurde entsprechend der Aussagekraft individuell eingesetzt und ggf. kombiniert.

Tabelle 4 - Clavien-Dindo Klassifikation

Grad	Definition
Grad I	Jegliche Abweichung des normalen postoperativen Verlaufes ohne pharmakologische, chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen. Therapeutische Interventionen bestehen aus: Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyten und Physiotherapie. Hierunter fällt ebenfalls die Behandlung von Wundinfektionen am Krankenbett.
Grad II	Alle benötigten pharmakologischen Interventionen, welche nicht unter Grad I aufgeführt wurden. Hierunter fallen ebenfalls die Gabe von Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung.
Grad III	Chirurgische, endoskopische oder radiologische Interventionen
Grad IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Intervention mit Vollnarkose
Grad IV	Lebendbedrohliche Komplikationen mit intensivmedizinischer Betreuung
Grad IVa	Versagen eines Organs (inklusive Dialysepflichtigkeit)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

2. 4. Statistische Analyse und Propensity Score Matching (PSM)

Zunächst wurde die Patientenkohorte in Patienten mit laparoskopischer Leberresektion (LLR) und Patienten mit offener Leberresektion (OLR) unterteilt. Für die univariate Analyse wurden diese Gruppen zunächst anhand der präoperativen Merkmale miteinander verglichen. Kategoriale Variablen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests analysiert und mit absoluten und prozentualen Häufigkeiten dargestellt. Metrische Variablen wurden zunächst mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung untersucht. Zur Analyse von normalverteilten Variablen wurde der Student t-Test angewandt. Nicht-parametrische Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Die Darstellung von metrischen Variablen erfolgte durch Median und Range (Minimum und Maximum). Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung und damit einhergehendem Selektionsbias wurde anschließend ein sogenanntes Propensity Score

Matching (PSM) durchgeführt. Laut Kuss et al. ist der Propensity Score (PS) die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die zu prüfende Therapie erhält (166). Zunächst wurde hierbei der PS mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells aus den vorhandenen Daten geschätzt. Hierbei sind folgende unabhängige Variablen verwendet worden: Alter zum Zeitpunkt der Operation in Jahren, Geschlecht, BMI in kg/m², ASA-Score (ASA 1 und ASA 2 versus ASA 3 und höher), Resektionsausmaß (Minor-Resektion versus Major-Resektion) und Steatose- und Fibrose-Grad der resezierten Leber (**Tabelle 5**). Der größte Tumordurchmesser wurde in diesem Zusammenhang vernachlässigt, da aufgrund einer multilobulären oder gegebenenfalls multifokalen Expression das Resektionsausmaß nicht direkt von dem größten Tumordurchmesser abhängig ist.

**Tabelle 5 - Unabhängige Variablen im Regressionsmodell mit
Einheit und Messniveau für PS**

Variable	Einheit	Messniveau
Alter	in Jahren	metrisch
Geschlecht	weiblich/ männlich	nominal
BMI	in kg/m ²	metrisch
ASA Score	ASA 1+2/ ASA 3+4	ordinal
Steatose-Grad	in Prozent	metrisch
Fibrose-Grad	nach Desmet et al. (170)	metrisch
Resektionsausmaß	Minor/ Major	nominal

Patienten mit fehlenden Daten im Hinblick auf die definierten unabhängigen Variablen wurden vom PSM exkludiert. Anschließend konnte aus den geschätzten Parametern für jeden Patienten ein PS berechnet werden, und durch das PSM jedem LLR-Patienten ein OLR-Patient (1:1 Matching) zugeordnet werden. Die Durchführung des PSM erfolgte durch einen Statistiker. Die univariate Analyse nach dem PSM wurde für kategorielle Variablen mittels McNemar Test durchgeführt und für metrische Variablen, abhängig von der Normalverteilung, mit dem verbundenen Student t-Test oder Wilcoxon-Signed-Rank Test durchgeführt. Die Outcome-Parameter stellten die Operationsdauer in Minuten, die postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo unterteilt in Minor- und Major-

Komplikationen, der prä- und postoperative Verlauf von Laborparametern (AST, ALT, Bilirubin, Albumin, Kreatinin) und die Intensivstationsverweildauer und Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen dar. Der PS wurde mittels 1:1 Nearest Neighbour Matching ohne Replacement mit dem MatchIt package mit dem Programm R generiert. Die univariate statistische Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistics 23 durchgeführt. Statistische Signifikanz war ab einem p-Wert kleiner 0,050 gegeben. Sämtliche graphische Darstellungen wurden mittels IBM SPSS Statistics 23, Microsoft Office Excel oder GraphPad PRISM erstellt. Die graphischen Darstellungen der Leberanatomie erfolgten mittels Adobe Illustrator in Anlehnung an die Duale Reihe Anatomie, 3. Auflage, erschienen im Georg Thieme Verlag 2014, Seite 738.

3. Ergebnisse

3. 1. Patientenkollektiv und Patientencharakteristika vor PSM

3.1.1 Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden 136 (81,4%) weibliche und 31 (18,6%) männliche Patienten in die Studie eingeschlossen (**Tabelle 6**). In der Gruppe der laparoskopischen Leberresektionen lag der Anteil von Frauen bei 77,8% (n=42) und im Vergleich zur OLR Gruppe bei 83,2% (n=94) (p=0,400).

Tabelle 6 - Geschlechterverteilung

	Geschlecht		Gesamt
	Männlich	Weiblich	
OLR	19 (16,8%)	94 (83,2%)	113 (100,0%)
LLR	12 (22,2%)	42 (77,8%)	54 (100,0%)
Gesamt	31 (18,6%)	136 (81,4%)	167 (100,0%)

3.1.2 Altersverteilung

Auf die Gesamtkohorte bezogen lag das Alter zum Zeitpunkt der Operation im Median bei 40 Jahren (9-76 Jahre). Bei den offenen Leberresektionen lag das Alter zum Zeitpunkt der Operation im Median bei 41 Jahren (9-70 Jahre), verglichen mit den laparoskopischen Leberresektionen bei 40 Jahren (12-76 Jahren) ($p=0,809$) (**Abbildung 18**). Zur besseren Darstellung der Verteilung des Alters wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt: Alter von 0-31 Jahren; Alter von 32-48 Jahren; Alter über 48 Jahren (**Tabelle 7**).

Tabelle 7- Alter in Jahren nach Kategorie

	Alter nach Kategorien			Gesamt
	0-31J.	32-48J.	>48J.	
OLR	24 (21,2%)	64 (56,6%)	25 (22,1%)	113 (100,0%)
LLR	16 (29,6%)	24 (44,4%)	14 (25,9%)	54 (100,0%)
Gesamt	40 (24,0%)	88 (52,7%)	39 (23,4%)	167 (100,0%)

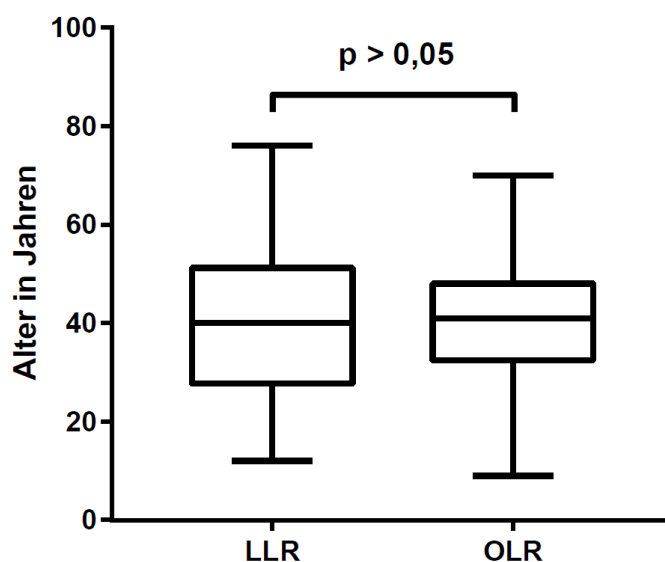


Abbildung 18 - Box Plots zur Altersverteilung

Patienten mit laparoskopischer Leberresektion hatten eine breitere Altersverteilung. Es wurden im Vergleich zur konventionellen Leberresektion prozentual mehr jüngere Patienten im Alter von 0-31 Jahren (insgesamt, n=40, 24,0%; LLR, n=16, 29,6%; OLR, n=24, 21,2%) und mehr Patienten über 48 Jahren operiert (insgesamt, n=39, 23,4%; LLR, n=14, 25,9%; OLR, n=25, 22,1%) ($p=0.312$). Patienten mit konventioneller Leberresektion hatten einen höheren Anteil von Patienten zwischen 32 – 48 Jahren (insgesamt n=88, 52,7%; LLR, n=24, 44,4%; OLR, n=64, 56,6%).

3.1.3 BMI-Verteilung

Der BMI lag in der Gesamtkohorte im Median bei $23,5\text{kg/m}^2$ ($14,7\text{-}43,7\text{kg/m}^2$). In der LLR-Gruppe lag der BMI im Median bei $23,0\text{kg/m}^2$ ($16,6\text{-}36,3\text{kg/m}^2$) und in der OLR-Gruppe im Median bei $23,9\text{kg/m}^2$ ($14,7\text{-}43,7\text{kg/m}^2$) ($p=0,346$) (**Abbildung 19**). Im Folgenden wurden anhand des BMI Gewichtsklassifikationen nach WHO bestimmt und in den Gruppen verglichen. Der Großteil der Patientenkohorte war normalgewichtig (n=73, 61,3%; LLR, n=28, 57,1%; OLR, n=45, 64,3%). Des Weiteren waren 20,2% aller Patienten übergewichtig (n=24; LLR, n=13, 26,5%; OLR, n=11, 15,7%). Ein Anteil von 12,6% (n=15) der Patienten war adipös (Adipositas-Grad I-III), wohingegen 5,9% (n=7) untergewichtig waren. Die Verteilung des BMI war in beiden Patienten-Gruppen einheitlich (**Abbildung 20**).

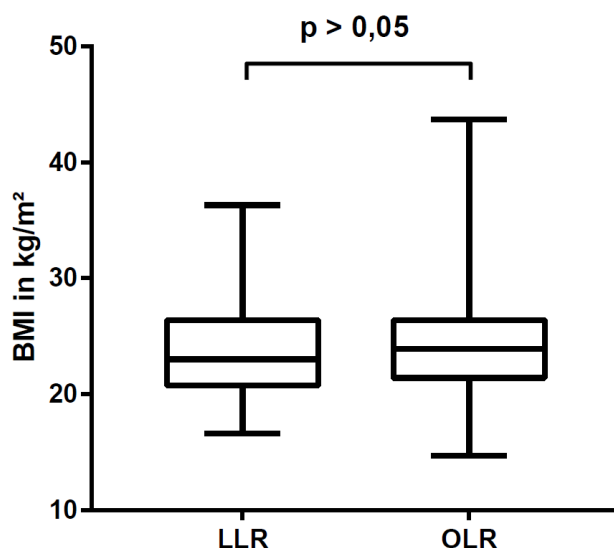


Abbildung 19 - Box Plots zur Verteilung des BMI in kg/m^2

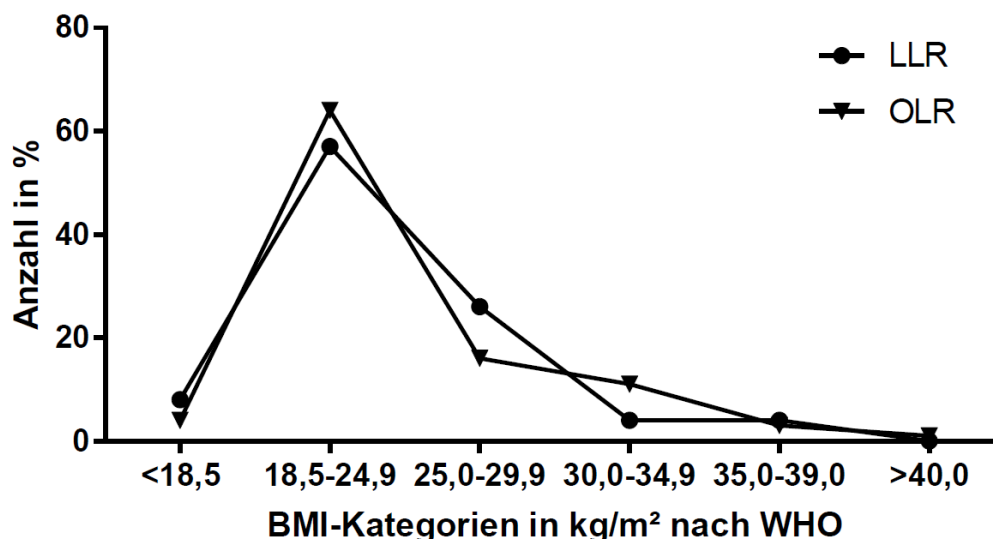


Abbildung 20 - BMI Verteilung nach WHO Klassifikation

3.1.4 ASA-Score

In beiden Patientengruppen zeigte sich ein vergleichbarer Gesundheitszustand ($p=0,253$). So wiesen 66,9% ($n=91$) der Patientenkohorte leichte Allgemeinerkrankungen auf (ASA 2), 25,7% ($n=35$) keine relevanten Allgemeinerkrankungen (ASA 1) und 7,4% ($n=10$) schwere Allgemeinerkrankungen (ASA 3), welche keine ständige Lebensbedrohung darstellen (**Tabelle 8**).

Tabelle 8 - ASA Klassifikation

	ASA-Klassifikation			Gesamt
	ASA 1	ASA 2	ASA 3	
OLR	22 (25,6%)	56 (65,1%)	8 (9,3%)	86 (100,0%)
LLR	13 (26,0%)	35 (70,0%)	2 (4,0%)	50 (100,0%)
Gesamt	35 (25,7%)	91 (66,9%)	10 (7,4%)	136* (100,0%)

*fehlende Daten

In der LLR-Gruppe wurden 13 Patienten (26,0%) mit ASA 1, 35 Patienten (70,0%) mit ASA 2 und 2 Patienten (4,0%) mit ASA 3 klassifiziert. In der OLR Gruppe zeigte sich ein

ähnlicher Anteil an ASA 1 Patienten (n=22, 26,6%) im Vergleich zur LLR Gruppe. Jedoch etwas weniger ASA 2 (n=56, 65,1%) und mehr ASA 3 Patienten (n=8, 9,3%). Zur statistischen Analyse und PSM wurden hierbei ASA 1 und ASA 2 zusammen aufgeführt und ASA 3 gesondert.

3.1.5 Inzidenz der Entitäten

Die häufigste Entität war das Adenom mit 40,7% (n=68), hiervon waren in der LLR-Gruppe 50% (n=27) und in der OLR-Gruppe 36,3% (n=41) der Patienten betroffen (**Abbildung 21**). Danach folgte die FNH mit einem Gesamtanteil von 25,1% (n=42), wovon diese 29,6% (n=16) in der LLR-Gruppe und 23,0% (n=26) in der OLR-Gruppe ausmachten. Hiernach folgten das Hämangiom mit 19,2% (n=32; LLR, n=7, 13%; OLR, n=25, 22,1%), die Echinokokken-Zyste mit 12,6% (n=21; LLR, n=3, 5,6%; OLR, n=18, 15,9%) und Zysten mit 2,4% (n=4; LLR, n=1, 1,9%; OLR, n=3, 2,7%).

