

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

DISSERTATION

Ergebnisse der operativen Therapie benigner Lebertumoren  
unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabine Engel

aus Hennigsdorf

Datum der Promotion: 22.06.2014

In tiefer Liebe und Dankbarkeit  
meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b><u>1. Einleitung</u></b> .....                       | <b>1</b>  |
| 1.1 Einführung .....                                    | 1         |
| 1.2 Lebensqualität .....                                | 3         |
| 1.3 Zielstellung der Arbeit.....                        | 6         |
| <b><u>2. Grundlagen - benigne Lebertumore</u></b> ..... | <b>7</b>  |
| 2.1 Solide benigne Lebertumore .....                    | 7         |
| 2.1.1 Das Hämangiom.....                                | 7         |
| 2.1.2 FNH-Fokal noduläre Hyperplasie .....              | 9         |
| 2.1.3 Das hepatozelluläre Adenom.....                   | 10        |
| 2.2 Zystische Leberläsionen.....                        | 14        |
| 2.2.1 Einfache nicht parasitäre Leberzysten.....        | 14        |
| 2.2.2 Das biliäre Zystadenom .....                      | 16        |
| 2.2.3 Caroli-Krankheit, Caroli-Syndrom .....            | 16        |
| 2.2.4 Echinokokkose .....                               | 18        |
| <b><u>3. Methoden</u></b> .....                         | <b>22</b> |
| 3.1 Patientenkollektiv .....                            | 22        |
| 3.1.1 Einschlusskriterien.....                          | 22        |
| 3.1.2 Ausschlusskriterien.....                          | 22        |
| 3.2 Datenquellen .....                                  | 22        |
| 3.3 Datenerhebung .....                                 | 23        |
| 3.4 Behandlungsmethode .....                            | 24        |
| 3.5 Votum Ethikkommission.....                          | 24        |
| 3.6 Erhebung der Lebensqualität .....                   | 25        |
| 3.6.1. Auswertung des Fragebogens.....                  | 26        |
| 3.7. Statistik.....                                     | 28        |
| <b><u>4. Ergebnisse</u></b> .....                       | <b>29</b> |

|   |                  |
|---|------------------|
| <b>4.1 Gesamtes Patientenkollektiv .....</b>  | <b>29</b>        |
| 4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung .....   | 29               |
| 4.1.2 Diagnose und Indikation .....   | 30               |
| 4.1.3 Tumorlokalisation .....   | 33               |
| 4.1.4 Anzahl der Tumorknoten .....  | 34               |
| 4.1.5 Tumorgröße .....  | 34               |
| 4.1.6 Präoperative Laborparameter .....   | 35               |
| 4.1.7 Operationsverfahren/ techniken .....  | 37               |
| 4.1.8 Operationsdauer .....   | 39               |
| 4.1.9 Hospitalisationsdauer .....   | 40               |
| 4.1.10 Postoperative Komplikationen und Mortalität .....  | 40               |
| 4.1.11 Nachbeobachtungszeitraum .....   | 43               |
| <b>4.2 Lebensqualitätsgruppe .....</b>  | <b>44</b>        |
| 4.2.1 Rücklaufquote .....   | 44               |
| 4.2.2 Vergleichende Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs mit der QOL-Gruppe .....                 | 45               |
| <b>4.3 Lebensqualitätsbewertung .....</b>   | <b>47</b>        |
| 4.3.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der EORTC-Auswertung vor und nach chirurgischer Intervention ..... | 47               |
| 4.3.2 Allgemeine Lebensqualität und Funktionsskalen .....   | 48               |
| Gesamte Studienpopulation .....   | 48               |
| Einzelne Tumorentitäten .....   | 49               |
| 4.3.3 Symptomskalen und Einzelitems .....   | 51               |
| Gesamte Studienpopulation .....   | 51               |
| Einzelne Tumorentitäten .....   | 52               |
| 4.3.4 Auswertung der abschließenden Frage nach erneuter operativer Therapiewahl ..                        | 55               |
| <br>  |                  |
| <b><u>5. Diskussion .....</u></b>   | <b><u>56</u></b> |
| <br>  |                  |
| <b>5.1 Stichprobencharakteristika .....</b>   | <b>57</b>        |
| <b>5.2 Lebensqualitätsevaluation .....</b>  | <b>61</b>        |
| <b>5.3 Schlußfolgerung .....</b>  | <b>64</b>        |
| <b>5.4 Kritische Betrachtung der Methode .....</b>  | <b>65</b>        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>6. Zusammenfassung</b> .....                                  | <b>67</b> |
| <b>7. Anhang</b> .....   | <b>69</b> |
| 7.1 Abbildungsverzeichnis .....                                  | 69        |
| 7.2 Tabellenverzeichnis.....                                     | 69        |
| 7.3 Literaturverzeichnis.....                                    | 71        |
| 7.4 Fragebogen zur Lebensqualität .....                          | 79        |
| <b>8. Eidesstattliche Erklärung</b> .....                        | <b>83</b> |
| <b>9. Lebenslauf</b> .....                                       | <b>84</b> |
| <b>10. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen</b> ..... | <b>85</b> |
| <b>11. Danksagung</b> .....                                      | <b>86</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                |  |
|----------------|--|
| ALAT           | Alanin-Aminotransferase  |
| AP             | Alkalische Phosphatase   |
| ASAT           | Aspartat-Aminotransferase  |
| bzw.           | beziehungsweise  |
| CRP            | C-reaktives Protein  |
| CT             | Computertomographie  |
| d.h.           | das heißt  |
| ELISA          | Enzyme Linked Immunosorbent Assay  |
| EORTC          | European Organisation for Research and Treatment of Cancer   |
| EORTC QLQ-C-30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer:<br>Quality of Life Questionnaire Core-30 |
| ERC            | endoskopisch retrograde Cholangiographie   |
| etc.           | et cetera  |
| FACT           | Functional Assessment of Cancer Treatment Questionnaire  |
| FFP            | Fresh Frozen Plasma  |
| FNH            | Fokal noduläre Hyperplasie   |
| ggf.           | gegebenfalls   |
| HCC            | Hepatozelluläres Karzinom  |
| HNF 1A-Gen     | hepatocyte nuclear factor 1A-Gen   |
| HZA            | hepatozelluläre Adenomatose  |
| i.d.R.         | in der Regel   |
| ITS            | Intensivstation  |
| KMUS           | kontrastmittelverstärkter Ultraschall  |
| KO             | Komplikationen   |
| LL             | Leberlappen  |
| LZA            | Leberzelladenom  |
| m              | männlich   |
| M              | Mittelwert   |
| MRCP           | Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatikographie   |
| MRT            | Magnetresonanztomographie  |
| n              | Stichprobenumfang  |
| NaCl           | Natriumchlorid   |

|       |  |
|-------|--|
| OP    | Operation                                  |
| PSC   | primär sklerosierende Cholangitis          |
| PTC   | perkutane transhepatische Cholangiographie |
| QOL   | Quality of Life                            |
| SAA   | Serum Amyloid A                            |
| SD    | Standardabweichung                         |
| TVBT  | tiefe Beinvenenthrombose                   |
| u. a. | unter anderem                              |
| u.U.  | unter Umständen                            |
| US    | Ultraschall                                |
| v.a.  | vor allem                                  |
| vs.   | versus                                     |
| w     | weiblich                                   |
| WHO   | World Health Organisation                  |
| z.B.  | zum Beispiel                               |

## **Abstract:**

Einleitung: Da die Leberresektion heutzutage eine akzeptierte routinemäßig durchgeführte Behandlungsmethode nicht nur für maligne Leberveränderungen sondern auch zunehmend für benigne Lebererkrankungen darstellt, reicht es nicht mehr aus, den Behandlungserfolg dieser Patienten allein anhand der klassischen Variablen wie Überlebens-, Morbiditäts- und Rezidivraten zu beurteilen.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, die Effektivität und Sicherheit der Leberresektion als eine Therapieoption für Patienten mit benignen Lebertumoren zu überprüfen und den Einfluss der chirurgischen Intervention auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu evaluieren.

Methoden: Grundlage dieser Arbeit war die retrospektive Erfassung der prä-, intra- und postoperativen Daten von allen Patienten, die zwischen April 2002 und Mai 2008 aufgrund eines benignen Lebertumors in unserem Zentrum operativ behandelt wurden. Zur Erfassung der Lebensqualität und dessen Entwicklung wurde der EORTC-QLQ C30 (version3.0) Fragebogen an alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten postalisch versendet.