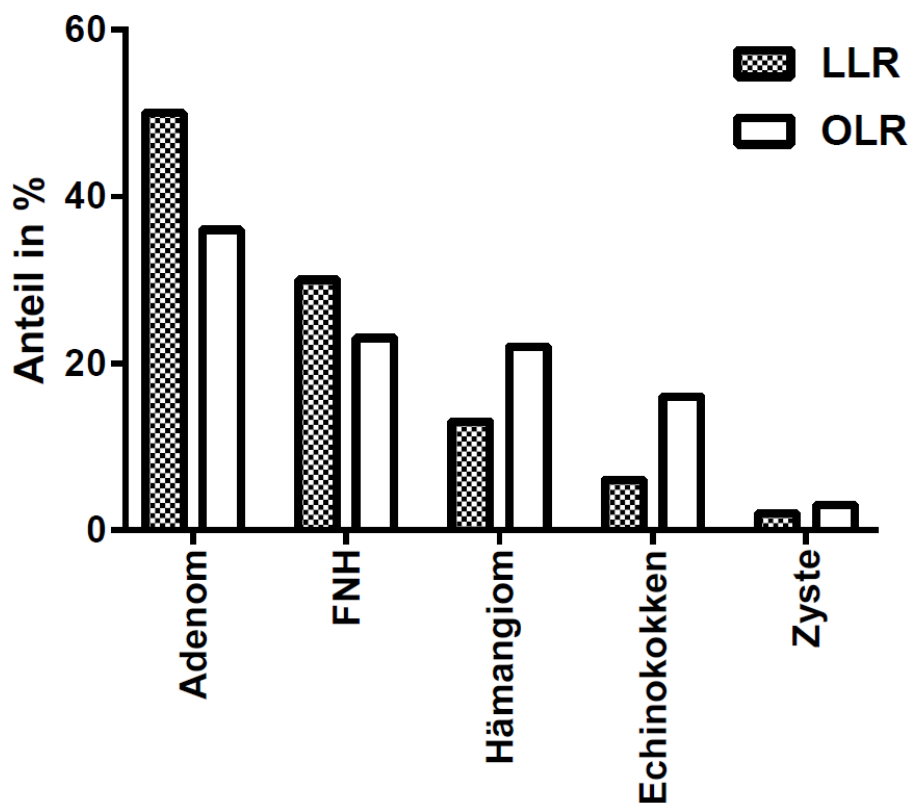


Abbildung 21 - Anteil in % der jeweiligen Entität

3.1.6 Indikation zur Operation

An unserem Zentrum wurde bei Verdacht auf einen gutartigen Lebertumor oder -läsion die Indikation zur Leberresektion individuell und unter Berücksichtigung der EASL Leitlinie gestellt. Präoperativ bestand in einigen Fällen der radiologische Verdacht auf eine maligne Läsion, welche ausschlaggebend für die Indikation zur Resektion war. **Tabelle 9** präsentiert tabellarisch einen Überblick über die häufigsten Indikationen und die histologisch ermittelten medianen Größendurchmesser in Millimetern. Über die Hälfte aller Patienten (n=107, 64,1%) berichteten präoperativ über Symptome wie Schmerzen im Oberbauch, Völlegefühl, postprandiale Übelkeit, wobei Patienten mit Echinokokkose der Leber in 100% der Fälle symptomatisch waren. Bei Patienten mit Adenomen lagen in 32,4% aller Fälle Beschwerden vor. Eine weitere häufige Indikation war der Verdacht auf ein Adenom oder ein präoperativ histologisch gesichertes Adenom (n=54, 32,3%): Histopathologisch bestätigte sich postoperativ bei 46 Patienten ein Adenom und bei 8 Patienten eine FNH. Bei 24 Patienten (14,4%) wurde im Verlauf eine Größenprogredienz beschrieben. Diese wurde bei 21,9% (n=7) der Hämangiom Patienten, bei 19,0% (n=8) der FNH Patienten und bei 13,2% (n=9) der Adenom Patienten beobachtet.

Tabelle 9 - Indikation zur Operation und Tumorausmaß aufgeschlüsselt nach Entität

Entität (histologisch)	Symptome	Größen- progredienz	Kompression umliegender Strukturen	Verdacht auf Malignom	Verdacht auf/ gesichertes Adenom	Größendurch- messer
Adenom	22 (32,4)	9 (13,2)	1 (1,5)	13 (19,1)	46 (67,6)	70 (20-200)
FNH	32 (76,2)	8 (19,0)	6 (14,3)	4 (9,5)	8 (19,0)	66,5 (14-160)
Hämangiom	28 (87,5)	7 (21,9)	3 (9,4)	3 (9,4)	0 (0)	102,5 (13-180)
Echinokokken	21 (100)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	75 (42-160)
Zyste	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	62,5 (40-85)
Gesamt	107 (64,1)	24 (14,4)	11 (6,6)	20 (12,0)	54 (32,3)	75 (13-200)

Der präoperative radiologische Verdacht auf eine maligne Läsion wurde insgesamt bei 20 Patienten (12,0%) gestellt. Am häufigsten wurde hierbei in der Gruppe der Adenom-Patienten präoperativ ein Malignom vermutet (n=13, 19,1%). Die größten benignen Leberläsionen wurden mit 102,5mm im Median (13-180mm) bei Hämangiomen beobachtet, gefolgt von 75mm (42-160mm) bei Echinokokken, 70mm (20-200mm) bei Adenomen, 66,5mm (14-160mm) bei der FNH und 62,5mm (40-85mm) bei Zysten.

3.1.7 Tumorausmaß

Das histopathologisch ermittelte Tumorausmaß lag in der Gesamtkohorte im Median bei 75mm (13-200mm). In der konventionell operierten Gruppe lag der größte Tumordurchmesser im Median bei 80mm (18-200mm) und in der laparoskopischen Gruppe bei 70mm (13-180mm) (p=0,094; **Abbildung 22**). Ein Tumordurchmesser von ≥ 10 cm lag bei Patienten mit laparoskopischer Operation in 25,9% der Fälle vor und bei Patienten mit konventioneller Operation in 35,4% vor (p=0,221; **Tabelle 10**).

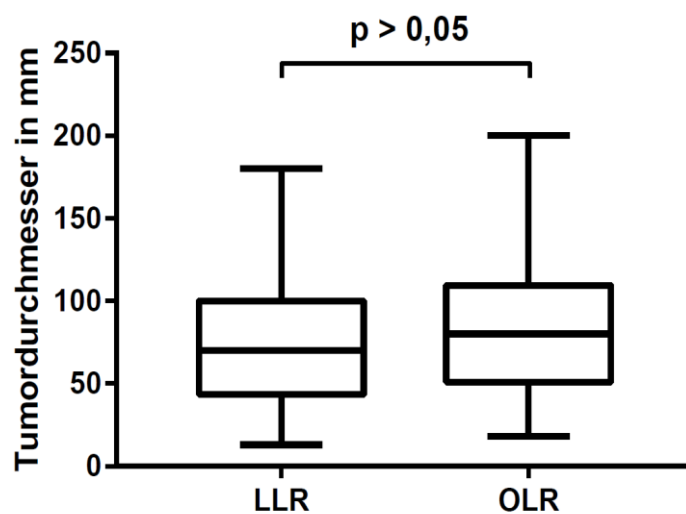


Abbildung 22 - Box Plot zur Verteilung des maximalen Tumordurchmessers (mm)

Zudem wird im Folgenden das Tumorausmaß nach der jeweiligen Entität und Operationsmethode aufgeschlüsselt (**Abbildung 23**). Hierbei wird erneut deutlich, dass unabhängig von der Entität der mediane maximale Tumordurchmesser in beiden Gruppen vergleichbar war (Adenom, p=0,118; FNH, p=0,688; Hämangiom, p=0,420; Echinokokken, p=1,0; Zyste, p=1,0).

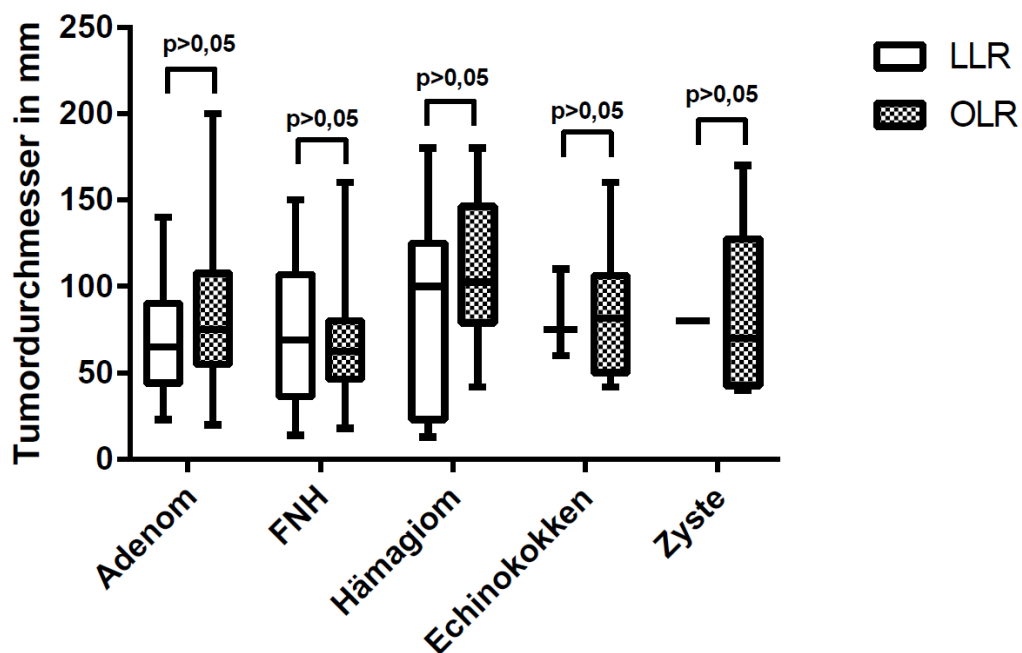


Abbildung 23 - Box Plot zur Verteilung des Tumordurchmessers nach jeweiliger Entität

Tabelle 10 - Tumordurchmesser $\geq 10\text{cm}$

	Tumordurchmesser $\geq 10\text{cm}$		Gesamt
	Ja	Nein	
OLR	40 (35,4%)	73 (64,6%)	113 (100,0%)
LLR	14 (25,9%)	40 (74,1%)	54 (100,0%)
Gesamt	54 (32,3%)	113 (67,7%)	167 (100,0%)

3.1.8 Resektionsausmaß und -lokalisierung

Das Resektionsausmaß richtete sich nach der Lokalisation der Läsion, der Multilobularität und der Anzahl der Läsionen. Die laparoskopische Major-Resektion ist ein komplexer Eingriff, der an unserer Chirurgischen Klinik seit 2014 für benigne Lebertumoren durchgeführt wird (**Abbildung 24**). Bis Ende 2017 wurden 8 Major-Resektionen (14,8%) in laparoskopischer Technik durchgeführt. Darüber hinaus wurden 23 Bisegmentektomien (42,6%), 11 Segmentresektionen (20,4%) und 12

Subsegmentresektionen (22,2%) durchgeführt (**Tabelle 11**). Insbesondere zeigt sich im Jahresverlauf von 2009 bis 2017 ein deutlicher Anstieg laparoskopischer Leberresektionen bei benignen Raumforderungen (**Abbildung 25**). Konventionell offen wurden 59 Major-Resektionen (52,2%), 30 Bisegmentektomien (26,5%), 13 Segmentresektionen (11,5%) und 11 Subsegmentresektionen (9,7%) durchgeführt. Major-Resektionen wurden in der OLR-Gruppe mit 52,2% signifikant häufiger durchgeführt im Vergleich zur LLR-Gruppe mit 14,8% ($p < 0,001$). Eine Resektion der rechten Leber wurde laparoskopisch in 35,2% der Fälle und offen in 45,1% der Fälle durchgeführt ($p = 0,223$; **Tabelle 12**).

Tabelle 11 - Resektionsausmaß

	Resektionsausmaß				Gesamt
	Subsegment	Segment	Bisegment	Major	
OLR	11 (9,7%)	13 (11,5%)	30 (26,5%)	59 (52,2%)	113 (100,0%)
LLR	12 (22,2%)	11 (20,4%)	23 (42,6%)	8 (14,8%)	54 (100,0%)
Gesamt	23 (13,9%)	24 (14,4%)	53 (31,7%)	67 (40,1%)	167 (100,0%)

Tabelle 12 - Resektion der rechten Leber

	Resektion rechte Leber		Gesamt
	Nein	Ja	
OLR	62 (54,9%)	51 (45,1%)	113 (100,0%)
LLR	35 (64,8%)	19 (35,2%)	54 (100,0%)
Gesamt	97 (58,1%)	70 (41,9%)	167 (100,0%)

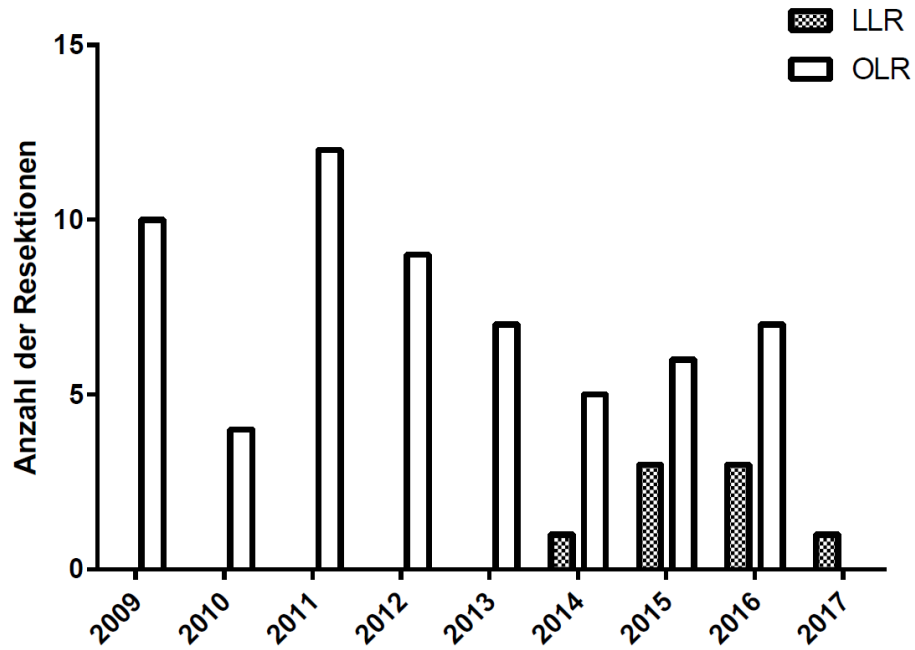


Abbildung 24 - Anzahl von Major-Resektionen im Zeitraum von 2009 bis 2017

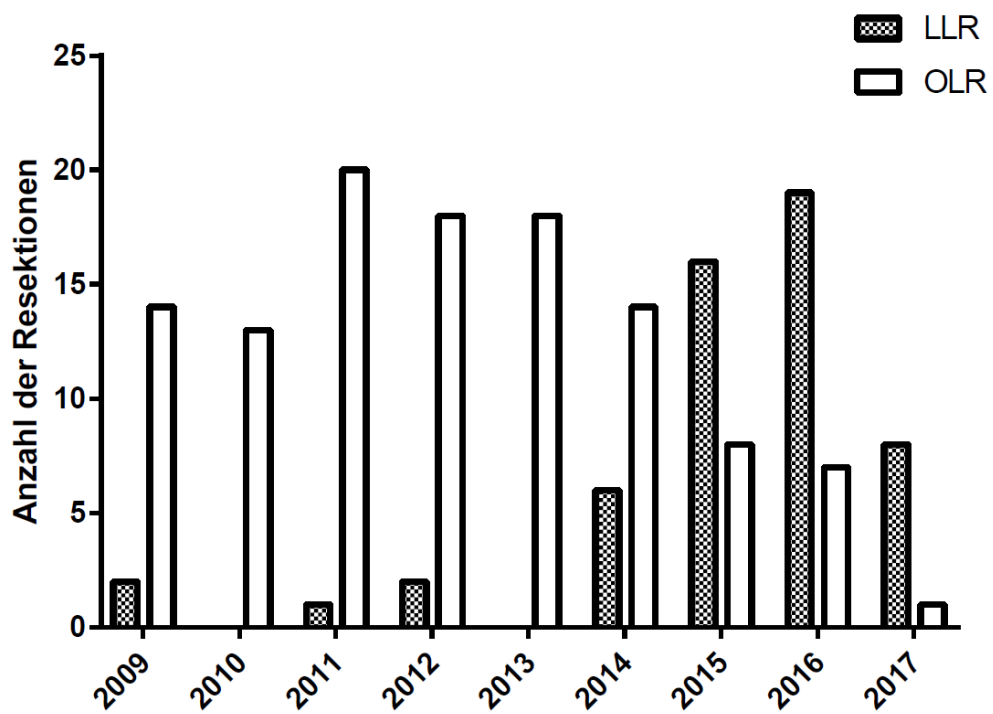


Abbildung 25 - Anzahl von LLR und OLR im Zeitraum von 2009 bis 2017

3.1.9 Steatose- und Fibrose-Grad

Der Steatose- und Fibrose-Grad der Leber bezieht sich auf das gesunde Lebergewebe, welches histopathologisch postoperativ beurteilt wurde (170). Der mediane Steatose-Grad lag in beiden Gruppen bei 0% (LLR, 0, 0-70; OLR, 0, 0-80; $p=0.979$) und der Fibrose Grad nach Desmet et al. bei 0 (LLR, 0, 0-4; OLR, 0, 0-3; $p=0.867$) und zeigten zwischen den Gruppen keine Unterschiede (**Abbildung 26; Abbildung 27**).

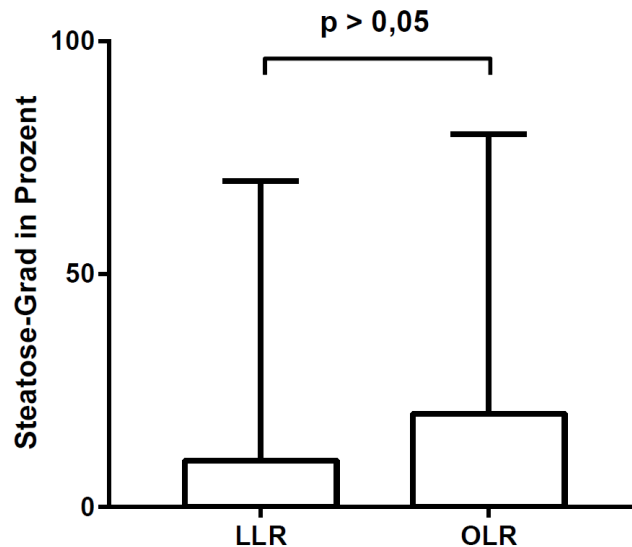


Abbildung 26 - Box Plot zur Verteilung des Steatose-Grades in Prozent

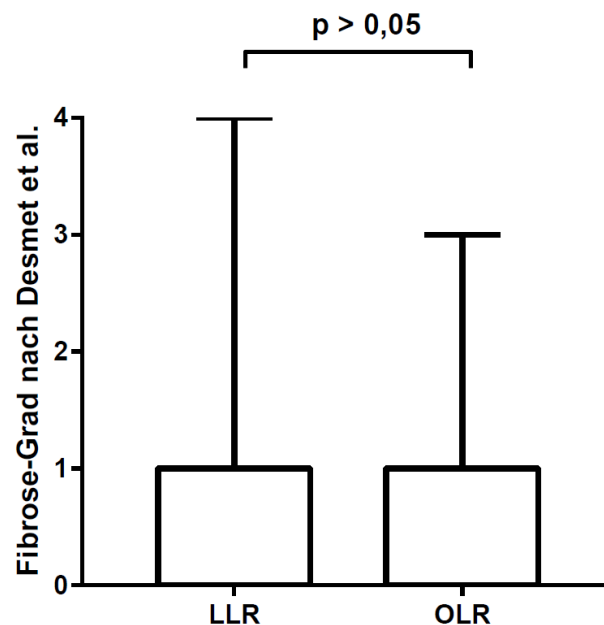


Abbildung 27 - Box Plot Verteilung des Fibrose-Grades nach Desmet et al.

3. 2. Übersicht Patientencharakteristika vor und nach PSM

Zur besseren Übersicht der Patientencharakteristika erfolgt nun tabellarisch eine Gegenüberstellung der einzelnen Variablen vor und nach dem PSM (**Tabelle 13**). In der Gesamtkohorte gab es einen signifikanten Unterschied bezüglich der Resektionsausmaße, welcher nach dem PSM aufgehoben wurde. Alle weiteren Variablen waren sowohl vor als auch nach dem Matching nicht signifikant.

Tabelle 13 - Patientencharakteristika vor und nach PSM

	LLR (n=54)	OLR (n=113)	<i>p</i>	Matched- LLR (n=35)	Matched- OLR (n=35)	<i>p</i>
Weiblich	42 (77,8)	94 (83,2)	0,400	29 (82,9)	30 (85,7)	1,0
Alter (Jahre)	40 (12-76)	41 (9-70)	0,809	37,0 (12-76)	37,0 (9-54)	0,627
BMI (kg/m ²)	23,0 (16,6-36,3)	23,9 (14,7-43,7)	0,346	22,4 (16,6-35,9)	24,1 (14,7-34,0)	0,805
ASA 1+2 ASA 3+4	48 (96)* 2 (4)*	78 (90,7)* 8 (9,3)*	0,253	34 (97,1) 1 (2,9)	35 (100) 0 (0)	1,0
Fibrose	0 (0-4)	0 (0-3)	0,867	0 (0-4)	0 (0-3)	0,580
Steatose	0 (0-70)	0 (0-80)	0,979	0 (0-30)	0 (0-60)	0,704
Tumor ≥10cm	14 (25,9)	40 (35,4)	0,221	8 (22,9)	12 (34,3)	0,388
Major- Resektion Minor- Resektion	8 (14,8) 46 (85,2)	59 (52,2) 54 (47,8)	<0,001	8 (22,9) 27 (77,1)	8 (22,9) 27 (77,1)	1,0
Hemihep. Bisegment Segment Subsegment	8 (14,8) 23 (42,6) 11 (20,4) 12 (22,2)	59 (52,2) 30 (26,5) 13 (11,5) 11 (9,7)	<0,001 0,037 0,127 0,028	8 (22,9) 12 (34,3) 6 (17,1) 9 (25,7)	8 (22,9) 17 (48,6) 4 (11,4) 6 (17,1)	1,0 0,332 0,687 0,549
Rechte Leber	19 (35,2)	51 (45,1)	0,223	16 (45,7)	14 (40,0)	0,815
*fehlende Daten						

3. 3. Ergebnisse nach PSM

Nach dem PSM wurden die zueinander zugeordneten Patienten hinsichtlich der postoperativen Ergebnisse, wie Operationsdauer, prä- und postoperativer Laborwertverlauf, Intensivstationsverweildauer, Krankenhausaufenthalt und postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo miteinander verglichen.

3.3.1 Laparoskopische Operationstechnik

Aufgrund der verschiedenen Operationstechniken, welche bei minimalinvasiven Operationen zum Einsatz kommen, sollen diese kurz umrissen werden. Insgesamt wurden 28 Patienten (80,0%) in der MILS-Technik, 4 Patienten (11,4%) in der HALS-Technik und weitere 3 Patienten (8,6%) in der SILS-Technik operiert. In der MILS-Technik wurden 5 Patienten (17,9%) mit einem Tumordurchmesser ≥ 10 cm operiert, in der HALS-Technik 2 (50%) und mittels SILS-Technik ein Patient (33,3%) (**Tabelle 14**).

Tabelle 14 - Tumorausmaß ≥ 10 cm aufgeschlüsselt nach Operationstechnik

	Tumordurchmesser ≥ 10 cm		Gesamt
	Nein	Ja	
MILS	23 (82,1%)	5 (17,9%)	28 (100,0%)
HALS	2 (50%)	2 (50%)	4 (100,0%)
SILS	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)
Gesamt	27 (77,1%)	8 (22,9%)	35 (100,0%)

3.3.2 Chirurgischer Schwierigkeitsgrad

Nach Hasegawa et al. wurde der chirurgische Schwierigkeitsgrad zwischen den beiden Gruppen verglichen (171) (**Tabelle 15**). Der Schwierigkeitsscore basiert auf 4 Kategorien, wonach eine präoperative Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/L$, ein $BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$, eine Tumorlokalisierung in den Segmenten 5-8 und eine anatomische oder Major-Resektion (≥ 3 Segmente) zu einem erhöhten chirurgischen Schwierigkeitsgrad führen. Je nach

Ausprägung wurde zwischen einem niedrigen, mittleren und hohen Grad unterschieden.

Tabelle 15 - Bewertung chirurgische Schwierigkeit nach PSM von Hasegawa et al. (171)

		Matched-LLR (n=35)	Matched-OLR (n=35)	p-value
Thrombozyten präoperativ $\leq 100 \times 10^9/L$	Nein	35 (100)	35 (100)	1,0
	Ja	0 (0)	0 (0)	
BMI $\geq 30 \text{kg/m}^2$	Nein	32 (91,4)	33 (94,3)	1,0
	Ja	3 (8,6)	2 (5,7)	
Tumor-lokalisierung, Segment	2/3/4	19 (54,3)	21 (60,0)	0,819
	5/6	6 (17,1)	7 (20,0)	
	7/8	10 (28,6)	7 (20,0)	
Resektion	Nicht-anatomisch, LLR*	19 (54,3)	23 (65,7)	0,366
	Anatomisch	8 (22,9)	4 (11,4)	
	Major	8 (22,9)	8 (22,9)	
Punktzahl gesamt, Median		2 (0-5)	1 (0-5)	0,293
Einteilung Punktzahl	Niedrig	17 (48,6)	23 (65,7)	0,317
	Mittel	9 (25,7)	5 (14,3)	
	Hoch	9 (25,7)	7 (20,0)	

*LLR= links-laterale Resektionen

Die mediane Gesamtpunktzahl lag bei den laparoskopischen Leberresektionen bei 2 (0-5) und bei den offenen Leberresektionen bei 1 (1-3) ($p=0,293$). Die Verteilung der Patienten, welche präoperativ eine Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9/L$ und Übergewicht ($\text{BMI} \geq 30 \text{kg/m}^2$) hatten, war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Tumorlokalisation war in 54,3% und 60,0% in den Segmenten 2-4, zu 17,1% und 20,0% in den Segmenten 5 und 6 und in 28,6% und 20,0% in den Segmenten 7 und 8 ($p=0,819$). Nicht anatomische und links-laterale Resektionen wurden in 54,3% laparoskopisch und in 65,7% offen durchgeführt. Des Weiteren stellten 22,9% der laparoskopischen Eingriffe anatomische Resektionen dar, während 11,4% der offenen Resektionen anatomisch waren. Major-

Resektionen wurden in beiden Gruppen zu 22,9% durchgeführt. Insgesamt ergab sich hieraus für laparoskopische Leberresektionen in 48,6% ein niedriger, in 25,7% ein mittlerer und in 25,7% ein hoher Schwierigkeitsgrad, wohingegen 65,7% der offenen Leberresektionen von niedriger, 14,3% von mittlerer und 20,0% von hoher Schwierigkeit waren ($p=0,317$).

3.3.3 Operationsdauer

Die Operationsdauer bezieht sich auf die Schnitt-Naht-Zeit in Minuten. Die mediane Operationsdauer für die konventionelle Leberresektion betrug 183 Minuten (113-361min), wohingegen die mediane Operationsdauer für eine laparoskopische Leberresektion 215 Minuten (45-501min) betrug ($p=0,059$) (**Abbildung 28**).

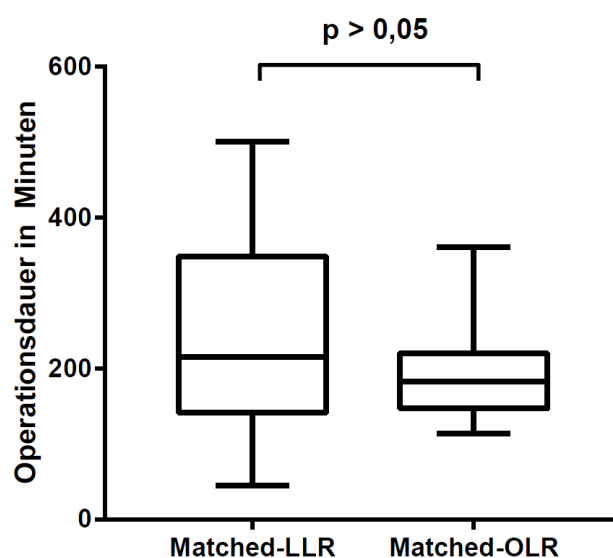


Abbildung 28 - Box Plot zur Operationsdauer in Minuten

Bei Aufschlüsselung der Operationsdauer nach chirurgischen Schwierigkeitsgraden zeigten sich keine Unterschiede zwischen den zwei Gruppen im Hinblick auf einen leichten und mittleren Schwierigkeitsgrad, jedoch dauerte bei Eingriffen mit hohem Schwierigkeitsgrad die Operation der Matched-LLR- im Vergleich zur Matched-OLR-Gruppe signifikant länger (Matched-OLR, 220min, 150-361min; Matched-LLR, 292min, 243-501min; $p=0,003$) (**Tabelle 16**).

Tabelle 16 - Aufschlüsselung Operationsdauer nach chirurgischem Schwierigkeitsgrad

Schwierigkeitsgrad	Matched-OLR (n=35)	Matched-LLR (n=35)	p-Wert
Leicht (n=40)	180 (114-300)	158 (67-348)	0,850*
Mittel (n=14)	161 (115-234)	193 (45-413)	0,699*
Hoch (n=16)	220 (150-361)	292 (243-501)	0,003*
Gesamt-Operationsdauer	183 (113-361)	215 (45-501)	0,059

* Mann-Whitney-U-Test

3.3.4 Konversionsrate

Während der laparoskopischen Leberresektion wurde bei einem Patienten (3,1%) eine Konversion notwendig. Grund hierfür war eine deutlich steatotische Leberparenchymqualität, welche intraoperativ die Differenzierung des HCAs vom normalen Leberparenchym schwierig machte, welche auch sonographisch nicht suffizient erreicht werden konnte, sodass eine Entscheidung zur Konversion getroffen wurde. Dieser Patient hatte einen hohen chirurgischen Schwierigkeitsgrad mit einer Gesamtpunktzahl von 5.

3.3.5 Prä- und postoperativer Verlauf der Laborwerte

Hinsichtlich der INR (Normwert 0,85-1,15) zeigte sich zwischen der Matched-OLR-Gruppe und Matched-LLR-Gruppe kein signifikanter Unterschied zu den genannten Zeitpunkten (**Tabelle 17**). Präoperativ lag der Median der INR in der OLR-Gruppe bei 1,01 (0,92-1,19) und bei der LLR-Gruppe bei 1,00 (0,80-1,20) ($p=0,931$), stieg postoperativ in beiden Gruppen leicht an und sank am POD 5 wieder auf das Ausgangsniveau zurück (POD5; Matched-OLR, 1,05, 0,96-1,36; Matched-LLR, 1,09, 0,90-1,23; $p=0,141$). Der Kreatinin-Wert lag präoperativ in der Matched-OLR-Gruppe im Median bei 0,71mg/dl (0,36-1,23mg/dl) und in der Matched-LLR-Gruppe bei 0,73mg/dl (0,51-1,06mg/dl) ($p=0,614$). Postoperativ zeigte sich in der Matched-LLR-Gruppe ein signifikant höherer Anstieg der Kreatinin-Werte am POD 3 als in der Matched-OLR-Gruppe, welche sich jedoch am POD 5 wieder angeglichen (POD3; Matched-OLR, 0,55mg/dl, 0,31-0,90mg/dl; Matched-LLR, 0,59mg/dl, 0,40-1,09mg/dl, $p=0,043$). Die Referenzwerte sind hier geschlechtsabhängig und ebenfalls methodenabhängig, jedoch lässt sich vereinfacht sagen, dass das Kreatinin in einem Bereich von 0,5-1,2mg/dl im Normbereich liegt.