Ergebnisse: Von den insgesamt 146 angeschriebenen Patienten beteiligten sich 81 Patienten an der Lebensqualitätsevaluation (55,5%). Das gesamte Patientenkollektiv setzte sich aus 109 Frauen (74,7%) und 37 Männer (25,3%) zusammen. Das Alter lag im Median bei 44 Jahren (13 bis 74 Jahre). An Diagnosen waren die FNH (n=45), das Hämangiom (n=28), Echinokokkuszysten (n=21), Leberzysten (n=15), die Caroli-Krankheit (n=13) und das Adenom (n=9) vertreten. Unter andere Tumore (n=15) wurden das biliäre Zystadenom, der Leberabszess und das Angiomyolipom zusammengefasst. Bei 68 Patienten (46,6%) konnte eine leberparenchymsparende Resektion angewendet werden, während bei 78 Patienten eine ausgedehnte Leberresektion erforderlich wurde. Die Morbiditätsrate betrug insgesamt 17,1%, wobei die Rate an schwerwiegenden Komplikationen (Clavien-Score  $\geq$  Grad III) 7,5% betrug; die postoperative Mortalität lag bei 0%. Die Auswertung der Lebensqualitätsbögen ergab, dass sich für die gesamte Studienpopulation allein für den „globalen Gesundheitszustand“ eine höchst signifikante Verbesserung nach Resektion der gutartigen Leberläsion einstellte. Neben einer signifikanten Reduktion der 5 von



insgesamt 9 analysierten Symptome konnte auch ein signifikanter Einfluss der Leberresektion auf das „emotionale“ und „soziale Befinden“ dieser Patienten nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Leberresektion benigner Lebertumore an erfahrenen hepatobiliären Operationszentren heutzutage mit hoher Sicherheit und Effektivität durchgeführt werden kann. Zudem konnte gezeigt werden, dass die operative Entfernung benigner Leberläsionen für ein ausgewähltes Patientengut zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität führt. Die von den Patienten subjektiv wahrgenommenen positiven Effekte der Leberresektion auf das alltägliche Leben und die in vielen Bereichen zurückgewonnene Lebensqualität dokumentieren somit unbeeindruckt der klassischen Variablen die Wirksamkeit und Nachhaltigkeit der chirurgischen Intervention, aber auch die Zufriedenheit der Patienten mit der gewählten Behandlungsmethode.

## **Abstract**

**Background:** Since liver resection is nowadays an accepted routinely performed treatment not only for malignant liver lesions but also increasingly for benign liver tumors, it is no longer sufficient to assess successful treatment of these patients only on the basis of classical variables such as overall survival, morbidity or recurrence rate. Therefore the aim of this study was to assess the effectiveness and safety of liver resection as a treatment option for patients with a benign liver tumor and to evaluate the impact of surgical intervention on health-related quality of life.

**Methods:** All patients who underwent surgery for benign liver lesions between April 2002 and May 2008 at our center were included in this study. Patients' records were reviewed for the detection of pre-, intra- and postoperative data retrospectively. To evaluate the patients' quality of life before surgery and at present time the EORTC-quality of life-questionnaire was sent to all patients enrolled in this study.

**Results:** Out of the total 146 patients who underwent surgery for benign liver tumors 81 patients (55.5%) took part in the QoL evaluation. The entire patient cohort consisted of 109 women (74.7%) and 37 male patients (25.3%). The median age was 44 years (range 13-74 years). The study group consisted of 45 FNH, 28 hemangiomas, 21 echinococcus cysts, 15 liver cysts, 13 cases of caroli's disease and 9 patients with liver adenoma. Among other tumors (n=15) the biliary cystadenoma, the liver abscess and angiomyolipoma were summarized. In 68 patients a liver parenchyma-saving resection could be performed while an extended liver resection was required in 78 patients. The overall morbidity rate was 17.1% while the incidence of more serious complications was 7.5%, with an overall mortality rate of 0%. The evaluation of the EORTC-questionnaire detected a highly significant improvement of the global health status after resection of benign liver lesion. In addition to a significant reduction in 5 out of 9 analyzed symptoms, these patient also profit significantly from surgery in "emotional" and "social functioning".

**Conclusion:** Liver resection of benign liver tumors can be performed safely in specialized centers. In addition, this study could reveal that the surgical resection of benign liver lesions for selected patients leads to a statistically significant improvement

in overall quality of life. So this study underlines the high value of liver resection of benign liver tumors not only with regard to classical variables such as effectiveness and safety but also to patients' subjective quality of life.

# **1. Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Die kontinuierliche Weiterentwicklung der bildgebenden diagnostischen Verfahren in den letzten Jahren, und deren zunehmender Einsatz durch die ubiquitäre Verfügbarkeit, hat dazu geführt, dass die Diagnose „benigner Lebertumor“ immer häufiger gestellt wird (1, 2, 3). Die gutartigen Leberläsionen können bildmorphologisch eingeteilt werden in einzeln oder multipel auftretende sowie solide und zystische Raumforderungen (4). Zu den soliden Lebertumoren zählen u.a. kavernöse Hämangiome, fokale noduläre Hyperplasien (FNH) und Leberzelladenome. Solitäre Leberzysten, das biliäre Zystadenom, die Caroli-Krankheit bzw. das Caroli-Syndrom oder die Echinokokkose werden den zystischen Leberläsionen zugeordnet (4). Die Symptomatik der klinisch auffälligen Patienten kann individuell sehr unterschiedlich und unspezifischen Charakters sein (3). Die häufigsten angegebenen Beschwerden sind unspezifische Oberbauchschmerzen, Druckgefühl, Übelkeit, Völlegefühl, Abgeschlagenheit etc. (3). Dabei ist wichtig zu differenzieren, inwieweit die klinische Symptomatik ursächlich dem Tumor zuzuordnen ist, oder ob eine andere mögliche Beschwerdeursache diagnostisch in Betracht gezogen werden muss (3). Die Mehrzahl dieser Leberläsionen sind jedoch sogenannte Inzidentalome, d.h. sie verursachen keine Symptome, werden zufällig bei Routineuntersuchungen entdeckt und sind oftmals mit keiner „präexistenten Lebererkrankung“ assoziiert (1, 5). Inzidentalome erfordern die eindeutige diagnostische Abklärung der Lebertumorentität (3). Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung radiologischer Diagnoseverfahren kann heutzutage eine Sensitivität in der Diagnose fokaler Leberläsionen im CT von 72,2%, im MRT von 81,8% und im kontrastmittelverstärkten Ultraschall (KMUS) sogar von bis zu 95,5% erreicht werden (6). Auch Seitz et al. arbeiteten den zunehmenden diagnostischen Stellenwert von KMUS und MRT in der Entitätsdiagnostik fokaler Leberläsionen heraus (7). Trotz der Verbesserung der jeweiligen Spezifität und Sensitivität der radiologischen und nuklearmedizinischen Diagnostik bereitet die eindeutige Dignitätsklärung, d.h. die klare diagnostische Abgrenzung zwischen benignen und malignen Leberveränderungen immer noch Schwierigkeiten (3). Aber auch die Differenzierung zwischen den einzelnen gutartigen Lebertumoren wie z.B. der FNH und dem Leberzelladenom gestaltet sich

zeitweise problematisch und ist in einigen Fällen nicht 100% durch die nichtinvasiven Verfahren zu klären (8). Eine Kombination verschiedener bildgebender Verfahren oder die Durchführung einer Feinnadelpunktion können nicht immer letzte diagnostische Zweifel ausräumen (3). Zudem wird die Aussagekraft der Feinnadelbiopsie von einigen Autoren als sehr begrenzt eingeschätzt (2, 8), da Biopsien häufig zu falsch negativen Ergebnissen führen können, wenn die Leber Raumforderung selbst oder der Bereich der malignen Entartung verfehlt wird (2, 8). Charny et al. berichteten, dass von 30 durchgeführten Nadelbiopsien nur 11 Ergebnisse mit dem endgültigen histopathologischen Befund korrelierten. Die Mehrheit der Biopsien (19) waren uneindeutig oder sogar inkorrekt (2). Aufgrund der daraus resultierenden mangelnden Informationswerte / Bedeutsamkeit dieser Methode für die weitere therapeutische Entscheidungsfindung distanziert man sich zunehmend von dieser Praxis (2, 8). Außerdem besteht besonders bei hypervaskularisierten Tumoren ein beträchtliches Risiko einer Biopsie-induzierten Blutung und beim Vorliegen einer malignen Leberläsion die Gefahr der Tumorzellverschleppung in die Peritonealhöhle (1, 2, 8, 9). Letztendlich empfehlen verschiedene Studiengruppen bei nicht möglicher eindeutiger Dignitätsklärung die definitive Abklärung der histopathologischen Diagnose mittels Resektion (2, 3). Verschiedene Studiengruppen (z.B. Terkivatan, Kammula) haben versucht aufgrund ihrer klinischen Erfahrungen im Umgang mit den benignen Lebertumoren einen Algorithmus aufzustellen, der die diagnostische Herangehensweise erleichtern und Hilfestellung bei der Entscheidungsfindung geben soll (3, 10, 11).