Tabelle 17 - Laborwerte präoperativ und postoperativ*

		Matched-OLR	Matched-LLR	p-Wert
INR	Präoperativ	1,01 (0,92-1,19)	1,00 (0,80-1,20)	0,931
	POD2	1,24 (1,03-1,84)	1,245 (0,96-1,85)	0,926
	POD3	1,14 (0,98-1,63)	1,11 (0,95-1,72)	0,310
	POD5	1,05 (0,96-1,36)	1,09 (0,90-1,23)	0,141
Kreatinin in mg/dl	Präoperativ	0,705 (0,36-1,23)	0,73 (0,51-1,06)	0,614
	POD2	0,56 (0,35-1,16)	0,62 (0,43-1,48)	0,218
	POD3	0,55 (0,31-0,90)	0,59 (0,40-1,09)	0,043
	POD5	0,68 (0,42-1,19)	0,695 (0,54-0,93)	0,588
Bilirubin in mg/dl	Präoperativ	0,41 (0,20-3,39)	0,44 (0,15-1,51)	0,607
	POD2	0,53 (0,20-1,60)	0,54 (0,22-4,15)	0,578
	POD3	0,50 (0,24-1,10)	0,42 (0,17-3,43)	0,237
	POD5	0,40 (0,20-2,91)	0,43 (0,23-2,89)	0,080
ALT/ GPT in U/l	Präoperativ	27 (14-176)	26 (12-938)	0,717
	POD2	197 (53-521)	146 (41-614)	0,590
	POD3	179,5 (73-370)	148,5 (61-437)	0,866
	POD5	138 (62-260)	173 (57-296)	0,500
AST/ GOT in U/l	Präoperativ	27 (16-114)	27 (18-1347)	0,236
	POD2	139,5 (45-273)	126 (24-440)	0,476
	POD3	102 (34-146)	78 (29-199)	0,944
	POD 5	57 (40-119)	70 (25-133)	0,500

*fehlende Daten

Beim Bilirubin zeigten sich im gesamten Verlauf vor und nach Leberresektion kaum Unterschiede zwischen den Gruppen. Präoperativ lag das Bilirubin in der Matched-OLR-Gruppe im Median bei 0,41mg/dl (0,20-3,39mg/dl) und in der Matched-LLR-Gruppe bei 0,44mg/dl (0,15-1,51mg/dl) (p=0,510). Im postoperativen Verlauf stieg das Bilirubin in

beiden Gruppen leicht an und sank im Verlauf auf das Ausgangsniveau zurück (POD5; $p=0,080$). Hinsichtlich der Transaminasen zeigten sich präoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (ALT; Matched-OLR, 27U/l, 14-176U/l; Matched-LLR, 26U/l, 12-938U/l; $p=0,717$; AST; Matched-OLR, 27U/l, 16-114U/l; Matched-LLR, 27U/l, 18-1347U/l; $p=0,236$). Am POD 2 zeigte sich ein deutlicher Anstieg der ALT auf 197U/l (53-521U/l) nach offener und auf 146U/l (41-614U/l) nach laparoskopischer Resektion ($p=0,590$). Die AST stieg am POD 2 in der Matched-OLR-Gruppe auf 139,5U/l (45-273U/l) im Vergleich zu 126U/l (24-440U/l) in der Matched-LLR-Gruppe ($p=0,476$). An POD 3 und POD 5 kam es zu einem sukzessiven Abfall beider Parameter in beiden Gruppen, erreichten jedoch an POD 5 noch nicht das Ausgangsniveau. So lag ALT an POD 5 bei 131U/l in der Matched-OLR-Gruppe und bei 173U/l in der Matched-LLR-Gruppe (Matched-OLR, 62-260U/l; Matched-LLR, 57-296U/l; $p=0,500$) und AST in der Matched-OLR-Gruppe bei 57U/l (40-119U/l) und in der Matched-LLR-Gruppe bei 70U/l (25-133U/l) ($p=0,500$).

3.3.6 Verweildauer Intensivstation

Patienten verblieben nach einer laparoskopischen Leberresektion signifikant kürzer auf der Intensivstation als Patienten nach einer offenen Leberresektion (Matched-LLR, 1 Tag, 0-4 Tage; Matched-OLR, 1 Tag, 0-3 Tage; $p=0,009$). Zwar betrug die Intensivstationsverweildauer in beiden Gruppen im Median einen Tag, jedoch wird anhand der graphischen Darstellung der Verteilung der Tage zwischen den beiden Gruppen deutlich, dass die Verteilung in der Matched-LLR-Gruppe deutlich niedriger lag im Vergleich zur Matched-OLR-Gruppe (**Abbildung 29**).

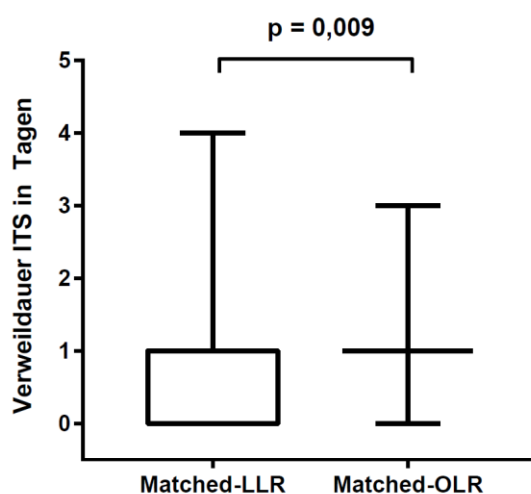


Abbildung 29 - Box Plot für Intensivstationsverweildauer in Tagen

3.3.7 Verweildauer Krankenhaus

Der Krankenhausaufenthalt bezieht sich auf die gesamte Aufenthaltsdauer in Tagen vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum Tag der Entlassung. Insgesamt verblieben die Patienten nach laparoskopischer Leberresektionen im Median 7 Tage im Krankenhaus und Patienten nach einer offenen Leberresektion im Median 10 Tage im Krankenhaus (Matched-LLR, 4-14 Tage; Matched-OLR, 5-16 Tage; $p < 0,001$) (**Abbildung 30**). Demnach verbleiben Patienten in der Matched-LLR-Gruppe signifikant kürzer im Krankenhaus als Patienten in der Matched-OLR-Gruppe.

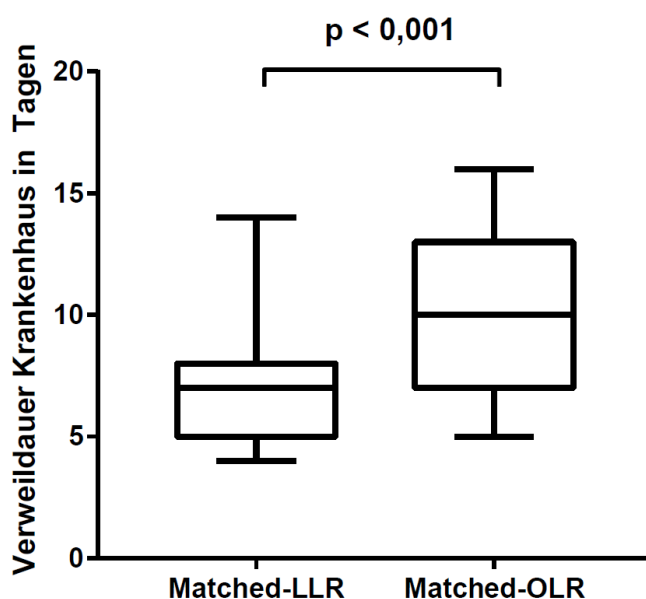


Abbildung 30 - Box Plot für Verweildauer Krankenhaus in Tagen

3.3.8 Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo

Insgesamt sind 5 (7,1%) Major-Komplikationen aufgetreten, wovon 4 (11,4%) nach einer laparoskopischen Leberresektion und eine (2,9%) nach einer offenen Leberresektion aufgetreten sind ($p=0,375$) (**Tabelle 18**). Schwerwiegende Komplikationen umfassten Gallengangsleckagen, welche mittels CT-Drainage in Lokalanästhesie oder operativ versorgt wurden (Matched-LLR, $n=1$, Matched-OLR, $n=1$), ein Pneumothorax, welcher mittels Drainage-Anlage versorgt wurde (Matched-LLR, $n=1$), eine Trokar-Hernie, welche durch eine Re-Operation in Vollnarkose saniert wurde (Matched-LLR, $n=1$) sowie eine Wundheilungsstörung, welche ebenfalls durch eine Re-Operation in Vollnarkose versorgt wurde (Matched-LLR, $n=1$) (**Tabelle 19**). Hinsichtlich der schwerwiegenden Komplikationsrate zeigte sich demnach kein signifikanter Unterschied zwischen den

Tabelle 18 - Verteilung Clavien-Dindo Score ≥ 3

	Clavien-Dindo Score ≥ 3		Gesamt
	Nein	Ja	
Matched-OLR	34 (97,1%)	1 (2,9%)	35 (100,0%)
Matched-LLR	31 (88,6%)	4 (11,4%)	35 (100,0%)
Gesamt	65 (92,9%)	5 (7,1%)	70 (100,0%)

beiden operativen Zugangswegen. Nach Aufschlüsselung in chirurgische Schwierigkeitsgrade nach Hasegawa et al. zeigte sich, dass zwei schwerwiegende Komplikationen (11,8%) bei einem leichten Schwierigkeitsgrad in der Matched-LLR-Gruppe aufgetreten waren und zwei weitere Komplikationen bei einem hohen Schwierigkeitsgrad (22,2%). In der Matched-OLR-Gruppe war eine schwerwiegende Komplikation bei einem hohen Schwierigkeitsgrad aufgetreten (14,3%) (**Tabelle 20**). Nach Aufschlüsselung der schwerwiegenden Komplikationsrate nach Operationsdauer fällt auf, dass mit zunehmender Operationsdauer die Komplikationsrate von 3,2% auf 15,4% anstieg (**Tabelle 21**). Insgesamt verliefen nach Clavien-Dindo Klassifikation 51 Eingriffe (72,9%) komplikationslos (Grad 0). Hiervon waren 24 Patienten (68,6%) aus der Matched-OLR-Gruppe und 27 Patienten (77,1%) aus der Matched-LLR-Gruppe ($p=0,420$) (**Abbildung 31**). Des Weiteren haben 10 Patienten (14,3%) eine Komplikation ersten Grades erlitten. Insgesamt musste bei 5 Patienten die Wunddrainage oder der Periduralkatheter (PDK) verlängert belassen werden (Wunddrainage: Matched-OLR, $n=3$, Matched-LLR, $n=1$; PDK: Matched-OLR, $n=1$, Matched-LLR, $n=0$), zwei Patienten entwickelten postoperativ ein „PONV“ (postoperative nausea and vomiting) (Matched-OLR, $n=1$, Matched-LLR, $n=1$) und zwei Patienten eine Darmatonie (Matched-OLR, $n=1$, Matched-LLR, $n=1$). Ein Patient entwickelte nach offener Leberresektion eine Dermatose. Komplikationen zweiten Grades umfassten Transfusionsreaktionen (Matched-OLR, $n=1$), postoperativer Transfusionsbedarf (Matched-LLR, $n=1$, Matched-OLR, $n=1$) und Antibiotikagabe bei Harnwegsinfekten (Matched-OLR, $n=1$) (**Tabelle 19**).

Tabelle 19 - Auflistung Komplikationen nach Clavien-Dindo

Komplikation	Matched-OLR (n=35)	Matched-LLR (n=35)	Clavien-Dindo-Grad
Trokarhernie	0	1	3b
Wundheilungsstörung	0	1	3b
Galleleckage	1	0	3b
Galleleckage	0	1	3a
Pneumothorax	0	1	3a
Antibiotikagabe bei Harnwegsinfekt	1	0	2
Transfusion	1	1	2
Transfusionsreaktion	1	0	2
Wunddrainage/ PDK verlängert belassen	4	1	1
Darmatonie	1	1	1
PONV	1	1	1
Dermatose	1	0	1
Gesamt	11 (31,4%)	8 (22,9%)	

Tabelle 20 - Aufschlüsselung schwerwiegender Komplikationen nach chirurgischem Schwierigkeitsgrad

Schwierigkeitsgrad	Matched-OLR (n=35)	Matched-LLR (n=35)
Leicht (n=40)	0 (0)	2 (11,8)
Mittel (n=14)	0 (0)	0 (0)
Hoch (n=16)	1 (14,3)	2 (22,2)
Gesamt-Komplikationen	1 (2,9)	4 (11,4)

Tabelle 21 - Aufschlüsselung schwerwiegende Komplikationen nach Clavien-Dindo nach Operationsdauer

	Clavien-Dindo Score ≥ 3		Gesamt
	Nein	Ja	
OP-Dauer ≤ 180 min	30 (96,8%)	1 (3,2%)	31 (100,0%)
OP-Dauer 181-300min	24 (92,3%)	2 (7,7%)	26 (100,0%)
OP-Dauer > 300 min	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13 (100,0%)
Gesamt	65 (92,9%)	5 (7,1%)	70 (100,0%)

Es lässt sich zusammenfassen, dass Patienten nach konventioneller Leberresektion in 2,9% aller Fälle schwerwiegende Komplikationen aufwiesen. Insgesamt trat in der Matched-OLR-Gruppe bei nahezu jedem dritten Patienten (31,4%) eine Komplikation (Clavien-Dindo Grad I-V) auf. Nach laparoskopischer Leberresektion traten im Vergleich mehr schwerwiegende Komplikationen auf (11,4%), jedoch war hier nur knapp jeder vierte Patient (22,9%) von einer Komplikation betroffen.

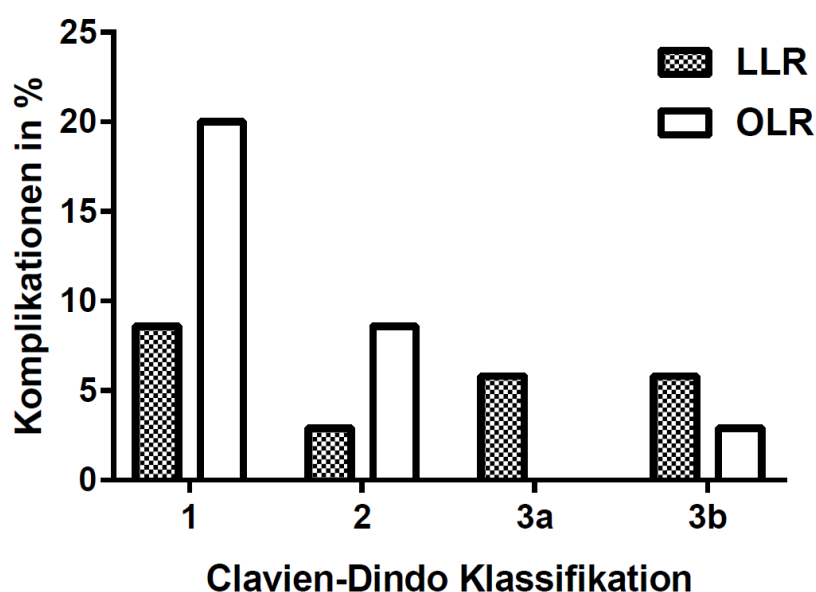


Abbildung 31 - Verteilung der Komplikationen nach Clavien-Dindo Klassifikation in %

3. 4. Subanalyse Major-Resektionen

Insgesamt wurden in der LLR-Gruppe 8 (14,8%) und in der OLR-Gruppe 59 (52,2%) Major-Hepatektomien durchgeführt, welche im Folgenden ohne vorheriges PSM gesondert analysiert werden (**Tabelle 22**). Patienten in der Major-LLR Gruppe waren zum Zeitpunkt der Operation im Median 25 Jahre (13-48 Jahre) alt und damit signifikant jünger als Patienten in der Major-OLR Gruppe mit 42 Jahren im Median (14-70) ($p=0,004$). In beiden Gruppen waren die Patienten überwiegend weiblichen Geschlechtes (Major-LLR, $n=8$, 100%; Major-OLR, $n=50$, 84,7%; $p=0,235$). Zum Zeitpunkt der Operation lag der BMI bei Patienten mit laparoskopischer Major-Resektion bei 22,3kg/m² (16,6-25,6kg/m²) und bei Patienten mit offener Major-Resektion bei 23,8kg/m² (17,9-38,4kg/m²) ($p=0,116$).

Tabelle 22 - Subanalyse Major-Resektionen

	Major-LLR (n=8)	Major-OLR (n=59)	<i>p</i>
Alter (Jahre)	25 (13-48)	42 (14-70)	0,004
Weiblich	8 (100)	50 (84,7)	0,235
BMI in kg/m ²	22,25 (16,6-25,6)	23,8 (17,9-38,4)	0,116
ASA 1 + ASA 2 ASA 3 + ASA 4	8 (100) 0 (0)	39 (86,7)* 6 (13,3)*	0,273
Rechte Leber	5 (62,5)	40 (67,8)	0,765
Operationsdauer (min)	403 (240-501)	221,5 (111-529)	<0,001
Intensivstations- verweildauer (Tage)	1 (1-4)	1 (0-15)	0,655
Krankenhaus- aufenthalt (Tage)	7 (5-14)	9 (7-129)	0,013
Clavien-Dindo ≥3	0 (0)	10 (16,9)	0,207
*fehlende Daten			

Lediglich in der Major-OLR Gruppe wurden 6 Patienten (13,3%) mit einem ASA Score von 3 und 4 operiert ($p=0,273$). Eine rechte Major-Resektion wurde laparoskopisch in 62,5% der Fälle und offen in 67,8% der Fälle durchgeführt ($p=0,765$). Die

Operationsdauer lag bei laparoskopischer Major-Resektion mit 403min (240-501min) signifikant höher als bei offener Major-Resektion mit 221,5min (111-529min) ($p < 0,001$). Die Komplikationsrate lag nach Major-LLR bei 0% und nach Major-OLR bei 16.9% ($n=10$) ($p=0,207$). In beiden Gruppen lag die Intensivstationsverweildauer im Median bei einem Tag ($p=0,655$), wohingegen der Krankenhausaufenthalt bei laparoskopischen Major-Resektionen mit 7 Tagen (5-14 Tage) im Median signifikant kürzer war als bei offenen Major-Resektionen mit 9 Tagen (7-129 Tage) in Median ($p=0,013$).

4. Diskussion

An großen chirurgischen Zentren werden heutzutage komplexe Eingriffe der Leber bereits minimalinvasiv durchgeführt. So sind selbst Major-Resektionen in technisch schwierigen Tumorlokalisationen bei Patienten mit Leberzirrhose in laparoskopischer Technik möglich. Bislang konnte eine randomisierte kontrollierte Studie von El-Gendi et al. eine Überlegenheit der minimalinvasiven Leberchirurgie für das HCC im Hinblick auf die Krankenhausaufenthaltsdauer aufzeigen (122). Für gutartige Lebertumore hingegen wurden bislang keine randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt. Ursachen dafür liegen sowohl in den niedrigen Prävalenzraten als auch in den selteneren Operationsindikationen. Daraus resultieren inhomogene Studien mit unterschiedlichen Tumorentitäten und kleinen Fallzahlen. Da allerdings selten eine absolute Operationsindikation besteht, müssen die Vorteile einer etwaigen Operation besonders sorgfältig und individuell diskutiert werden. Absolute Operationsindikationen sind beispielsweise HCAs bei Männern bzw. bei einem Tumordurchmesser ≥ 5 cm bei Frauen ohne Tendenz der Größenregredienz gegeben. Relative Operationsindikationen sind unter anderem tumorbedingt symptomatische Verläufe mit Oberbauchschmerzen, Druck- oder Völlegefühl, postprandialer Übelkeit und Verdauungsproblemen oder eine Größenprogredienz im zeitlichen Verlauf. Diese Indikationen spiegeln sich in der Patientenkohorte dieser Studie wider. Das HCA war mit circa 40% die häufigste Entität gefolgt von der FNH mit circa 25%. Symptomatische Verläufe waren je nach Tumorentität in 26,5-90,5% aller Fälle zu beobachten (Tabelle 9). Dagegen wurde durch eine Größenprogredienz je nach Tumorentität in 0-21,9% aller Fälle eine Operationsindikation abgeleitet. Auch maligne Differentialdiagnosen einer Raumforderung können letztendlich zur Indikationsstellung in Betracht gezogen werden. So führte insbesondere bei HCAs in

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

19,1% aller Fälle der Malignomverdacht zur Leberresektion. Die bisher größte multizentrische retrospektive Studie zu HCAs mit 573 Patienten von Landi et al. hatte einen weiblichen Patienten-Anteil von 84,6-93,3% mit einem medianen Alter von 39-40 Jahren (164). Auch in weiteren Studien zu gutartigen Lebertumoren sind die Patienten überwiegend junge Frauen, weshalb oftmals eine Assoziation zu oralen Kontrazeptiva diskutiert wird (160, 161, 163). Bislang konnte jedoch nur für HCAs ein Zusammenhang zur Kontrazeptiva-Einnahme aufgezeigt werden (56). In der vorliegenden Forschungsarbeit lag der Anteil von Frauen bei 81,4% und das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation bei 40 Jahren. Der Anteil von Frauen lag bei 88,2% der Patienten mit Adenom, 85,7% der Patienten mit FNH, 78,1% der Patienten mit Hämangiom, 61,9% der Patienten mit Echinokokkose und 50% der Patienten mit Zysten. Aufgrund der aktuell unzureichenden Datenlage bleibt unklar, inwiefern weibliche Patienten im Vergleich zu männlichen Patienten höhere Prävalenzraten für gutartige Lebertumore haben oder eventuell häufiger symptomatische Verläufe entwickeln und daher häufiger eine Operationsindikation gegeben ist.

Nach Veröffentlichung der EASL Leitlinie zur Therapieempfehlung benignen Lebertumore im April 2016 war im Jahresverlauf von 2016 zu 2017 ein deutliches Absinken der Anzahl der laparoskopischen als auch offenen Leberresektionen an unserer Chirurgischen Klinik zu verzeichnen (93).

Bedingt durch die verschiedenen Tumorentitäten besteht in dieser Studie eine inhomogene Patientenkohorte. Jedoch sollte der Fokus verstärkt auf der Operationstechnik liegen, wofür zunächst eine Indikation zur Operation gegeben sein muss. Deshalb wurde die Studie mit dem Wissen eines inhomogeneren Patientenkollektives zugunsten einer höheren statistischen Trennschärfe, resultierend durch die höhere Fallzahl, konzipiert.

Zur Minimierung des Selektionsbias führten wir eine PSM-Analyse durch. Diese statistische Methode bildet Paare aus beiden Therapiegruppen, welche sich in definierten Patientenmerkmalen angleichen (166). Hierbei ist zu beachten, dass lediglich nachbekannten und gemessenen Störgrößen adjustiert werden kann und Patienten mit fehlenden Daten nicht betrachtet werden können. Mittels dieses Vorgehens simuliert die Propensity Score-Analyse ein Umfeld, in dem eine Randomisierung stattgefunden hat und versucht so das Konzept einer randomisierten kontrollierten Studie nachzuahmen

(166). Um die Güte des Modells zu eruieren, wurde die deskriptive Analyse der Patientenmerkmale vor und nach dem PSM durchgeführt und tabellarisch dargestellt, sodass eine Annäherung der Patientenmerkmale der Therapiegruppen sichtbar wird. Bereits vor dem PSM zeigte sich, dass in Bezug auf die Alters-, Geschlechts-, BMI- und ASA-Klassifikationsverteilung zwischen den Patientengruppen kaum Unterschiede zu verzeichnen waren. Der mediane BMI lag in der laparoskopischen Gruppe bei 23,0kg/m² und in der offenen Gruppe bei 23,9kg/m². Auch die Aufteilung des BMIs nach WHO-Klassifikation zeigte eine identische Verteilung zwischen beiden Gruppen und lässt darauf schließen, dass der BMI keinen Einfluss auf die Wahl der Operationsmethode hatte. Der ASA-Score, welcher eine grobe Abschätzung des Allgemeinzustandes des Patienten darstellt, zeigte in den beiden Therapiegruppen keine Unterschiede. Insgesamt hatten 66,9% aller Patienten eine leichte Allgemeinerkrankung (ASA 2) und nur 7,4% eine schwere Allgemeinerkrankung (ASA 3). Aufgrund des jungen Patientenkollektives entsprechen diese Daten der Altersgruppe. Auch der mediane Steatose- als auch Fibrose-Grad lag in beiden Therapiegruppen bei 0 und ist ebenfalls den Erwartungen an eine junge Patientenkohorte entsprechend. Die vorliegenden Daten bestätigen die aktuelle Annahme, dass gutartige Lebertumore in keinem Zusammenhang mit Lebersteatose oder -fibrose stehen. Es zeigte sich eine Tendenz zu größeren maximalen Tumordurchmessern bezogen auf das histopathologische Tumorausmaß in der OLR-Gruppe ($p=0,094$). Patienten in der OLR-Gruppe hatten einen medianen Tumordurchmesser von 80mm im Vergleich zu 70mm in der LLR-Gruppe. Des Weiteren wurde der Tumordurchmesser für die jeweilige Entität aufgeschlüsselt, wobei sich zeigte, dass der mediane Tumordurchmesser zwischen den zwei Gruppen vergleichbar war. Allerdings wurden in der OLR Gruppe Major-Resektionen mit einem Anteil von 52,2% signifikant häufiger durchgeführt als in der LLR-Gruppe mit einem Anteil von 14,8%. Es lässt sich demnach schlussfolgern, dass das Resektionsausmaß ein entscheidendes Kriterium für die Wahl der Zugangsmethode darstellte.

Nach dem PSM lag die mediane Operationsdauer bei 215 Minuten für laparoskopische Leberresektionen und bei 183 Minuten für offene Leberresektionen. Demnach zeigte sich eine klare Tendenz zu höheren Operationsdauern bei laparoskopischen Resektionen, jedoch ohne Signifikanz. Interessanterweise zeigten bisherige Studien bei benignen Lebertumoren des Öfteren eine Tendenz zu kürzeren Operationsdauern der laparoskopischen Resektion, wovon eine Studie von Dokmak et al. eine signifikant

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

kürzere Operationsdauer der laparoskopischen links-lateralen Resektion im Vergleich zu offenen Resektionen nachgewiesen hat (160). Diese Diskrepanz ist vermutlich auf den Schwierigkeitsgrad der jeweiligen Operation zurückzuführen. Insbesondere die links-laterale Resektion kann laparoskopisch rasch durchgeführt werden, so sind sowohl das Eindringen in den Bauchraum als auch der Bauchdeckenverschluss deutlich schneller möglich als beim offenen Zugang. Bei Aufschlüsselung der Operationsdauer nach chirurgischem Schwierigkeitsgrad zeigte sich in der Matched-LLR-Gruppe eine etwas niedrigere mediane Operationsdauer bei einem leichten Schwierigkeitsgrad im Vergleich zur Matched-OLR-Gruppe. Dahingegen war die mediane Operationsdauer bei einem mittleren Schwierigkeitsgrad in der Matched-LLR-Gruppe im Median 30 Minuten länger und bei einem hohen Schwierigkeitsgrad mit 70 Minuten sogar signifikant länger im Vergleich zur Matched-OLR-Gruppe. Für maligne Tumorentitäten zeigte eine PSM Studie von Han et al. eine Tendenz zu einer längeren Operationsdauer und eine weitere PSM Studie von Takahara et al. eine signifikant längere Operationsdauer bei laparoskopischen Leberresektionen im Vergleich zu offenen Zugangswegen (123, 125). Inwiefern diese Unterschiede im Hinblick auf die Operationsdauer von unterschiedlichen laparoskopischen Techniken, einer etwaigen Lernkurve des Operateurs oder dem Resektionsausmaß abhängig sind, soll im weiteren Verlauf diskutiert werden.

Die Wahl der laparoskopischen Technik könnte von Bedeutung für den postoperativen Verlauf sein. In dieser Studie wurden 80% aller Patienten in der MILS-Technik, 11,4% in der HALS-Technik und 8,6% in der SILS-Technik operiert. Kürzlich wurden von unserer Gruppe die OP-Methoden MILS und HALS untereinander verglichen (Publikation 5). Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Operationsdauer, Intensivstationsverweildauer, Krankenhausaufenthaltsdauer, und Major-Komplikationsrate nach Clavien-Dindo festgestellt werden. Daher gehen wir bei der HALS Methode von einem gleichwertigen laparoskopischen Verfahren aus (Publikation 5). Eine randomisierte kontrollierte Studie von Hu et al. hat die SILS-Technik mit der MILS-Technik im Hinblick auf benigne Lebertumore verglichen und konnte vergleichbare postoperative Outcomes im Hinblick auf die Komplikationsrate herausstellen (157). Dementsprechend ist von gleichwertigen laparoskopischen Techniken auszugehen und der Einfluss auf die Operationsdauer von geringer Bedeutung.

Die Konversionsrate von 3,1% für die laparoskopische Leberchirurgie ist vergleichsweise

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

gering, jedoch sicherlich auch durch das junge und überwiegend gesunde Patientenkollektiv erklärbar (161, 162).

Des Weiteren konnte nach dem PSM in der laparoskopischen Therapiegruppe eine signifikant kürzere mediane Intensivstationsverweildauer und Krankenhausaufenthaltsdauer im Vergleich zur offenen Therapiegruppe aufgezeigt werden. Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug in der Matched-LLR-Gruppe 7 Tage im Vergleich zu 10 Tagen in der Matched-OLR-Gruppe. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen in bisherigen Studien. So schwankte die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer zwischen 4,1 – 7,5 Tagen bei laparoskopischer Resektion und zwischen 6,5 – 10,45 Tagen bei offener Resektion (159-164). Lediglich eine Studie von de'Angelis et al. zeigte eine erhöhte mediane Krankenhausaufenthaltsdauer bei laparoskopischen Resektionen im Vergleich zu offenen (163). Ein wichtiger Einflussfaktor auf die Krankenhausaufenthaltsdauer ist das Resektionsausmaß, welches mit einem Anteil von 22,9% Major-Resektionen in der vorliegenden Forschungsarbeit im Vergleich zu den angegebenen Studien mit 0-54% im Mittelfeld liegt. Bedingt durch den PSM waren beide Gruppen im Hinblick auf die präoperativen Patientencharakteristika und das Resektionsausmaß vergleichbar, wodurch die verkürzte Intensivstationsverweildauer und Krankenhausaufenthaltsdauer am ehesten durch ein verringertes abdominell-chirurgisches Trauma erklärbar ist.

Hinsichtlich des Verlaufs der Laborwerte zeigte sich zwischen den Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied präoperativ, am POD2, POD3, und POD5 in Bezug auf INR, Bilirubin, ALT und AST. Lediglich am POD3 zeigte sich ein signifikant höherer, jedoch klinisch irrelevant, höherer Kreatinin-Wert in der Matched-LLR-Gruppe von 0,59mg/dl im Vergleich zur Matched-OLR-Gruppe von 0,55mg/dl. Es ist zu vermuten, dass der postoperative Anstieg der Transaminasen stärker mit dem Resektionsausmaß und weniger mit der Zugangstechnik korreliert. Aufgrund des PSM war das Resektionsausmaß zwischen den zu vergleichenden Gruppen balanciert und demnach kein Unterschied zu erwarten. In einer Studie von Troisi et al. zeigte sich nach laparoskopischer Resektion bei benignen Lebertumoren ein tendenziell niedrigeres ALT-Level an POD1 und POD3 im Vergleich zur offenen Resektion, allerdings ohne Signifikanz (161). In einer anderen Studie von Farges et al. zeigten sich an POD3 signifikant niedrigere Transaminasen nach laparoskopischer Resektion bei gutartigen

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

Lebertumoren, welche sich an POD5 wieder dem Transaminasen-Niveau der offenen Resektionen angleichen (159).

Insgesamt sind in der Matched-OLR-Gruppe in 31,4% der Fälle und in der Matched-LLR-Gruppe in 22,8% der Fälle postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo aufgetreten. Schwerwiegende postoperative Komplikationen sind nach der laparoskopischen Resektion mit einem Anteil von 11,4% häufiger aufgetreten als mit 2,9% nach offener Resektion, jedoch bei kleiner Fallzahl ohne Signifikanz und fraglicher klinischer Bedeutung. In vergleichbaren Studien zu benignen Lebertumoren lag die postoperative Major-Komplikationsrate nach laparoskopischer Leberresektion zwischen 3,2 - 8,3% und nach offener Operation zwischen 3,2 - 15,4% (160, 162-164). Dementsprechend war die Rate schwerwiegender postoperativer Komplikationen nach offener Resektion in dieser Studie deutlich niedriger und nach laparoskopischer Resektion höher als in bisherigen Studien. Auffällig war insbesondere, dass in allen dieser zitierten Studien die Operationsdauer der laparoskopischen Resektion kürzer war als die der offenen Resektion. Für maligne Lebertumore wie das HCC existieren Studien mit höheren Fallzahlen und PSM. In einer retrospektiven Studie von Takahara et al. lag die schwerwiegende Komplikationsrate nach Clavien-Dindo nach LLR bei 6,72% und nach OLR bei 12,99% (125). Eine weitere Studie von Han et al. zeigte nach LLR Komplikationsraten von 10,0% und nach OLR von 14,7% (123). Demnach unterscheiden sich die schwerwiegenden Komplikationsraten nur geringfügig von den Ergebnissen bei benignen Tumoren. Eine Studie von Tranchart et al. konnte eine Erhöhung der postoperativen Komplikationsrate um 60% pro zusätzliche Stunde Operationsdauer während einer laparoskopischen Resektion herausstellen (174). Dementsprechend könnte die postoperative Komplikationsrate zusätzlich stark von der Operationsdauer und weniger von dem operativen Zugangsweg beeinflusst werden.