Die Leberresektion ist heutzutage eine akzeptierte Behandlungsmethode nicht nur für maligne Leberveränderungen, sondern auch für benigne Lebererkrankungen (12, 13). Durch den stetigen Progress leberchirurgischer Operationstechniken (leberparenchymsparende Resektionen, laparoskopische Leberresektionen), eines verbesserten Narkoseregimes und durch fortschrittliche Intensivtherapie können in erfahrenen hepatobiliären Zentren chirurgische Interventionen bei gutartigen Leberläsionen mit hoher Effektivität und Sicherheit praktiziert werden (3, 11, 13, 14). Feng et al. berichteten bei 827 durchgeführten Leberresektionen aufgrund eines benignen Lebertumors von Morbiditäts- und Mortalitätsraten von 13,54% und 0,24% (15). Lordan et al. publizierte 2009 in seiner Studie eine Morbiditätsrate von 8,9% und eine Mortalitätsrate von 0% bei 79 durchgeführten Leberresektionen (12). In der Vergangenheit konnten viele Studien herausarbeiten, dass in 80 bis 93% der Fälle eine Beschwerdebeseitigung bei operativ behandelten symptomatischen Leberläsionen

erreicht werden kann (2, 10, 13). Zwei Arbeitsgruppen haben die Ergebnisse des Follow-ups der operativ behandelten Patientengruppe einer konservativen Kontrollgruppe gegenübergestellt und auch in der Kontrollgruppe einen Symptomrückgang beobachtet (2, 10). Diese Ergebnisse zeigen exemplarisch, dass die Indikation zur Leberresektion für eine symptomatische Leberläsion kritisch gestellt werden sollte. Dabei ist sorgfältig das Nutzen-Risiko-Verhältnis für jeden Patienten individuell zu evaluieren (13). Auf der Grundlage, dass es sich um eine gutartige Lebererkrankung handelt, sind klare Indikationsstellungen für eine chirurgische Intervention essentiell. Generell in der Literatur akzeptierte Operationsindikationen sind 1) schwere bzw. fortschreitende Symptomatik, 2) nicht eindeutige Diagnose bzw. bestehender Malignomverdacht, 3) Gefahr der Blutung oder Ruptur (13). Bei Präkanzerosen bzw. Tumore, die eine bewiesene Entartungstendenz besitzen, wie das Leberzelladenom und das biliäre Zystadenom, wird uneingeschränkt die Resektion empfohlen (2, 8, 14). Einige Zentren operieren das Leberzelladenom erst ab einer Größe über 5 cm, da dann die Gefahr der spontanen Ruptur und Blutung und das Risiko der malignen Entartung steigt (13). Neuere Studien wie die von Bioulac-Sage et al. differenzieren die Leberzelladenome anhand morphologischer und immunhistochemischer Marker in 4 Subtypen mit entsprechender Risikoeinteilung, wodurch ein differenziertes, individualisiertes therapeutisches Vorgehen zukünftig möglich ist (16, 17, 18). Bei parasitären Lebererkrankungen wie der Echinokokkose wird die chirurgische Entfernung der Hydatide als Therapie der Wahl angesehen (19, 20, 21, 22). Die Mehrheit der benignen Lebertumore, die sogenannten Inzidentalome erfordern selten eine aggressive chirurgische Therapie. Eine konservative Therapie mit engmaschigen klinischen und radiologischen Kontrolluntersuchungen bezüglich des Größenwachstums oder anderen möglichen pathologischen Veränderungen scheint bei asymptomatischen kleinen Leberläsionen als gerechtfertigt wie die Follow-Up-Studien von Terkivatan und Charny belegen konnten (2, 10).

## **1.2 Lebensqualität**

Gesundheit ist laut der WHO-Verfassung von 1948 definiert als „ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit oder Gebrechen“ [WHO]. Demgegenüber wird die Lebensqualität

als ein subjektives, multidimensionales, über die Zeit dynamisches Konzept gesehen, das eine große Anzahl von Aspekten umfasst, wie das physische, funktionelle, soziale und emotionale Wohlbefinden (23). Das heißt die Gesundheit stellt nur einen Gesichtspunkt der Lebensqualität dar (24, 25). Bei beiden Termini Lebensqualität und Gesundheit handelt es sich um theoretische Gebilde, die sich aus verschiedenen Einflussfaktoren ergründen und nicht unmittelbar beobachtet werden können (24, 25). Während der letzten beiden Jahrzehnte wuchs beständig das Interesse an der Lebensqualitätsforschung und hielt unter dem Begriff gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related QOL) Einzug in die heutige Medizin (24, 25). Hier wird zusätzlich der Sichtweise der Patienten und dessen Einschätzung des Gesundheitszustandes besondere Bedeutung beigemessen, d.h. wie erlebt der Patient eine bestimmte Erkrankung in Bezug auf seinen Gesundheitszustand, was für Einschränkungen im täglichen Leben erfährt der Patient aufgrund dieser Erkrankung und wie werden Wirkung und eventuelle Nebenwirkungen einer bestimmten Behandlungsmethode wahrgenommen (24, 25).

Eine Methode zur Beurteilung der Mittelwert-Unterschiede zwischen der Patientenpopulation und dem Referenzkollektiv ist die Einschätzung der klinischen Bedeutsamkeit nach Osoba et al.. In der 1998 publizierte Studie wurden Patienten mit einem Mamma- oder Bronchialkarzinom aufgefordert vor Beginn der Chemotherapie den QLQ-C30 Fragebogen auszufüllen. Dem folgten weitere 2 Erhebungszeitpunkte, wo die Patienten zusätzlich zum QLQ-C30 subjektive Signifikanz-Fragebögen ausfüllten, bei denen die Patienten jede wahrnehmbare Veränderung seit dem letzten Erhebungszeitpunkt auf einer 7-stufigen Skala dokumentieren konnten. Für jede Veränderung in den subjektiven Signifikanz-Fragebögen wurden die entsprechenden Unterschiede bei den Mittelwerten berechnet und die Effektstärke ermittelt. Die Effektstärke stieg konkordant mit zunehmenden Veränderungen in den Bewertungen der subjektiven Signifikanz-Fragebögen und den QLQ-C30 Scores. Das heißt im Allgemeinen, dass bei Patienten, die keine Veränderung in den subjektiven Signifikanz-Fragebögen angaben, sich die durchschnittlichen Veränderungen in den korrespondierenden QLQ-C30 Skalen nicht wesentlich von 0 unterschieden. Bei Patienten, die eine „kleine Veränderung“ sowohl zum Besseren als auch zum Schlechteren feststellten, korrelierte dies mit einer durchschnittlichen Abweichung von 5-10 Punkten in den entsprechenden QLQ-C30 Scores. Patienteneinschätzungen wie „moderate Veränderungen“ deckten sich mit einer Abweichung von 10 bis 20 Punkten

und von Patienten empfundenen „sehr großen Veränderungen“ kongruierten mit einer durchschnittlichen Abweichung von mehr als 20 Punkten in den QLQ-C30 Scores (26). Im Rahmen der heutzutage praktizierten ganzheitlichen Medizin wird das Verlangen nach einer differenzierten Beurteilung der Therapie bzw. des Therapieerfolges auch seitens der Patienten immer größer (24, 25). Die Beurteilung eines Behandlungserfolges wird nicht mehr nur an klassischen Variablen wie Überlebens-, Morbiditäts- und Rezidivraten gemessen, sondern auch anhand des physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens der Patienten (24, 25, 27). Dabei zielt die Messung der Lebensqualität nicht nur auf eine Evaluation der Behandlungsmethode, sondern dient auch neben epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Aspekten auch der Qualitätssicherung (25). Heutzutage gibt es eine Vielzahl von krankheitsübergreifenden als auch krankheitsspezifischen standardisierten Fragebögen zur Evaluation der Lebensqualität von Patienten (24, 25). Weit verbreitete Standardinstrumente in onkologischen Studien sind beispielsweise der EORTC-QLQ C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) und der FACT (Functional Assessment of Cancer Treatment Questionnaire) (24, 25, 28). Besondere Bedeutung in Europa v.a. für klinische Studien hat der EORTC-QLQ C30 gewonnen (27, 28). Der EORTC-QLQ C30 besteht aus einem Kernfragebogen mit 30 Fragen, der durch krankheitsspezifische Module ergänzt werden kann (27, 28). Auch in der Chirurgie erlangt die Evaluation der Lebensqualität einen zunehmend höheren Stellenwert und wird vermehrt in die Patientenbetreuung und Nachsorge integriert (29). Erfolgreiche QoL-Evaluationen sind bereits bei operativ behandelten Patienten mit Ösophagus-, Magen-, Pankreas-, Kolorektalen und Hepatozellulären Karzinom durchgeführt worden (27). Viele dieser Studien haben nicht nur zum Ziel deskriptive Daten zu liefern, sondern beabsichtigen vielmehr Ärzten und Chirurgen eine Hilfestellung in der Entscheidungsfindung der optimalen Therapie für ihren Patienten zu geben (27, 30).