Allgemein sollten im Hinblick auf den starken Einfluss der Operationsdauer auf postoperative Komplikationen signifikante Unterschiede in der Operationsdauer zwischen beiden Therapiegruppen bei Matched-Pair Analysen kritisch hinterfragt werden. Schwankungen in der Operationsdauer könnten beispielsweise durch stark ausgeprägte intraabdominelle Verwachsungen durch etwaige Voroperationen auftreten, so könnten abdominelle Voroperationen als Matching-Kriterium hinzugezogen werden. Ebenfalls könnte ein unterschiedliches Resektionsausmaß in den beiden Therapiegruppen zu

signifikanten Unterschieden im Hinblick auf die Operationsdauer führen, welche jedoch durch einen PSM ausgeglichen werden sollten. In dieser Studie konnte ein gut balanciertes Modell nach dem PSM erstellt werden. Dementsprechend könnte hier umgekehrt der isolierte Einfluss der längeren Operationsdauer bei der laparoskopischen Therapiegruppe auf die Komplikationsrate diskutiert werden, welche aufgrund der höheren Komplexität des Eingriffes oftmals unvermeidbar ist. In dieser Studie stieg die Komplikationsrate mit zunehmender Operationsdauer von 3,2% innerhalb 3h auf 15,4% bei >5h Operationszeit an. Nach Aufschlüsselung der schwergradigen Komplikationen nach chirurgischem Schwierigkeitsgrad wurde in der Matched-OLR-Gruppe eine Komplikationsrate von 0% bei leichter und mittlerer Schwierigkeit ermittelt und bei hoher Schwierigkeit eine Rate von 14,3%. In der Matched-LLR-Gruppe lag die Major-Komplikationsrate bei 11,8% nach leichter, bei 0% nach mittlerer und bei 22,2% nach hoher chirurgischer Schwierigkeit.

Venöse Gasembolien, welche bedingt durch das CO₂ Pneumoperitoneum auftreten können, werden als schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Komplikation in der Literatur kontrovers diskutiert (112, 175, 176). Diese Komplikation wurde auch bei anderen laparoskopischen abdominell-chirurgischen Eingriffen beschrieben (177, 178). In dieser Forschungsarbeit sind keine hämodynamischen Instabilitäten bedingt durch venöse Gasembolien aufgetreten.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Operationsdauer und postoperative Komplikationsrate stellt die Lernkurve des Chirurgen dar. Laut Studien braucht ein Chirurg mindestens 60 laparoskopische Leberresektionen bis sich die Konversionsrate, Operationsdauer, Blutverlust und Morbidität verbessern (179). Auch für Major-Resektionen werden 45 bis 75 Eingriffe benötigt, bis die Lernphase abgeschlossen ist (180). In unserem Zentrum wurden die ersten laparoskopischen Leberresektionen für gutartige Lebertumore im Jahr 2008 durchgeführt und zunehmend häufiger in den Jahren 2015 und 2016.

In den letzten Jahren wurden für die laparoskopische Leberchirurgie neue Klassifikationssysteme nach Schwierigkeitsgraden diskutiert, welche insbesondere die Lage des Tumors und das Resektionsausmaß berücksichtigen. Insbesondere Hemihepatektomien rechts und rechte posterior-superior Resektionen (Segment VII und Segment VIII) führen aufgrund der Lage zu einer erhöhten Operationsdauer, vermehrtem Blutverlust und signifikant höheren Komplikationsraten (171, 181). Diese Klassifikationssysteme sind

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

insbesondere für den Vergleich der postoperativen Verläufe von Bedeutung, da nicht nur die präoperativen Patientencharakteristika relevant sind, sondern auch das Resektionsausmaß und die Lage des zu resezierenden Segmentes Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate und Krankenhausaufenthaltsdauer haben. In der vorliegenden Forschungsarbeit wurde in 45,7% der Fälle eine laparoskopische Leberresektion und in 40,0% der Fälle eine offene Leberresektion im rechten Leberlappen durchgeführt. Insgesamt lag die mediane Punktezahl für den chirurgischen Schwierigkeitsgrad nach Hasegawa et al. bei laparoskopischen Resektionen bei 2 (mittelgradig) und bei offenen Resektionen bei 1 (leichtgradig) (171).

Ein wichtiger positiver Aspekt der laparoskopischen Leberchirurgie, insbesondere bei einem jungen, überwiegend gesunden Patientenkollektiv, könnte eine Minimierung abdomineller Verwachsungen darstellen, wodurch zukünftige abdominell-chirurgische Eingriffe verkürzt werden könnten. Eine Observationsstudie von Stommel et al. konnte für die laparoskopische kolorektale Resektion eine geringere Inzidenz von abdominellen Verwachsungen in der nachfolgenden Leberresektion im Vergleich zur konventionell-offenen Methode herausstellen, jedoch ohne Einfluss auf die Major-Komplikationsrate und Krankenhausaufenthaltsdauer (182). Dieser Aspekt soll in nachfolgenden Studien untersucht werden.

Laparoskopische Hemihepatektomien und erweiterte Hemihepatektomien wurden zu Beginn der minimalinvasiven Leberchirurgie als experimentelle Eingriffe angesehen und selbst auf der zweiten Konsens-Konferenz in Morioka in 2014 als innovative Eingriffe in der explorativen Phase deklariert (113). In dieser Studie wurden insgesamt 67 Major-Resektionen (40,1%) durchgeführt, wovon 8 Eingriffe minimalinvasiv operiert wurden. Diese Subgruppenanalyse erfolgte ohne PSM. Obwohl die laparoskopische Patientenkohorte demnach vergleichsweise klein ausfiel, ließen sich signifikante Unterschiede bezüglich des Alters, der Operationsdauer und des Krankenhausaufenthaltes feststellen. So waren Patienten mit Major-LLR im Median 25 Jahre alt im Vergleich zu 42 Jahren in der Major-OLR Gruppe. Die Operationsdauer lag für eine Major-LLR im Median bei 403 Minuten und damit signifikant höher im Vergleich zu 221,5 Minuten bei einer Major-OLR. Die Krankenhausaufenthaltsdauer war für Patienten mit Major-LLR im Median 2 Tage kürzer. Die postoperative Major-Komplikationsrate lag in der Major-LLR Gruppe bei 0%, jedoch war das Patientenkollektiv

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

sehr klein und jung, sodass diese Komplikationsrate möglicherweise nicht repräsentativ ist. Dahingegen lag die Major-Komplikationsrate in der Major-OLR Gruppe bei 16,9%. In einer PSM Studie von Tozzi et al. konnten sowohl bei benignen als auch malignen Tumoren Vorteile der Major-LLR im Hinblick auf postoperativen Analgesiebedarf und Krankenhausaufenthalt verzeichnet werden (183). Es zeigte sich sehr eindrücklich, dass die Major-LLR zu einer signifikanten Verlängerung der Operationsdauer im Vergleich zu Major-OLR führen. Die Ergebnisse der Major-Resektionen dieser Forschungsarbeit sind vergleichbar mit bisher in der Literatur publizierten Ergebnissen und implizieren bei genauer Indikationsstellung, Expertise des Chirurgen und sorgfältiger Aufklärung die Sicherheit und Effizienz einer laparoskopisch durchgeführten Major-Resektion (184, 185).

Eine Limitation dieser Forschungsarbeit ist das gewählte Studiendesign. Generell haben retrospektive Analysen ein erhöhtes Risiko für einen Selektionsbias im Vergleich zu prospektiven Studiendesigns. Aufgrund der selten vorhandenen Operationsindikation für benigne Lebertumore und -läsionen wäre ein prospektives Studiendesign sehr zeitaufwendig, so umfasste diese Studie bereits einen Zeitraum von 9 Jahren. Es konnte bisher eine prospektive Studie zu benignen Lebertumoren identifiziert werden, welche sich auf eine Gesamtanzahl von 42 Patienten beschränkte (159). Eine weitere Limitation dieser Studie, bedingt durch das retrospektiven Studiendesigns, sind unvollständige Daten. Daher war es aufgrund einer unzureichenden Dokumentation retrospektiv nicht möglich den präoperativen LiMAX Score und den intraoperativen Blutverlust zu analysieren. Zudem ist die Studie unizentrisch und an einem Universitätsklinikum durchgeführt worden, wodurch die Studienergebnisse eventuell nur auf hepatobiliäre Zentren übertragbar sind.

Die vorliegende Arbeit ist die zweitgrößte Studie mit PSM zu benignen Lebertumoren und kann bislang beobachtete positive Effekte der minimalinvasiven Leberchirurgie weiter bestärken. Nichtsdestotrotz müsste für jede Tumorentität der Therapieeffekt in separaten Studien untersucht werden, jedoch sind hierfür die Fallzahlen bislang zu niedrig, um eine gute Aussagekraft abzuleiten. Im Falle einer bestehenden Operationsindikation bei benignen Lebertumoren stellt der laparoskopische Zugangsweg eine überlegene Technik im Hinblick auf eine schnellere Rekonvaleszenz dar. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die minimalinvasive Leberchirurgie unabhängig vom Resektionsausmaß eine

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

sichere und effektive Alternative zur konventionell-offenen Chirurgie bei gutartigen Tumoren und Läsionen darstellt.

Literaturverzeichnis

1. Drenckhahn DAB. Anatomie: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2008.
2. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(5):351-5.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2015;65(2):87-108.
4. Barazani Y, Hiatt JR, Tong MJ, Busuttil RW. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery.* 2007;31(6):1243-8.
5. Averhoff F. Infectious Diseases Related to Travel: Hepatitis B. Centers for Disease Control and Prevention. 2013.
6. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2011;365(12):1118-27.
7. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology.* 2012;13(6):607-15.
8. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine.* 2003;348(17):1625-38.
9. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126(2):460-8.
10. Purohit V, Rapaka R, Kwon OS, Song BJ. Roles of alcohol and tobacco exposure in the development of hepatocellular carcinoma. *Life sciences.* 2013;92(1):3-9.
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018;68(6):394-424.
12. Cong WM, Bu H, Chen J, Dong H, Zhu YY, Feng LH, Chen J. Practice guidelines for the pathological diagnosis of primary liver cancer: 2015 update. *World journal of gastroenterology.* 2016;22(42):9279-87.
13. Website Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Institut [updated Letzter Zugriff: 04.06.2019, 12:45 Uhr. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html].
14. Graziadei I. Übersicht: Lebertumore. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2013;163(5):109-12.

15. Trotter JF, Everson GT. Benign focal lesions of the liver. *Clinics in liver disease*. 2001;5(1):17-42, v.
16. Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005;39(5):401-12.
17. Mergo PJ, Ros PR. Benign lesions of the liver. *Radiol Clin North Am*. 1998;36(2):319-31.
18. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol*. 1986;39(2):183-8.
19. Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut*. 1991;32(6):677-80.
20. Taseva A, Tasev V, Bonev S, Dimitrova V. Liver hemangiomas--surgical point of view. *Khirurgiia (Sofia)*. 2014(2):63-8.
21. Tait N, Richardson AJ, Muguti G, Little JM. Hepatic cavernous haemangioma: a 10 year review. *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 1992;62(7):521-4.
22. Reddy KR, Kligerman S, Levi J, Livingstone A, Molina E, Franceschi D, Badalamenti S, Jeffers L, Tzakis A, Schiff ER. Benign and solid tumors of the liver: relationship to sex, age, size of tumors, and outcome. *The American surgeon*. 2001;67(2):173-8.
23. Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, Bertino G, Di Carlo I. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):327-39.
24. Hoekstra LT, Bieze M, Erdogan D, Roelofs JJ, Beuers UH, van Gulik TM. Management of giant liver hemangiomas: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(3):263-8.
25. Herman P, Costa ML, Machado MA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Machado MC, Gama-Rodrigues JJ, Saad WA. Management of hepatic hemangiomas: a 14-year experience. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2005;9(6):853-9.
26. Volk M, Strotzer M, Lenhart M, Techert J, Seitz J, Feuerbach S. Frequency of benign hepatic lesions incidentally detected with contrast-enhanced thin-section portal venous phase spiral CT. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2001;42(2):172-5.
27. Farges O, Daradkeh S, Bismuth H. Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for resection? *World journal of surgery*. 1995;19(1):19-24.

28. Okano H, Shiraki K, Inoue H, Ito T, Yamanaka T, Deguchi M, Sugimoto K, Sakai T, Ohmori S, Murata K, Takase K, Nakano T. Natural course of cavernous hepatic hemangioma. *Oncology reports*. 2001;8(2):411-4.
29. Pietrabissa A, Giulianotti P, Campatelli A, Di Candio G, Farina F, Signori S, Mosca F. Management and follow-up of 78 giant haemangiomas of the liver. *The British journal of surgery*. 1996;83(7):915-8.
30. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plastic and reconstructive surgery*. 1982;69(3):412-22.
31. Tung GA, Vaccaro JP, Cronan JJ, Rogg JM. Cavernous hemangioma of the liver: pathologic correlation with high-field MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1994;162(5):1113-7.
32. Harman M, Nart D, Acar T, Elmas N. Primary mesenchymal liver tumors: radiological spectrum, differential diagnosis, and pathologic correlation. *Abdominal imaging*. 2015;40(5):1316-30.
33. Di Carlo I, Koshy R, Al Mudares S, Ardiri A, Bertino G, Toro A. Giant cavernous liver hemangiomas: is it the time to change the size categories? *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2016;15(1):21-9.
34. Gilon D, Slater PE, Benbassat J. Can decision analysis help in the management of giant hemangioma of the liver? *Journal of clinical gastroenterology*. 1991;13(3):255-8.
35. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *The Journal of clinical investigation*. 1994;93(6):2357-64.
36. Gemer O, Moscovici O, Ben-Horin CL, Linov L, Peled R, Segal S. Oral contraceptives and liver hemangioma: a case-control study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(12):1199-201.
37. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden IJ, Rieu PN, Drouet L, Taieb A, Stalder JF, Escande JP. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *The Journal of pediatrics*. 1997;130(4):631-40.
38. Fang L, Zhu Z, Huang B, Ding H, Mao F, Li C, Zeng M, Zhou J, Wang L, Wang W, Chen Y. A comparative study of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of hepatic hemangiomas. *Bioscience trends*. 2015;9(2):104-10.

39. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, von Herbay A, Friedrich-Rust M, Bernatik T. Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2009;30(4):376-82.
40. Sirli R, Sporea I, Sandulescu DL, Popescu A, Danila M, Saftoiu A, Sparchez Z, Badea R. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of liver hemangiomas - results of a Romanian multicentre study. *Medical ultrasonography*. 2015;17(4):444-50.
41. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(12):1441-54.
42. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1985;5(6):1194-200.
43. Geller SA, de Campos FPF. Focal nodular hyperplasia of the liver. *Autopsy & case reports*. 2014;4(4):5-8.
44. Fukukura Y, Nakashima O, Kusaba A, Kage M, Kojiro M. Angioarchitecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia of the liver. *Journal of hepatology*. 1998;29(3):470-5.
45. Sato Y, Harada K, Ikeda H, Fijii T, Sasaki M, Zen Y, Nakanuma Y. Hepatic stellate cells are activated around central scars of focal nodular hyperplasia of the liver--a potential mechanism of central scar formation. *Human pathology*. 2009;40(2):181-8.
46. Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji S, Scoazec JY, Leteurtre E, Paradis V, Sturm N, Nhieu JT, Wendum D, Bancel B, Ramos J, Paraf F, Saint Paul MC, Michalak S, Fabre M, Guettier C, Le Bail B, Zucman-Rossi J, Balabaud C. Immunohistochemical markers on needle biopsies are helpful for the diagnosis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma subtypes. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(11):1691-9.
47. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, Cubel G, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29(3):459-65.
48. Paradis V, Laurent A, Flejou JF, Vidaud M, Bedossa P. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1997;26(4):891-5.

49. Chen YW, Jeng YM, Yeh SH, Chen PJ. P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: beta-catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2002;36(4 Pt 1):927-35.
50. Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Journal of hepatology*. 2008;48(1):163-70.
51. Cai YR, Gong L, Teng XY, Zhang HT, Wang CF, Wei GL, Guo L, Ding F, Liu ZH, Pan QJ, Su Q. Clonality and allelotype analyses of focal nodular hyperplasia compared with hepatocellular adenoma and carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(37):4695-708.
52. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, Dhumeaux D. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology*. 2000;118(3):560-4.
53. Mathieu D, Kobeiter H, Cherqui D, Rahmouni A, Dhumeaux D. Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* (London, England). 1998;352(9141):1679-80.
54. Grazioli L, Ambrosini R, Frittoli B, Grazioli M, Morone M. Primary benign liver lesions. *European journal of radiology*. 2017;95:378-98.
55. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Investigative radiology*. 2008;43(7):504-11.
56. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, Tyler CW, Jr. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *Jama*. 1979;242(7):644-8.
57. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, Bedossa P, Belghiti J. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1698-705.
58. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, Clary B, Reddy S, Scoggins CR, Martin RC, D'Angelica M, Staley CA, Choti MA, Jarnagin WR, Schulick RD, Kooby DA. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(3):640-8.
59. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut*. 2011;60(1):85-9.

60. Flejou JF, Barge J, Menu Y, Degott C, Bismuth H, Potet F, Benhamou JP. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology*. 1985;89(5):1132-8.
61. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2001;21(4):877-92; discussion 92-4.
62. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, Bacq Y, Leteurtre E, Paradis V, Michalak S, Wendum D, Chiche L, Fabre M, Mellottee L, Laurent C, Partensky C, Castaing D, Zafrani ES, Laurent-Puig P, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(3):515-24.
63. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Digestive surgery*. 2010;27(1):39-45.
64. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Southam L, Cox RD, Lathrop GM, Boriraj VV, Chen X, Cox NJ, Oda Y, Yano H, Le Beau MM, Yamada S, Nishigori H, Takeda J, Fajans SS, Hattersley AT, Iwasaki N, Hansen T, Pedersen O, Polonsky KS, Bell GI, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384(6608):455-8.
65. Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, Jeannot E, Scotto B, Branchereau S, Laurent C, Bourlier P, Pariente D, de Muret A, Fabre M, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1470-5.
66. Willson JS, Godwin TD, Wiggins GA, Guilford PJ, McCall JL. Primary hepatocellular neoplasms in a MODY3 family with a novel HNF1A germline mutation. *Journal of hepatology*. 2013;59(4):904-7.
67. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, Rullier A, Cubel G, Couchy G, Imbeaud S, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;46(3):740-8.
68. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, Laurent C, Blanc JF, Cubel G, Trillaud H, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Saric J. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;50(2):481-9.

69. Paradis V, Benzekri A, Dargere D, Bieche I, Laurendeau I, Vilgrain V, Belghiti J, Vidaud M, Degott C, Bedossa P. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1323-9.
70. Paradis V, Champault A, Ronot M, Deschamps L, Valla DC, Vidaud D, Vilgrain V, Belghiti J, Bedossa P. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;46(1):140-6.
71. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc JF, Bacq Y, Calderaro J, Paradis V, Ramos J, Scoazec JY, Gnemmi V, Sturm N, Guettier C, Fabre M, Savier E, Chiche L, Labrune P, Selves J, Wendum D, Pilati C, Laurent A, De Muret A, Le Bail B, Rebouissou S, Imbeaud S, Bioulac-Sage P, Letouze E, Zucman-Rossi J. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology*. 2017;152(4):880-94.e6.
72. Bieze M, van den Esschert JW, Nio CY, Verheij J, Reitsma JB, Terpstra V, van Gulik TM, Phoa SS. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;199(1):26-34.
73. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, Obuchowski NA, Schneider E, Veniero JC. Characteristics and distinguishing features of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia on gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198(1):115-23.
74. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(1):107-35.
75. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. *Bulletin of the World Health Organization*. 1996;74(3):231-42.
76. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta tropica*. 2010;114(1):1-16.
77. Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, Torgerson PR, Harandi MF, Romig T, Antolova D, Schurer JM, Lahmar S, Cringoli G, Magambo J, Thompson RC, Jenkins EJ. Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis. *Advances in parasitology*. 2017;95:315-493.
78. Bhutani N, Kajal P. Hepatic echinococcosis: A review. *Annals of medicine and surgery (2012)*. 2018;36:99-105.

79. Thompson RC. Biology and Systematics of Echinococcus. *Advances in parasitology*. 2017;95:65-109.
80. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta tropica*. 2003;85(2):253-61.
81. Aydin U, Yazici P, Onen Z, Ozsoy M, Zeytunlu M, Kilic M, Coker A. The optimal treatment of hydatid cyst of the liver: radical surgery with a significant reduced risk of recurrence. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2008;19(1):33-9.
82. El Malki HO, Souadka A, Benkabbou A, Mohsine R, Ifrine L, Abouqal R, Belkouchi A. Radical versus conservative surgical treatment of liver hydatid cysts. *The British journal of surgery*. 2014;101(6):669-75.
83. Shanshan W, Hui L, Yan L, Li W, Yongfang R, Yan W, Kader M, Wenxiao J. The study of biochemical profile of cyst fluid and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiating hepatic hydatid cysts from liver simple cysts. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018;32(1).
84. Torgerson PR, Keller K, Magnotta M, Ragland N. The global burden of alveolar echinococcosis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(6):e722.
85. Kern P, Wen H, Sato N, Vuitton DA, Gruener B, Shao Y, Delabrousse E, Kratzer W, Bresson-Hadni S. WHO classification of alveolar echinococcosis: principles and application. *Parasitology international*. 2006;55 Suppl:S283-7.
86. Klingler PJ, Gadenstatter M, Schmid T, Bodner E, Schwelberger HG. Treatment of hepatic cysts in the era of laparoscopic surgery. *The British journal of surgery*. 1997;84(4):438-44.
87. Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S, Rosen CB, Nagorney DM. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Annals of surgery*. 2009;250(1):112-8.
88. Martinez-Perez A, Alberola-Soler A, Domingo-Del Pozo C, Pemartin-Comella B, Martinez-Lopez E, Vazquez-Tarragon A. Laparoscopic surgery and polycystic liver disease: Clinicopathological features and new trends in management. *Journal of minimal access surgery*. 2016;12(3):265-70.
89. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, Molinari M. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(35):5775-86.

90. Kim HH, Hur YH, Koh YS, Cho CK, Kim JW. Intrahepatic biliary cystadenoma: Is there really an almost exclusively female predominance? *World journal of gastroenterology*. 2011;17(25):3073-4.
91. Lauffer JM, Baer HU, Maurer CA, Stoupis C, Zimmerman A, Buchler MW. Biliary cystadenocarcinoma of the liver: the need for complete resection. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1998;34(12):1845-51.
92. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(9):1328-47; quiz 48.
93. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65(2):386-98.
94. Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, Geller DA, Gamblin TC. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Annals of surgical oncology*. 2008;15(10):2795-803.
95. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*. 1983;15(2):59-64.
96. Litynski GS. Erich Muhe and the rejection of laparoscopic cholecystectomy (1985): a surgeon ahead of his time. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 1998;2(4):341-6.
97. Litynski GS. Profiles in laparoscopy: Mouret, Dubois, and Perissat: the laparoscopic breakthrough in Europe (1987-1988). *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 1999;3(2):163-7.
98. Sauerland S, Agresta F, Bergamaschi R, Borzellino G, Budzynski A, Champault G, Fingerhut A, Isla A, Johansson M, Lundorff P, Navez B, Saad S, Neugebauer EA. Laparoscopy for abdominal emergencies: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surgical endoscopy*. 2006;20(1):14-29.
99. Friedman RL, Fallas MJ, Carroll BJ, Hiatt JR, Phillips EH. Laparoscopic splenectomy for ITP. The gold standard. *Surgical endoscopy*. 1996;10(10):991-5.
100. Gigot JF, de Ville de Goyet J, Van Beers BE, Reding R, Etienne J, Jadoul P, Michaux JL, Ferrant A, Cornu G, Otte JB, Pringot J, Kestens PJ. Laparoscopic splenectomy in adults and children: experience with 31 patients. *Surgery*. 1996;119(4):384-9.
101. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Annals of surgery*. 1997;226(3):238-46; discussion 46-7.

102. Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Schlinkert RT, Young WF, Jr., Farley DR, Ilstrup DM. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. *Surgery*. 1997;122(6):1132-6.
103. Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol*. 1991;78(5 Pt 2):956-8.
104. Katkhouda N, Fabiani P, Benizri E, Mouiel J. Laser resection of a liver hydatid cyst under videolaparoscopy. *The British journal of surgery*. 1992;79(6):560-1.
105. Gagner M, Rheault M, Dubuc J. Laparoscopic partial hepatectomy for liver tumor (abstract). *Surgical endoscopy*. 1992:99.
106. Azagra JS, Goergen M, Gilbert E, Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surgical endoscopy*. 1996;10(7):758-61.
107. Kaneko H, Takagi S, Shiba T. Laparoscopic partial hepatectomy and left lateral segmentectomy: technique and results of a clinical series. *Surgery*. 1996;120(3):468-75.
108. Huscher CG, Lirici MM, Chiodini S, Recher A. Current position of advanced laparoscopic surgery of the liver. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 1997;42(4):219-25.
109. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Malassagne B, Stephan F, Bensaid S, Rotman N, Fagniez PL. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Annals of surgery*. 2000;232(6):753-62.
110. Kaneko H, Otsuka Y, Tsuchiya M, Tamura A, Katagiri T, Yamazaki K. Application of devices for safe laparoscopic hepatectomy. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2008;10(4):219-24.
111. Wilhelm D, Feussner H. [Laparoscopic ultrasound]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2007;78(5):413-7, 9.
112. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, Koffron AJ, Thomas M, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Belli G, Kaneko H, Ker CG, Scatton O, Laurent A, Abdalla EK, Chaudhury P, Dutson E, Gamblin C, D'Angelica M, Nagorney D, Testa G, Labow D, Manas D, Poon RT, Nelson H, Martin R, Clary B, Pinson WC, Martinie J, Vauthey JN, Goldstein R, Roayaie S, Barlet D, Espat J, Abecassis M, Rees M, Fong Y, McMasters KM, Broelsch C, Busuttil R, Belghiti J, Strasberg S, Chari RS. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg*. 2009;250(5):825-30.

113. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, Asbun H, O'Rourke N, Tanabe M, Koffron AJ, Tsung A, Soubrane O, Machado MA, Gayet B, Troisi RI, Pessaux P, Van Dam RM, Scatton O, Abu Hilal M, Belli G, Kwon CH, Edwin B, Choi GH, Aldrighetti LA, Cai X, Cleary S, Chen KH, Schon MR, Sugioka A, Tang CN, Herman P, Pekolj J, Chen XP, Dagher I, Jarnagin W, Yamamoto M, Strong R, Jagannath P, Lo CM, Clavien PA, Kokudo N, Barkun J, Strasberg SM. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Annals of surgery*. 2015;261(4):619-29.
114. Hasegawa Y, Nitta H, Takahara T, Katagiri H, Baba S, Takeda D, Makabe K, Wakabayashi G, Sasaki A. Safely extending the indications of laparoscopic liver resection: When should we start laparoscopic major hepatectomy? *Surgical endoscopy*. 2017;31(1):309-16.
115. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9822):1245-55.
116. Morise Z, Kawabe N, Tomishige H, Nagata H, Kawase J, Arakawa S, Yoshida R, Isetani M. Recent advances in the surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(39):14381-92.
117. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2015;17(8):669-80.
118. Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(25):8274-81.
119. Rao A, Rao G, Ahmed I. Laparoscopic or open liver resection? Let systematic review decide it. *American journal of surgery*. 2012;204(2):222-31.
120. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. *Annals of surgery*. 2009;250(5):831-41.
121. Cho HD, Hwang S, Lee YJ, Park KM, Kim KH, Kim JC, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Lee SG. Changes in the types of liver diseases requiring hepatic resection: a single-institution experience of 9016 cases over a 10-year period. *Korean journal of hepatobiliary-pancreatic surgery*. 2016;20(2):49-52.
122. El-Gendi A, El-Shafei M, El-Gendi S, Shawky A. Laparoscopic Versus Open Hepatic Resection for Solitary Hepatocellular Carcinoma Less Than 5 cm in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Study. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2018;28(3):302-10.

123. Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *Journal of hepatology*. 2015;63(3):643-50.
124. Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, Mazzola M, Muscara C, Scotti M, Romito R, Mariani L, Mazzaferro V. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery*. 2016;103(7):871-80.
125. Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, Hatano E, Tanahashi Y, Mizuguchi T, Kamiyama T, Ikeda T, Tanaka S, Taniai N, Baba H, Tanabe M, Kokudo N, Konishi M, Uemoto S, Sugioka A, Hirata K, Taketomi A, Maehara Y, Kubo S, Uchida E, Miyata H, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(10):721-7.
126. Ahn KS, Kang KJ, Kim YH, Kim TS, Lim TJ. A propensity score-matched case-control comparative study of laparoscopic and open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2014;24(12):872-7.
127. Xiao L, Xiang LJ, Li JW, Chen J, Fan YD, Zheng SG. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in posterosuperior segments. *Surgical endoscopy*. 2015;29(10):2994-3001.
128. Yoon SY, Kim KH, Jung DH, Yu A, Lee SG. Oncological and surgical results of laparoscopic versus open liver resection for HCC less than 5 cm: case-matched analysis. *Surgical endoscopy*. 2015;29(9):2628-34.
129. Memeo R, de'Angelis N, Compagnon P, Salloum C, Cherqui D, Laurent A, Azoulay D. Laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular carcinoma of cirrhotic liver: a case-control study. *World journal of surgery*. 2014;38(11):2919-26.
130. Cauchy F, Fuks D, Nomi T, Dokmak S, Scatton O, Schwarz L, Barbier L, Belghiti J, Soubrane O, Gayet B. Benefits of Laparoscopy in Elderly Patients Requiring Major Liver Resection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;222(2):174-84.e10.
131. Petrowsky H, Hong JC. Current Surgical Management of Hilar and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: The Role of Resection and Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(10):4023-35.

132. Ratti F, Cipriani F, Ariotti R, Gagliano A, Paganelli M, Catena M, Aldrighetti L. Safety and feasibility of laparoscopic liver resection with associated lymphadenectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-based case-matched analysis from a single institution. *Surgical endoscopy*. 2016;30(5):1999-2010.
133. Lee W, Park JH, Kim JY, Kwag SJ, Park T, Jeong SH, Ju YT, Jung EJ, Lee YJ, Hong SC, Choi SK, Jeong CY. Comparison of perioperative and oncologic outcomes between open and laparoscopic liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgical endoscopy*. 2016;30(11):4835-40.
134. Uy BJ, Han HS, Yoon YS, Cho JY. Laparoscopic liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2015;25(4):272-7.
135. Beppu T, Wakabayashi G, Hasegawa K, Gotohda N, Mizuguchi T, Takahashi Y, Hirokawa F, Taniai N, Watanabe M, Katou M, Nagano H, Honda G, Baba H, Kokudo N, Konishi M, Hirata K, Yamamoto M, Uchiyama K, Uchida E, Kusachi S, Kubota K, Mori M, Takahashi K, Kikuchi K, Miyata H, Takahara T, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences*. 2015;22(10):711-20.
136. Cipriani F, Rawashdeh M, Stanton L, Armstrong T, Takhar A, Pearce NW, Primrose J, Abu Hilal M. Propensity score-based analysis of outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases. *The British journal of surgery*. 2016;103(11):1504-12.
137. de'Angelis N, Eshkenazy R, Brunetti F, Valente R, Costa M, Disabato M, Salloum C, Compagnon P, Laurent A, Azoulay D. Laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases: a single-center study with propensity score analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2015;25(1):12-20.
138. Hasegawa Y, Nitta H, Sasaki A, Takahara T, Itabashi H, Katagiri H, Otsuka K, Nishizuka S, Wakabayashi G. Long-term outcomes of laparoscopic versus open liver resection for liver metastases from colorectal cancer: A comparative analysis of 168 consecutive cases at a single center. *Surgery*. 2015;157(6):1065-72.
139. Okuno M, Goumard C, Mizuno T, Omichi K, Tzeng CD, Chun YS, Aloia TA, Fleming JB, Lee JE, Vauthey JN, Conrad C. Operative and short-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases located in the posterosuperior liver: a propensity score matching analysis. *Surgical endoscopy*. 2017.