### 1.3 Zielstellung der Arbeit

Durch die beträchtlichen Fortschritte in der Leberchirurgie in den letzten Jahrzehnten wurde die Leberresektionen eine sichere und effektive Therapieoption für primäre und sekundäre maligne Erkrankungen, aber auch für benigne Tumore der Leber mit akzeptablen Morbiditäts- und Mortalitätsraten in speziellen hepatobiliären Zentren (3, 23), so dass die Indikation zur chirurgischen Therapie auch für gutartige Lebertumore immer häufiger gestellt wird (3, 14). Grundlage dieser Arbeit war die retrospektive Erfassung der prä-, intra- und postoperativen Daten von allen Patienten, die zwischen April 2002 und Mai 2008 aufgrund eines benignen Lebertumors operativ in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Campus Virchow Klinikums, Charité Universitätsmedizin Berlin, behandelt worden sind. Im Rahmen dieser Studie sollte die Effektivität und Sicherheit der Leberresektion als Therapieoption für Patienten mit gutartigen Lebertumoren überprüft werden. Darüber hinaus sollte die operative Therapie in Bezug auf eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität evaluiert werden, da besonders bei benignen Tumoren die klassischen Variablen wie z.B. die Überlebenszeit nicht zur alleinigen Beurteilung des Behandlungserfolges herangezogen werden können. Anhand einer postalischen Befragung mit Hilfe des EORTC-QLQ C30 (version 3.0) wurde die Lebensqualität vor der chirurgischen Intervention und die derzeitige Lebensqualität erfasst werden, um die Notwendigkeit und Wirksamkeit der operativen Behandlung besser beurteilen zu können. Dabei sollte herausgearbeitet werden, ob ein „zufrieden stellendes Langzeitergebnis“ vorliegt, wie der „Beschwerdebeseitigung bei symptomatischen Tumoren“, das „Ausbleiben neuer operationsbedingter Probleme“ und im Besonderen die mögliche Verbesserung der Lebensqualität, um zukünftige Patienten besser behandeln bzw. beraten zu können, im Sinne einer noch differenzierteren, „adäquaten therapeutischen Entscheidungsfindung“ (3).

## **2. Grundlagen - benigne Lebertumore**

### **2.1 Solide benigne Lebertumore**

#### **2.1.1 Das Hämangiom**

Das kavernöse Hämangiom ist der häufigste benigne Lebertumor und der zweithäufigste Lebertumor überhaupt nach den Lebermetastasen (31, 33, 36, 37). Die Angaben zur Prävalenz variieren in der Literatur einerseits zwischen 0,4 und 7,3% (9, 31, 32, 33, 34, 35) und andererseits zwischen 5-20% (1, 4, 36, 37). Das Leberhämangiom ist ein Tumor mesenchymalen Ursprungs, der in einem Verhältnis von 5:1 (w : m) gehäuft bei Frauen in einem Alter zwischen 30 und 50 Jahren auftritt (1, 4, 37), obgleich auch andere Altersgruppen betroffen sein können. Die Ätiologie dieser Raumforderungen ist noch nicht hinreichend geklärt. Einige Arbeitsgruppen vermuten wie bei den Adenomen ein hormoninduziertes Wachstum (1, 4, 9, 32, 33). Dafür spricht ein gehäuftes Auftreten von Hämangiomen bei Mehrgebärenden und die Größenzunahme dieser Läsionen in der Schwangerschaft und unter Östrogen- und Progesterontherapie (1, 4, 9, 33, 37, 38). Andererseits können nicht in allen Hämangiomen Östrogenrezeptoren nachgewiesen werden (1). Außerdem kann auch ohne Östrogentherapie eine Größenzunahme des Tumors beobachtet werden, wie z.B. bei postmenopausalen Frauen oder auch bei Kindern (1). Andere Autoren gehen davon aus, dass es sich um kongenitale Gefäßanomalien oder um sogenannte Hamartome handelt (1, 9). Das kavernöse Hämangiom ist i.d.R. subkapsulär im rechten Leberlappen (LL) lokalisiert (4) und tritt in 80 %-90% der Fälle solitär auf (9, 37). Der Durchmesser variiert zwischen 1-20 cm, wobei die meisten Tumoren weniger als 5 cm messen (4). Nur 7% der Hämangiome sind sogenannte Riesenhämangiome (39), deren Durchmesser dann größer als 5 (39) bzw. 10 cm (37) beträgt. Makroskopisch handelt es sich um einen gut vom übrigen Leberparenchym abgrenzbaren, dunkelroten, blutreichen, komprimierbaren Tumor von schwammartiger Konsistenz (9, 5, 37). Histologisch imponiert diese Läsion aus von flachem Endothel ausgekleideten, miteinander kommunizierenden Gefäßräumen, die durch bindegewebiges Stroma voneinander getrennt sind (9, 39). In großen Tumoren können die Gefäßräume

thrombosiertes Blut enthalten (9, 39). Das Wachstum dieser Herde ist durch Vergrößerung der kavernösen Räume bedingt (4, 9, 37, 38, 39). Zudem können die Tumore variabel auch fibrosierte und zystisch degenerative Areale enthalten (4, 37, 39). Typischerweise sind kavernöse Hämangiome symptomlose Zufallsbefunde (37, 38). Beschwerden werden häufiger erst bei Läsionen über 5 cm beobachtet (4, 39). Chen et al. postulierten jedoch, dass das Vorhandensein von Symptomen weniger von der Größe des Tumors abhängt als von deren Lokalisation. Sie beobachteten, dass Läsionen in Segment 4 und 5 aufgrund ihrer Nähe zur Gallenblase und den Gallengängen häufiger zu Beschwerden führen (9). Diese können sich dann in rechten Oberbauchschmerzen, Übelkeit oder Appetitlosigkeit äußern (1, 4, 38). Komplikationen wie spontane oder traumatische Rupturen, intratumorale Blutungen sind in der Literatur nur selten dokumentiert (1, 4, 31). Das Risiko steigt aber mit zunehmender Größe und peripherer Lokalisation und unter einer Antikoagulations- und Fibrinolysetherapie (39). Eine maligne Entartungstendenz wurde beim Hämangiom noch nicht dokumentiert (9, 38). Die Mehrzahl der kavernösen Hämangiome kann anhand von charakteristischen Merkmalen mit Hilfe der Sonographie, Mehrphasen-CT und MRT diagnostiziert werden (1, 5). Sonographisch imponieren diese Tumoren als scharf abgrenzbare, echoreiche, homogene Raumforderung (4, 39). Die Sensitivität variiert zwischen 70 und 80% abhängig von der Größe der Hämangiome (4). Im CT stellen sie sich als hypodense, homogen, glatt begrenzte Läsionen dar. Das typische „Irisblendenphänomen“, das aufgrund der von peripher nach zentral fortschreitenden Kontrastierung entsteht, lässt sich nur bei 60% der Hämangiome im Kontrastmittel-verstärkten CT nachweisen (40). Die Sensitivität dieser Methode liegt bei schätzungsweise 90% (5). Das beste aber wohl auch teuerste Verfahren mit der auch Läsionen unter 2 cm detektiert werden können, ist das MRT mit einer Sensitivität und Spezifität zwischen 85 und 95% (4, 5). Nur bei atypischen Hämangiomen wie z.B. das Riesenhämangiom mit thrombotischen oder fibrotischen Arealen oder der fraglichen differentialdiagnostischen Abgrenzung zu hypervaskulären Metastasen, Angiosarkomen oder hepatozellulären Karzinomen kann eine Kombination von verschiedenen bildgebenden Verfahren notwendig werden (39). In Zweifelsfällen wird von einigen Autoren eine histologische Abklärung oder explorative Laparotomie zur endgültigen Diagnosesicherung favorisiert (4, 38, 39). Asymptomatische Patienten mit Läsionen unter 5 cm bedürfen keiner weiteren Therapie (4). Auch symptomlose Riesenhämangiome stellen keine absolute OP-Indikation dar. Sie sollten lediglich engmaschiger radiologisch kontrolliert werden (4, 31, 32, 36). Nur

das Auftreten von Komplikationen, die Persistenz therapierefraktärer Beschwerden des Patientin und Unsicherheiten in der eindeutigen Dignitätsbestimmung des Tumors rechtfertigen eine chirurgische Intervention (4, 35, 39), wobei alternativ zuerst die selektive arterielle Embolisation anzustreben ist (41). Dabei richtet sich die Art des chirurgischen Eingriffs nach der Größe und der Lokalisation des Tumors. Chirurgisch anwendbare Verfahren sind zum einen die Segmentektomie bei relativ kleinen segmentbezogenen Läsionen, zum anderen erlaubt die fibrosierte Kompressionzone der Tumore häufig seine E nukleation (9, 39). Größere oder multilokuläre Herde können ausgedehntere Resektionen, wie z.B. die Hemihepatektomie bis hin zu Lebertransplantation erfordern (4, 9).