140. Nachmany I, Pencovich N, Zohar N, Ben-Yehuda A, Binyamin C, Goykhman Y, Lubezky N, Nakache R, Klausner JM. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(12):1615-20.
141. Allard MA, Cunha AS, Gayet B, Adam R, Goere D, Bachellier P, Azoulay D, Ayav A, Navarro F, Pessaux P. Early and Long-term Oncological Outcomes After Laparoscopic Resection for Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score-based Analysis. *Annals of surgery*. 2015;262(5):794-802.
142. Lewin JW, O'Rourke NA, Chiow AKH, Bryant R, Martin I, Nathanson LK, Cavallucci DJ. Long-term survival in laparoscopic vs open resection for colorectal liver metastases: inverse probability of treatment weighting using propensity scores. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2016;18(2):183-91.
143. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, Hausken J, Tonnessen TI, Abildgaard A, Barkhatov L, Yaqub S, Rosok BI, Bjornbeth BA, Andersen MH, Flatmark K, Aas E, Edwin B. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*. 2018;267(2):199-207.
144. Abu Hilal M, Di Fabio F, Abu Salameh M, Pearce NW. Oncological efficiency analysis of laparoscopic liver resection for primary and metastatic cancer: a single-center UK experience. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2012;147(1):42-8.
145. Cugat E, Perez-Romero N, Rotellar F, Suarez MA, Gastaca M, Artigas V, Olsina JJ, Noguera J, Martinez S, Moreno-Sanz C, Figueras J, Herrera J, Diaz H, Caballe J, Pereira F. Laparoscopic liver surgery: 8 years of multicenter Spanish register. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2010;17(3):262-8.
146. Gigot JF, Glineur D, Santiago Azagra J, Goergen M, Ceuterick M, Morino M, Etienne J, Marescaux J, Mutter D, van Krunckelsven L, Descottes B, Valleix D, Lachachi F, Bertrand C, Mansvelt B, Hubens G, Saey JP, Schockmel R. Laparoscopic liver resection for malignant liver tumors: preliminary results of a multicenter European study. *Annals of surgery*. 2002;236(1):90-7.
147. Kandil E, Noureldine SI, Koffron A, Yao L, Saggi B, Buell JF. Outcomes of laparoscopic and open resection for neuroendocrine liver metastases. *Surgery*. 2012;152(6):1225-31.
148. Wang L, Xiu D, Jiang B, Ma Z, Yuan C, Li L. Simultaneous laparoscopic splenectomy and right hemihepatectomy for littoral cell angiosarcoma accompanied with liver metastases. *World journal of surgical oncology*. 2013;11:215.

149. Umemura A, Nitta H, Sasaki A, Takahara T, Hasegawa Y, Wakabayashi G. Pure laparoscopic posterior sectionectomy for liver metastasis resulting from choroidal malignant melanoma: a case report. *Asian journal of endoscopic surgery*. 2013;6(4):318-21.
150. Chan WF, Lo CY, Lo CM, Fan ST. Laparoscopic resection of a pancreatic polypeptidoma with a solitary liver metastasis. *Surgical endoscopy*. 2004;18(3):554-6.
151. Calin ML, Sadiq A, Arevalo G, Fuentes R, Flanders VL, Gupta N, Nasri B, Singh K. The First Case Report of Robotic Multivisceral Resection for Synchronous Liver Metastasis from Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Case Report and Literature Review. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2016;26(10):816-24.
152. Akyuz M, Yazici P, Dural C, Yigitbas H, Okoh A, Bucak E, McNamara M, Singh A, Berber E. Laparoscopic management of liver metastases from uveal melanoma. *Surgical endoscopy*. 2016;30(6):2567-71.
153. Colli A, Fraquelli M, Massironi S, Colucci A, Paggi S, Conte D. Elective surgery for benign liver tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):Cd005164.
154. Descottes B, Glineur D, Lachachi F, Valleix D, Paineau J, Hamy A, Morino M, Bismuth H, Castaing D, Savier E, Honore P, Detry O, Legrand M, Azagra JS, Goergen M, Ceuterick M, Marescaux J, Mutter D, de Hemptinne B, Troisi R, Weerts J, Dallemagne B, Jehaes C, Gelin M, Donckier V, Aerts R, Topal B, Bertrand C, Mansvelt B, Van Krunckelsven L, Herman D, Kint M, Totte E, Schockmel R, Gigot JF. Laparoscopic liver resection of benign liver tumors. *Surg Endosc*. 2003;17(1):23-30.
155. Abu Hilal M, Di Fabio F, Wiltshire RD, Hamdan M, Layfield DM, Pearce NW. Laparoscopic liver resection for hepatocellular adenoma. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2011;3(7):101-5.
156. Katkhouda N, Mavor E, Gugenheim J, Mouiel J. Laparoscopic management of benign cystic lesions of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7(2):212-7.
157. Hu M, Zhao G, Wang F, Xu D, Liu R. Single-port and multi-port laparoscopic left lateral liver sectionectomy for treating benign liver diseases: a prospective, randomized, controlled study. *World journal of surgery*. 2014;38(10):2668-73.
158. Ardito F, Tayar C, Laurent A, Karoui M, Loriau J, Cherqui D. Laparoscopic liver resection for benign disease. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2007;142(12):1188-93; discussion 93.

159. Farges O, Jagot P, Kirstetter P, Marty J, Belghiti J. Prospective assessment of the safety and benefit of laparoscopic liver resections. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9(2):242-8.
160. Dokmak S, Raut V, Aussilhou B, Fteriche FS, Farges O, Sauvanet A, Belghiti J. Laparoscopic left lateral resection is the gold standard for benign liver lesions: a case-control study. *HPB (Oxford).* 2014;16(2):183-7.
161. Troisi R, Montalti R, Smeets P, Van Huysse J, Van Vlierberghe H, Colle I, De Gendt S, de Hemptinne B. The value of laparoscopic liver surgery for solid benign hepatic tumors. *Surg Endosc.* 2008;22(1):38-44.
162. Giuliani A, Migliaccio C, Ceriello A, Aragiusto G, La Manna G, Calise F. Laparoscopic vs. open surgery for treating benign liver lesions: assessing quality of life in the first year after surgery. *Updates Surg.* 2014;66(2):127-33.
163. de'Angelis N, Memeo R, Calderaro J, Felli E, Salloum C, Compagnon P, Luciani A, Laurent A, Cherqui D, Azoulay D. Open and laparoscopic resection of hepatocellular adenoma: trends over 23 years at a specialist hepatobiliary unit. *HPB (Oxford).* 2014;16(9):783-8.
164. Landi F, De' Angelis N, Scatton O, Vidal X, Ayav A, Muscari F, Dokmak S, Torzilli G, Demartines N, Soubrane O, Cherqui D, Hardwigsen J, Laurent A. Short-term outcomes of laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular adenoma: a multicenter propensity score adjustment analysis by the AFC-HCA-2013 study group. *Surgical endoscopy.* 2017;31(10):4136-44.
165. Gigot JF, Hubert C, Banice R, Kendrick ML. Laparoscopic management of benign liver diseases: where are we? *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2004;6(4):197-212.
166. Kuss O, Blettner M, Borgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Deutsches Arzteblatt international.* 2016;113(35-36):597-603.
167. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International journal of surgery (London, England).* 2010;8(5):336-41.
168. Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2018.*
169. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M. Reliable assessment of liver function using LiMAx. *The Journal of surgical research.* 2015;193(1):184-9.

170. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1994;19(6):1513-20.
171. Hasegawa Y, Wakabayashi G, Nitta H, Takahara T, Katagiri H, Umemura A, Makabe K, Sasaki A. A novel model for prediction of pure laparoscopic liver resection surgical difficulty. *Surgical endoscopy*. 2017;31(12):5356-63.
172. 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. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.
173. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, DeMatteo RP, Buchler MW, Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011;149(5):680-8.
174. Tranchart H, Gaillard M, Chirica M, Ferretti S, Perlemuter G, Naveau S, Dagher I. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications after laparoscopic liver resection. *Surgical endoscopy*. 2015;29(9):2538-44.
175. Jayaraman S, Khakhar A, Yang H, Bainbridge D, Quan D. The association between central venous pressure, pneumoperitoneum, and venous carbon dioxide embolism in laparoscopic hepatectomy. *Surgical endoscopy*. 2009;23(10):2369-73.
176. Otsuka Y, Katagiri T, Ishii J, Maeda T, Kubota Y, Tamura A, Tsuchiya M, Kaneko H. Gas embolism in laparoscopic hepatectomy: what is the optimal pneumoperitoneal pressure for laparoscopic major hepatectomy? *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2013;20(2):137-40.
177. Lantz PE, Smith JD. Fatal carbon dioxide embolism complicating attempted laparoscopic cholecystectomy--case report and literature review. *Journal of forensic sciences*. 1994;39(6):1468-80.
178. Beck DH, McQuillan PJ. Fatal carbon dioxide embolism and severe haemorrhage during laparoscopic salpingectomy. *British journal of anaesthesia*. 1994;72(2):243-5.
179. Vigano L, Laurent A, Tayar C, Tomatis M, Ponti A, Cherqui D. The learning curve in laparoscopic liver resection: improved feasibility and reproducibility. *Annals of surgery*. 2009;250(5):772-82.
180. Nomi T, Fuks D, Kawaguchi Y, Mal F, Nakajima Y, Gayet B. Learning curve for laparoscopic major hepatectomy. *The British journal of surgery*. 2015;102(7):796-804.

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

181. Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, Gayet B. Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Proposal for a New Classification. *Annals of surgery*. 2018;267(1):13-7.
182. Stommel MWJ, Ten Broek RPG, Strik C, Slooter GD, Verhoef C, Grunhagen DJ, van Duijvendijk P, Bemelmans MHA, den Dulk M, Sietses C, van Heek TNT, van den Boezem PB, de Wilt JHW, van Goor H. Multicenter Observational Study of Adhesion Formation After Open-and Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. *Annals of surgery*. 2018;267(4):743-8.
183. Tozzi F, Berardi G, Vierstraete M, Kasai M, de Carvalho LA, Vivarelli M, Montalti R, Troisi RI. Laparoscopic Versus Open Approach for Formal Right and Left Hepatectomy: A Propensity Score Matching Analysis. *World journal of surgery*. 2018;42(8):2627-34.
184. Hwang DW, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Kwon Y, Kim JH, Park JS, Yoon DS, Choi IS, Ahn KS, Kim YH, Kang KJ, Kim YH, Roh YH, Chu CW, Kim HC, Kang CM, Choi GH, Choi JS, Kim KS, Lee WJ, Yun SS, Kim HJ, Min SK, Lee HK, Song IS, Chun KS, Cho EH, Han SS, Park SJ. Laparoscopic major liver resection in Korea: a multicenter study. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2013;20(2):125-30.
185. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Annals of surgery*. 2016;263(4):761-77.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anika Kästner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen/ Minimally invasive liver surgery for benign liver tumors and lesions 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) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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 StGB) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anika Kästner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schmelzle M, Wabitsch S, Haber PK, Krenzien F, **Kästner A**, Biebl M, Öllinger R, Pratschke J, Laparoscopic Liver Surgery - a Single Centre Series of 250 Consecutive Cases, Zentrallblatt für Chirurgie, 2018

Datensammlung, statistische Auswertung (10%)

Publikation 2: Wabitsch S, Haber PK, Ekwelle N, **Kästner A**, Krenzien F, Benzing C, Atanasov G, Bellingrath JS, Bauer G, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M, Minimally Invasive Liver Surgery in Elderly Patients-A Single-Center Experience, The Journal of surgical research, 2019

Datensammlung, statistische Auswertung (10%)

Publikation 3: Wabitsch S, **Kästner A**, Haber PK, Feldbrügge L, Winklmann T, Werner S, Pratschke J, Schmelzle M, Laparoscopic versus open hemihepatectomy-a cost analysis after propensity score matching, Langenbecks Archives of Surgery, 2019

Datensammlung, statistische Auswertung, Erstellung des Manuskriptes (30%)

Publikation 4: Wabitsch S, **Kästner A**, Haber PK, Benzing C, Krenzien F, Kamali C, Andreou A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M, Laparoskopische versus offene Leberresektion bei gutartigen Raumforderungen: Eine propensity score matched Analyse, 136. Kongress Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) und 21. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), 2019, Posterbegehung DGAV: Hepatobiliäre Chirurgie II, ID: 257

Datensammlung, statistische Auswertung, Erstellung aller Tabellen und Abbildungen (30%)

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

Publikation 5: Schmelzle M, Wabitsch S, Haber PK, Krenzien F, **Kästner A**, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Laparoskopische Leberchirurgie – Zentrumserfahrung aus 350 konsekutiven Fällen mit 98 Major-Leberresektionen, 136. Kongress Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) und 21. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), 2019, Posterbegehung DGAV: Hepatobiliäre Chirurgie I, ID: 198

Datensammlung, statistische Auswertung (10%)

Publikation 6: Wabitsch S, **Kästner A**, Haber P, Benzing C, Krenzien F, Schöning W, Öllinger R, Schmelzle M, Pratschke J, Techniques in minimally invasive liver surgery: multi-incision (MILS) versus hand-assisted (HALS) techniques – a case matched study, The 2nd World Congress of the International Laparoscopic Liver Society (ILLS), 2019, Tokyo, PO-014

Datensammlung, statistische Auswertung, Erstellung aller Tabellen und Abbildungen (30%)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift Anika Kästner

Publikationsliste

Publikation 1: Schmelzle M, Wabitsch S, Haber PK, Krenzien F, Kästner A, Biebl M, Öllinger R, Pratschke J, Laparoscopic Liver Surgery - a Single Centre Series of 250 Consecutive Cases, Zentrallblatt für Chirurgie, 2018

Publikation 2: Wabitsch S, Haber PK, Ekwelle N, Kästner A, Krenzien F, Benzing C, Atanasov G, Bellingrath JS, Bauer G, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M, Minimally Invasive Liver Surgery in Elderly Patients-A Single-Center Experience, The Journal of surgical research, 2019

Publikation 3: Wabitsch S, Kästner A, Haber PK, Feldbrügge L, Winklmann T, Werner S, Pratschke J, Schmelzle M, Laparoscopic versus open hemihepatectomy-a cost analysis after propensity score matching, Langenbecks Archives of Surgery, 2019

Publikation 4: Wabitsch S, Kästner A, Haber PK, Benzing C, Krenzien F, Kamali C, Andreou A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M, Laparoskopische versus offene Leberresektion bei gutenartigen Raumforderungen: Eine propensity score matched Analyse, 136. Kongress Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) und 21. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), 2019, Posterbegehung DGAV: Hepatobiliäre Chirurgie II, ID: 257

Publikation 5: Schmelzle M, Wabitsch S, Haber PK, Krenzien F, Kästner A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Laparoskopische Leberchirurgie – Zentrumserfahrung aus 350 konsekutiven Fällen mit 98 Major-Leberresektionen, 136. Kongress Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) und 21. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), 2019, Posterbegehung DGAV: Hepatobiliäre Chirurgie I, ID: 198

Publikation 6: Wabitsch S, Kästner A, Haber P, Benzing C, Krenzien F, Schöning W, Öllinger R, Schmelzle M, Pratschke J, Techniques in minimally invasive liver surgery: multi-incision (MILS) versus hand-assisted (HALS) techniques – a case matched study, The 2nd World Congress of the International Laparoscopic Liver Society (ILLS), 2019, Tokyo, Posterpräsentation, PO-014

Anika Kästner: Die minimalinvasive Chirurgie der Leber bei benignen Lebertumoren und -läsionen

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Johann Pratschke für die Überlassung dieses Forschungsthemas.

Ferner gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Moritz Schmelzle für die Übertragung des Forschungsthemas, die herausragende Betreuung und das stete Vertrauen.

Des Weiteren möchte ich mich herzlichst bei Herrn Simon Wabitsch für die grenzenlose Unterstützung und zahlreichen wertvollen Ratschläge bedanken. Ohne seine unermüdliche Geduld und enormen Antrieb wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Vielen Dank an Herrn Dr. med. Philipp Haber, Frau Dr. med. Safak Gül-Klein, Herrn Dr. med. Alexander Arnold, Herrn Dr. med. Timo Auer, Frau Nora Schiller und allen weiteren Menschen, welche mich in meinem Vorhaben unentwegt unterstützt und beraten haben.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester, für die allzeitige Unterstützung danken.