### 2.1.2 FNH-Fokal noduläre Hyperplasie

Die FNH ist nach dem Hämangiom der zweithäufigste benigne Lebertumor mit einer Prävalenz von 2,5-8% (1). Diese Raumforderung wurde bei beiden Geschlechtern nachgewiesen, jedoch wird sie zu 80-95% bei Frauen im Alter zwischen 30 und 50 Jahren diagnostiziert (1, 9, 37). Obwohl die Pathogenese der FNH noch nicht hinreichend geklärt ist, wird als wesentlicher ätiologischer Faktor eine angeborene Gefäßanomalie angenommen (42, 43). Dieser Aspekt wird u.a. von der Studie Stocker et al. unterstützt, in der das Auftreten der FNH bei 21 Kindern beschrieben worden ist (44). Vaskuläre Veränderungen wie eine Intimahypertrophie oder Mediaverdickungen innerhalb der FNH-Septen wurden in 15 bzw. in 7 von 21 Fällen beobachtet (44). Auch wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Größenwachstum der FNH und der Einnahme oraler Kontrazeptiva diskutiert. Ein pathogonomischer Faktor wird den Östrogenen jedoch abgesprochen (1, 4, 37). In 80% der Fälle tritt die FNH solitär auf und hat in der Mehrzahl der Fälle einen kleineren Durchmesser als 5 cm, obgleich auch Durchmesser bis 15 cm beschrieben worden sind (4). Makroskopisch imponiert der hypervaskularisierte, meist subkapsulär gelegene Tumor als gut abgrenzbare, relativ feste, rötlich bis braun-gelbliche, nicht bekapselte Raumforderung (4). Er ähnelt einem zirkumskripten, nodulären, zirrhotischen Herd mit fibrösen Septen, die meist von einer zentralen, sternförmigen Narbe radiär nach peripher verlaufen (9, 45). Histologisch kann man in der FNH Hepatozyten, Kupffer-Sternzellen, hyperplastische Gallengänge sowie fibromuskulär hypertrophierte Blutgefäße und lymphoide Zellinfiltrate finden, aber keine

regelhaften Zentralvenen (39, 45). Ein typischer fibröser „Gefäßstern“, der im Farbduplex-Ultraschall als sogenanntes „Radspeichenmuster“ imponiert, ist oftmals nur in größeren Tumoren über 3 cm detektierbar (5, 46). In 12 -20% der Fälle kann die FNH auch multifokal in Erscheinung treten (9). Im Gegensatz zum Leberzelladenom (LZA) geht von der FNH, als einfacher makroregenerativer Knoten kein malignes Entartungspotential aus (1). Auch Komplikationen wie Nekrosen, Hämorrhagien sind wesentlich seltener als beim LZA beobachtet worden (1).

Aufgrund der weitestgehenden Beschwerdefreiheit der Patienten wird die FNH in der Mehrzahl der Fälle zufällig bei Routineuntersuchungen entdeckt (37). Weniger als 1/3 der Patienten suchen den Arzt aufgrund von Druckgefühl, Übelkeit und rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden auf (37). Wegweisend für die Diagnosestellung der FNH ist die Durchführung eines MRT, das eine Sensitivität und Spezifität von 70 und 98% erreicht (47). Auch der kontrastmittelverstärkte Ultraschall mit einer Sensitivität und Spezifität von 90,9 und 97,8%, der abhängig von der Größe der FNH eine radspeicherartige Gefäßarchitektur erkennen lassen kann, kann zur exakten Diagnosefindung beitragen (5, 9). Farbdopplersonographisch imponiert die FNH als hypervaskularisierte Raumforderung mit einem typischen arteriellen Flussmuster im Zentrum des Tumors (35). Da die Spezifität 94% und die Sensitivität 68% beträgt, empfehlen Nufer et al. die Methode nur komplementär zu nutzen (35). Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zum LZA kann u.a. die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie herangezogen werden (40). Da die FNH kein malignes Entartungspotential besitzt, Komplikationen wie Rupturen, Nekrosen oder Hämorrhagien nur sehr selten auftreten, favorisieren die meisten Arbeitsgruppen bei asymptomatischen Patienten ein abwartendes Verhalten mit regelmäßigen sonographischen Verlaufskontrollen (1, 4, 38). Orale Kontrazeptiva sollten mit Nachweis einer FNH abgesetzt bzw. vermieden werden (34, 39). Die Indikation zur chirurgischen Intervention ist bei nicht eindeutiger Dignitätsklärung, bei tumorassoziierten Beschwerden des Patienten sowie beim Auftreten von Komplikationen zu stellen (35, 39).

### 2.1.3 Das hepatozelluläre Adenom

Das Leberzelladenom (LZA) ist ein seltener Lebertumor epithelialer Herkunft, der mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 1-3 : 100000 auftritt (48). Er ist am häufigsten

bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter zwischen 15 und 45 Jahren in einem Verhältnis von w:m von 4:1 zu beobachten (4, 9, 34). Seit der Einführung der hormonellen Kontrazeptiva in den 60er Jahren stieg die Inzidenzrate des LZA an (4, 48). Viele Studien haben bereits einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Langzeitgebrauch von Östrogenpräparaten und der Entwicklung eines LZA herausgearbeitet (48). Dies spiegelt sich auch bei Frauen mit einem anamnestisch langjährigen Kontrazeptiva-Gebrauch in der signifikant erhöhten jährlichen Inzidenz von 3-4:100000 wider (48, 49). Weitere ätiologische Faktoren sind metabolische Erkrankungen wie die Glykogenspeicherkrankheit Typ I und III, Diabetes mellitus und der Gebrauch anaboler Steroide (1, 34, 37). Das LZA tritt in 75 % der Fälle solitär auf und ist zu 65-70% im rechten LL lokalisiert (4, 38).

Bei einem Vorhandensein von 10 oder mehr Adenomen spricht man von einer hepatozellulären Adenomatose (HZA) (1, 4). Sie tritt bei Frauen und Männern etwa gleich häufig auf (38) und kann mit dem Gebrauch von hormonellen Antikonzeptiva nicht in kausalen Zusammenhang gebracht werden. (1, 4, 37).

Makroskopisch handelt es sich beim LZA um einen runden, weichen, gelblichen zum übrigen Lebergewebe gut abgrenzbaren Tumor, der keine echte Kapsel besitzt. Durch die Kompression des umliegenden Gewebes kann sich jedoch eine sogenannte Pseudokapsel ausbilden. Der Durchmesser der Adenome schwankt zwischen 5-15 cm, in seltenen Fällen sind auch bis zu 30 cm beschrieben worden (4).

Die Adenome bestehen aus in Strängen oder in Platten angeordneten normalen Hepatozyten, die leicht vergrößert erscheinen können. Das Zytoplasma weist oftmals einen höheren Glykogen- und Fettgehalt auf, ist aber wie der Kern ohne Atypien. Das Tumorgewebe selbst wird durch zahlreiche dünnwandige Gefäße versorgt. Es fehlt eine klare Läppchenorganisation sowie funktionsfähige Gallenwege, Portalfelder und Zentralvenen. Auch Kupffer-Sternzellen sind nur verringert vorhanden oder fehlen ganz. Dahingegen kann man häufig degenerative Veränderungen wie sinusoidale Dilatationen, Peliosis, nekrotische Areale, Einblutungen und Vernarbungen beobachten (4, 5, 12, 37, 39, 42).

Die Adenome sind meistens Zufallsbefunde, weil sie i.d.R. keine bzw. nur in 25% der Fälle unspezifische chronische Abdominalbeschwerden verursachen (1, 35). Bei größeren Adenomen ab einem Durchmesser ab 5 cm sind vermehrt Komplikationen wie spontane Rupturen mit Einblutung in den Tumor oder intraabdomineller Blutung beobachtet worden, die dann mit akuten Leibschmerzen, Hypotonie, hämorrhagischer

Schock in Erscheinung treten. (1, 35). Das Risiko für spontane Blutungen ist erhöht bei bestehender Schwangerschaft, langjährigen Antikonzeptiva-Gebrauch, Läsionen über 5 cm, subkapsulärer Lokalisation und bei multiplen Adenomen (1). Das Risiko der malignen Entartung in ein HCC wird auf 10% geschätzt (1).

Aufgrund dieser möglichen Risiken muss das LZA schnell und korrekt diagnostiziert werden, so dass eine adäquate Behandlung eingeleitet werden kann (4). Obwohl Leberadenome mittels Ultraschall sehr gut detektiert werden können, sind die erfassbaren Parameter doch sehr unspezifisch, was eine Abgrenzung zur wichtigsten Differenzialdiagnose der FNH erschwert (4, 38, 39). Auch die Labordiagnostik ist hier nicht wegweisend, weil sich entweder keine Veränderungen in den Leberfunktionsproben finden lassen oder die Leberenzyme nur unspezifisch erhöht sind (38, 39). Deswegen wird generell empfohlen komplementär andere radiologische Verfahren, wie die farbkodierte Duplex-Sonographie, das Mehrphasen-CT und das MRT zu nutzen, um die diagnostische Aussagekraft zu erhöhen (3, 4, 10, 46). Ein weiteres etabliertes Verfahren zur Abgrenzung der LZA gegenüber der FNH ist die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie (40). Das LZA bleibt im Gegensatz zur FNH in der Sequenzszintigraphie stumm, da keine gallengängigen Tracer aufgrund fehlender funktionstüchtiger Gallengänge angereichert werden können (40). Schuessler et al. schränkte jedoch ein, dass diese nuklearmedizinischen Verfahren erst ab einer Größe von 3-4 cm eine zuverlässige Aussagekraft besitzen (40).

Die Behandlung dieser Läsionen wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Windt et al. empfehlen für asymptomatische Patienten mit Adenomen kleiner als 5 cm eine konservative Therapie mit regelmäßigen radiologischen Kontrolluntersuchungen (50). Die konservative Therapie stützt sich auf der Unterbrechung der Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen und der Steroidhormone bei Männern und die Vermeidung von Schwangerschaften bei nicht resezierten Adenomen (4, 50). Kommt es unter dieser Therapie zu einer Tumorprogression, oder bestehen geringe Zweifel an der eindeutigen Dignität des Tumors ist eine chirurgische Intervention indiziert (50). Eine alternative Behandlungsoption, neben der Enukleation und Resektion, stellt die transarterielle Embolisation dar, die z.B. bei instabilen Patienten Anwendung findet, um akute Blutungen zu kontrollieren oder große, primär inoperable Tumore letztendlich doch noch einer Resektion zugänglich zu machen (4, 51). In seltenen Fällen besonders bei diffus verteilten und multiplen Adenomen und der hepatozellulären Adenomatose ist als Ultima Ratio eine Lebertransplantation erforderlich (4). Deneve et al. postulierten in

ihrer Multicenter-Studie sogar, dass eine zunehmende Tumorgroße und vorausgegangene Hormoneinnahme mit einem erhöhten Risiko einer Ruptur assoziiert sind (51). Daher erachten sie bei allen Patienten mit einem bekannten Leberzelladenom, die einer weiteren Hormontherapie bedürfen, ebenso wie bei Patienten mit Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 4 cm die chirurgische Intervention für notwendig (51). Cho und Barthelmes führen als weiteres Argument die Unsicherheit in der differentialdiagnostischen Abwägung zu einem hochdifferenzierten HCC an (48, 52). Und nicht zuletzt verweisen sie auf die medizinischen Fortschritte in der Leberchirurgie (48, 52).

Neuere Studien wie die von Bioulac-Sage et al. differenzieren die Leberzelladenome anhand morphologischer und immunhistochemischer Marker in 4 Subtypen. Die Leberzelladenome, die der Gruppe 1 zugeordnet werden und insgesamt ca. 35-40% aller Adenome ausmachen, weisen eine Mutation im HNF1A-Gen (hepatocyte nuclear factor 1A) auf. Diese Adenome, des auch sogenannten klassischen Typs zeichnen sich durch eine erhöhte Verfettungstendenz und das Fehlen von inflammatorischen Infiltraten und Zellatypien aus. Demzufolge geht von diesem Subtyp kein signifikantes Entartungspotential aus, so dass hier eine zunächst abwartende und beobachtende Haltung empfohlen werden kann. Demgegenüber steht die Gruppe 2 der Adenome mit Mutation im  $\beta$ -catenin-Gen. Dieser Subtyp, der in 10-15% aller Fälle nachgewiesen werden konnte, besitzt ein hohes Transformationsrisiko und ist aufgrund der zellulären Atypien und Architekturstörungen schwierig vom gut differenzierten HCC zu unterscheiden, weshalb hier als Therapie der Wahl die Resektion angesehen wird. Die 3. Gruppe stellt mit ca. 50 % aller Fälle die inflammatorischen Adenome dar. Diese Tumore exprimieren inflammatorische akute Phase-Proteine wie SAA (serum Amyloid A) und CRP (c-reaktives Protein) und sind morphologisch durch die Anwesenheit von entzündlichen Infiltraten, sinusoidalen Dilatationen und zahlreichen dickwandigen Arterien gekennzeichnet. Dementsprechend ist das Blutungsrisiko in diesem Subtyp deutlich erhöht. Außerdem weisen schätzungsweise 10% der Adenome des inflammatorischen Subtyps zusätzlich eine Mutation im  $\beta$ -catenin-Gen auf, wodurch auch hier ein potentiell hohes Transformationsrisiko besteht. Beim 4. Subtyp handelt es sich um sogenannte unspezifische Adenome, die mit 5-10 % der Fälle die kleinste Subgruppe bilden und weder Mutationen im HNF1A oder  $\beta$ -catenin-Gen aufweisen, noch inflammatorische Proteine exprimieren. Anhand dieser morphologischen und immunhistochemischen Subtypenklassifizierung und deren entsprechende



Risikobewertungen ist zukünftig ein noch differenzierteres, individualisiertes therapeutisches Vorgehen möglich. Zur Evaluierung der klinischen Relevanz und inwieweit diese Subtypenklassifizierung Einzug in Diagnostik- und Therapiealgorithmen findet wird, werden weiterführende klinische Studien erst zeigen (16, 17, 18).

## **2.2 Zystische Leberläsionen**

Die zystischen Läsionen stellen eine heterogene Gruppe der Leberläsionen dar, zu denen u.a. die einfache nichtparasitäre Zyste, das biliäre Zystadenom, die polyzystische Lebererkrankung, die Caroli-Krankheit bzw. das Caroli-Syndrom und die parasitären im Speziellen die Echinokokkuszyste zählen (1, 5).

### 2.2.1 Einfache nicht parasitäre Leberzysten

Einfache Leberzysten gehören beim Erwachsenen ebenfalls zu den Inzidentalomen der Leber. Sie werden klassifiziert in kongenitale, die sich in der Embryogenese vom biliären Epithel aus versprengten Gallengangsgewebe ableiten (4, 5, 53) und in erworbene Zysten, die sich wiederum in neoplastische und traumatische Zysten einteilen lassen (53). Die Inzidenz dieser Leberläsionen variiert in der Literatur von 2,5-5% (4, 5, 53, 54), wobei ein Inzidenzanstieg in der 5. Lebensdekade besonders bei Frauen zu verzeichnen ist (4, 39, 54). Frauen sind im Verhältnis von 1,5:1 (m:w) häufiger betroffen als Männer (1, 5, 53). Zudem treten symptomatische Zysten in einem Verhältnis von 9:1 wesentlich häufiger bei Frauen auf (1, 39). Einfache Leberzysten treten normalerweise solitär auf, können aber auch multipel vorliegen und sind am häufigsten im rechten Leberlappen lokalisiert (1, 39). Beim Vorliegen von mehr als 10 Zysten muss an eine autosomal dominante polyzystische Lebererkrankung gedacht werden (5). In der Literatur sind Größen von 1 bis 30 cm beschrieben worden (1). Kleinere Zysten, die weniger als 3 cm messen, verlaufen meist asymptomatisch. Nur 15 – 24% der Zysten treten klinisch in Erscheinung (53, 54, 55, 56). Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Völlegefühl werden häufiger bei Patienten mit Leberzysten beobachtet, die größer sind als 5 cm (1, 4, 53). Komplikationen wie Einblutungen, Rupturen oder Infektion der Zysten sind in der Literatur nur selten

beschrieben worden (1, 39). Leberzysten können sehr gut mit Hilfe des US und des CT detektiert und beurteilt werden (1, 5, 37, 53). Im US stellen sie sich als echofreie, runde bis ovale, glattwandige, flüssigkeitsgefüllte Raumforderungen mit dorsaler Schallverstärkung dar (5, 37, 53). Durch das Fehlen von echogenen Septen, Wandverkalkungen und echogenen inneren Strukturen kann die einfache, solitäre Leberzyste gut zu Echinokokkuszysten (Tochterzysten, Wandverkalkungen), dem biliären Zystadenom (Größe, Septen) und dem Abszess abgegrenzt werden (1, 5, 54). Im CT erscheinen die Zysten als hypodense, gut abgrenzbare Raumforderung mit einer dünnen, ebenen Wand ohne Septierungen, die kein Kontrastmittel anreichern (37, 53, 54). Problematisch wird die diagnostische Abgrenzung bei infizierten oder hämorrhagischen Zysten, da diese Septen und ein verändertes Signalverhalten aufweisen können (5, 37). Kleine asymptomatische Leberzysten bedürfen keiner weiteren Therapie. Sie sollen lediglich mit Hilfe von radiologischen Kontrolluntersuchungen bezüglich des Größenwachstums beobachtet werden (1, 53, 54). Beim Auftreten von Symptomen, einer progredienten relevanten Größenzunahme oder bei Unsicherheiten der differentialdiagnostischen Abgrenzung zum Zystadenom oder Zystadenocarcinom sollte eine chirurgische Behandlung in Betracht gezogen werden (1, 4). Es gibt eine Reihe von verschiedenen Behandlungsansätzen für einfache Leberzysten, die in der Literatur diskutiert werden (4, 57). Die einfache US- oder CT-gestützte Aspiration mit oder ohne nachfolgende Injektion von sklerosierenden Lösungen wie Alkohol oder Doxycyclin ist mit einer meist nur vorübergehenden Symptomlinderung und hohen Rezidivraten bis zu 17% assoziiert (53) und wird deswegen nur noch in Zweifelsfällen diagnostisch genutzt (1, 53, 54, 57). Weitere Therapieoptionen sind die Anlage einer inneren Drainage der Zysten mittels Zyst-Jejunostomie, laparoskopische oder offene Zystenentdachungen und verschiedene Formen der Leberteileresektion (54, 57). Heutzutage hat sich die laparoskopische Zystenentdachung als eine effektive und sichere Behandlungsmethode mit einer geringen Komplikations- und Rezidivrate herausgestellt und sollte dabei die Therapie der Wahl sein (4, 1). Die Wahl zwischen der offenen und der laparoskopischen Zystenfenestration hängt oftmals von der Lokalisation der Zysten ab (4). Einige Autoren empfehlen die Leberteileresektion den Rezidivzysten oder Zysten mit nicht eindeutiger Dignität vorzubehalten (57, 58).

### 2.2.2 Das biliäre Zystadenom

Das biliäre Zystadenom ist ein seltener, normalerweise langsam wachsender, multilokulärer, zystischer Tumor (37). In der Mehrzahl der Fälle ist das biliäre Zystadenom intrahepatisch lokalisiert, aber auch extrahepatische Manifestationen sind beschrieben worden (5, 37, 57). In 90% der Fälle sind Frauen in einem Alter von 30 bis 50 Jahren betroffen (4, 5, 42, 59). Die Größenangaben variieren in der Literatur zwischen 1,5 bis 35 cm (5, 37). Diese Leberläsion kann mit zunehmenden Durchmesser Symptome wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Völlegefühl und im Falle einer Kompression des Gallengangsystems eine Cholestase hervorrufen (1, 5, 42, 53, 57). Sonographisch imponiert dieser Tumor als echoarme gut abgrenzbare Raumforderung mit unregelmäßiger innerer Begrenzung und echogenen inneren Septen (1, 5, 37, 58). Im CT erscheint das Zystadenom als hypodense Raumforderung geringer Dichte mit nodulären Arealen und Septen, die Kontrastmittel anreichern können (5, 37, 59). Bei unregelmäßigen Zystenwandverdickungen, multiplen papillären Projektionen und Septen muss differentialdiagnostisch das Zystadenokarzinom in Betracht gezogen werden (5, 57), da das biliäre Zystadenom ein 5-10% malignes Entartungspotential besitzt (5, 37, 59). Als Therapie der Wahl wird in der Literatur uneingeschränkt als erfolgversprechendste Methode die komplette chirurgische Entfernung, z.B. in Form einer Enukleation des Tumors oder mit einer Leberteileresektion empfohlen (1, 53). Andere Verfahren wie die Aspiration oder inkomplette Exzisionen/Resektionen sind mit hohen Rezidivraten (90-95%) belegt worden (1, 59) und daher nicht zu empfehlen.

### 2.2.3 Caroli-Krankheit, Caroli-Syndrom

Die Caroli-Krankheit ist eine seltene kongenitale Fehlbildung der Gallenwege, die durch multifokale segmentale Ektasien, sakkuläre Dilatationen der intrahepatischen Gallenwege charakterisiert ist (1, 60, 61, 62). Demgegenüber stellen viele Arbeitsgruppen das hereditäre Caroli-Syndrom. Diese autosomal rezessive Erkrankung ist neben den Duktektasien mit der kongenitalen hepatischen Fibrose assoziiert (1, 63). Bei beiden Typen wurde zusätzlich das Auftreten von renalen Entwicklungsstörungen wie die autosomal vererbte polyzystische Nierenerkrankung beobachtet (60, 63). Die embryonale Fehlentwicklung der Duktalplatte, die sogenannte

Duktalplattenmalformation im Bereich der größeren intrahepatischen Gallenwege scheint die wahrscheinliche Ursache der Caroli-Krankheit zu sein (62, 63). „Beim Caroli-Syndrom kommt es zusätzlich zu Störungen der späteren Entwicklung von interlobulären Gallenwegen und letztlich zu einer kongenitalen Leberfibrose in den peripheren Abschnitten des Gallenwegssystems“ (39). Die genaue Inzidenz dieser Erkrankungen ist nicht bekannt. Bis 2002 sind in der Literatur von 200 Fällen der Caroli-Krankheit berichtet worden (62). Beide Erkrankungen können jahrelang asymptomatisch verlaufen. Das Fortschreiten der Krankheiten und dessen klinische Manifestation kann individuell sehr variieren (60, 62). Die Caroli-Krankheit wird meist erst in der 2. Lebensdekade symptomatisch in Form von rezidivierenden Cholangitiden, die dann den klinischen Verlauf der Erkrankung mit Fieberschüben, Übelkeit, Oberbauchschmerzen und evt. auch Ikterus bestimmen (1, 60, 62, 64). Dabei ist der durch die ektatisch erweiterten intrahepatischen Gallenwege verlangsamte Gallefluss prädisponierend für die Bildung von Gallensteinen sowie für die Entstehung von Infektionen (60, 62, 64). Komplizierend kann es zu Leberabszessen, zu Sepsis, Pankreatitis, Gallenwegsrupturen und sekundären Amyloidosen kommen (60, 62). Das Caroli-Syndrom tritt aufgrund der Assoziation mit der kongenitalen Leberfibrose klinisch meist früher in Erscheinung (64). Neben den typischen Symptomen der Caroli-Krankheit leiden die Patienten auch unter den Komplikationen der portalen Hypertension (1, 64), wie der Hepatomegalie, Ösophagusvarizen, Aszites etc.. Zudem wird in der Literatur beschrieben, dass beide Erkrankungen zur Bildung eines Malignoms im biliären System prädisponieren (64). Aufgrund der toxischen Gallensäuren entstehen Epitheldysplasien, die bei ca. 7-14% der Patienten zum cholangiocellulären Carcinom entarten (60, 62, 64). Die Caroli-Krankheit und das Caroli-Syndrom können die gesamte Leber involvieren oder aber auch nur einen Leberlappen befallen, wobei dann häufiger der linke Leberlappen betroffen ist (62, 64). Beide Erkrankungen können mit den gängigen bildgebenden Verfahren wie Sonographie, CT und MRT diagnostiziert werden, wo sie als fokale oder diffuse zystische Formationen imponieren (61, 62). Die direkte Darstellung des Gallengangssystems mit Hilfe der endoskopisch retrograden Cholangiographie (ERC) oder der perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC) zeigen, dass die ektatischen Gallenwege abschnittsweise mit normalen Cholangien kommunizieren, ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber der polyzystischen Lebererkrankung (61, 62). Aber aufgrund des auch in der Literatur beschriebenen potentiellen Infektionsrisikos und der Gefahr der Provokation

einer Cholangitis rücken diese invasiven Verfahren als diagnostische Methode in den Hintergrund (61, 64). Alternativ zur ERC oder PTC kann auf die Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP) zurückgegriffen werden (1, 64). Ulrich et al. favorisieren dieses nichtinvasive Diagnostikum als Methode der Wahl aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität für zystische Leberläsionen ohne dabei den Patienten einer Strahlenbelastung oder einem erhöhten Risiko einer Cholangitis auszusetzen (61, 64). Neben der polyzystischen Lebererkrankung sind differentialdiagnostisch auch die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), die biliäre Papillomatose und die Choledochuszysten in Betracht zu ziehen (62, 63). Die konservative Therapie der beiden Erkrankungen richtet sich nach dem klinischen Erscheinungsbild und dient der Behandlung möglicher Komplikationen (61, 62, 64). Die rezidivierenden Cholangitiden erfordern eine intravenöse antibiotische Therapie (1, 62). Außerdem ist eine suffiziente Gallenwegsdrainage zu gewährleisten, um eine Cholangiosepsis zu vermeiden. Dabei können die befallenen Gallenwege endoskopisch oder chirurgisch drainiert, bei Bedarf Gallenwegsprothesen eingesetzt und Steine extrahiert werden (62, 64). Medikamentös kann die Urodesoxycholsäure den Gallefluss verstärken und partiell auch zur Gallensteinlyse führen (39). Auch die Chenodesoxycholsäure kann zur Reduktion intrahepatischer Gangsteine führen (39). Einschränkend bleibt zu erwähnen, dass der therapeutische Nutzen der symptomatischen Behandlungsmaßnahmen nur von kurzer Dauer ist, da diese Therapieoptionen bei Fortschreiten der Erkrankung insuffizient werden (62, 64). Bei erfolgloser oder unzureichender konservativer Therapie sollte bei entsprechenden Voraussetzungen frühzeitig eine chirurgische Intervention erfolgen. Speziell ein unilateraler oder segmentaler Befall kann sehr gut durch eine Leberresektion behandelt werden (60, 61, 64, 65, 66). Bei einem diffusen Befall der Leber können chirurgische Bypass-Operationen wie die Choledochojejunostomie oder Y-Roux Hepaticojejunostomie den Gallefluss verbessern (62). Weitere Therapieoptionen bei diffuser Manifestation sind die erweiterte Leberresektion und als Ultima Ratio unter kurativer Intention die Lebertransplantation (1, 60, 61, 64).

#### 2.2.4 Echinokokkose

Die Echinokokkose zählt zu den Hydatiden verursachten Erkrankungen, von denen besonders der Hundebandwurm Echinokokkus granulosus (zystische Echinokokkose)

und der Fuchsbandwurm *Echinokokkus multilocularis* (alveoläre Echinokokkose) humanpathogen sind (22, 67). Bei beiden Erkrankungen ist der Mensch Fehlwirt (67, 68). Die Infektion erfolgt durch die orale Aufnahme von Parasiteneiern durch kontaminierte Nahrungsmittel, Trinkwasser oder bei direktem Kontakt mit infizierten Tieren (67). Hauptendemiegebiete für die zystische Echinokokkose sind v.a. Mittelmeerländer, Regionen in Nord- und Zentralafrika, Asien und Südamerika, wohingegen die alveoläre Echinokokkose vorwiegend in der nördlichen Hemisphäre verbreitet ist (67). In Europa sind dabei besonders zentrale und östliche Bereiche Frankreichs, Kantone im Norden der Schweiz, Österreich, Belgien und Lichtenstein betroffen (67). Mikroskopisch sind Echinokokkuszysten aus einer Perizyste und einer Endozyste aufgebaut. Die außen liegende Perizyste entsteht durch Druckatrophie des umgebenden Lebergewebes und entspricht einer wirtseigenen Bindegewebsschicht (4, 22, 67, 68). Die Endozyste wiederum besteht aus einer inneren Keimzellschicht mit Epithelzellen, der sogenannten Germinalmembran und einer äußeren multilaminarierten Membran. Von der Germinalmembran werden die Brutkapseln mit den Protoskolyzen (Kopfanlagen) gebildet, die sich durch zystische Umwandlung in innere, aber auch äußere Tochterzysten entwickeln können (19, 20, 22, 67, 68, 69). „Tochterzysten entstehen in ca. 65% aller Zysten, von denen 20% nach außen gerichtet sind“ (67). Die Besonderheit beim *Echinokokkus alveolaris* ist das infiltrative, destruierende und organüberschreitende Wachstum (67, 68). Die parasitären Zysten sind in 60-70% der Fälle beim *Echinokokkus cysticus* und in 90-98% der Fälle beim *Echinokokkus alveolaris* in der Leber lokalisiert, obgleich auch andere Organe wie Lunge, Niere, Milz und Gehirn betroffen sein können (68, 69). Beim *Echinokokkus cysticus* ist dabei zu 80-85% der rechte Leberlappen befallen (67). Der Durchmesser der Zysten beim *Echinokokkus granulosus* variiert zwischen 1 und 15 cm, wobei bei 2/3 der Patienten durchschnittlich eine jährliche Größenzunahme von bis zu 10 mm beobachtet wird (69). Die Echinokokkose verläuft meist jahrelang asymptomatisch (22, 67, 68). Häufig treten sie klinisch erst aufgrund von Komplikationen in Erscheinung, wobei die Symptome von der Lokalisation, Größe, Infiltration in Nachbarorgane und Aktivität der Infektion abhängen (22, 67, 68). Die häufigsten Beschwerden sind bei 36% der Patienten Oberbauchschmerzen, bei 27% Ikterus und bei 26% andere Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Fieberschübe und Abgeschlagenheit (22, 67, 68, 69). Häufig kann ein Missverhältnis zwischen dem relativ guten klinischen Erscheinungsbild des Patienten und dem ausgeprägten Befund der Hepatomegalie und

„anderen schweren organischen Zerstörungen“ bestehen (22, 67, 68). Eine gefürchtete Komplikation ist eine spontane oder traumatische Zystenruptur in das Gallengangsystem, die Bronchien oder die Peritonealhöhle, die in 10% der Fälle zum anaphylaktischen Schock führt und die Gefahr einer sekundären Peritonealhydatidose oder Sekundärinfektion nach sich zieht (22, 67, 68). Diagnostisch wegweisend für die Früherfassung einer Echinokokkose sind spezifische Antikörper-Nachweise mit Hydatidenflüssigkeit als Antigen, wie z.B. der indirekte Hämagglutinationstest, der Latexagglutinationstest und der ELISA (69, 70). Die Sensitivität dieser Testverfahren liegt zwischen 85 und 98% für Leberzysten, wobei die Spezifität sehr begrenzt ist aufgrund von Kreuzreaktionen mit anderen Wurminfektionen (70). Biava et al. messen dem indirekten Immunfluoreszenztest mit der höchsten Sensitivität im Falle einer hepatischen Hydatide besondere Bedeutung zu (22, 71). Um die diagnostische Aussagekraft zu erhöhen, kann die Kombination mehrerer serologischer Methoden notwendig sein (67, 70, 71). Mit Hilfe des hochsensitiven Em2-ELISA kann in 95% der Fälle der Echinokokkus multilocularis vom Echinokokkus granulosus differenziert werden (67, 69). Zudem sind die serologischen Tests notwendig, um den Erfolg einer Operation oder medikamentösen Therapie beurteilen zu können (71). Als Diagnostikum der Wahl in der Bildgebung hat sich vor dem CT und MRT die Sonographie durchgesetzt, mit der in der Regel sehr gut die Zystenmorphologie, das Zystenstadium und die -aktivität, aber auch die Lokalisation und Ausdehnung des Hydatidenbefalls beurteilt werden kann (69, 72).

Im Ultraschall stellt sich die zystische Echinokokkose als scharf begrenzte echoarme bis echofreie Läsion, bzw. im Fall der alveolären Echinokokkose als unscharf begrenzte Raumforderung mit grobscholligen Verkalkungen heterogener Echogenität dar (5, 67). In 35% der Fälle sind Verkalkungen in der Zystenwand und in 75% der Fälle endozystische Tochtermembranen darstellbar (5, 67). Im CT imponieren Echinokokkuszysten als hypodense Raumforderungen (5, 22). Zusammen mit dem Ultraschall sind auch differentialdiagnostische Abgrenzungen zu hämorrhagischen oder infizierten Zysten, zum pyogenen Leberabszess und biliären Zystadenom oder anderen malignen Geschehen möglich (5, 22).

Unter kurativer Sicht ist die Therapie der Wahl die chirurgische Entfernung der Hydatide. Bei der Wahl des operativen Verfahrens sollten folgende drei Kriterien erfüllt werden: „1.) vollständige Entfernung des Parasiten, 2.) Vermeidung einer intraoperativen Verschleppung infektiösen Materials und 3.) möglichst geringe

Zerstörung/Entfernung gesundes Gewebes“ (19, 20). Bei den chirurgischen Interventionen werden operativ-konservative Verfahren, wie eine einfache externe Drainage, die Marsupialisation, die Zystenentdachung und die partielle oder totale Zystektomie mit oder ohne Omentoplastik, von den radikal-resezierenden OP-Techniken, wie z.B. die Pericystektomie, Leberresektion und ggf. die Lebertransplantation unterschieden (21, 73). Viele Autoren empfehlen eine systemische Vor- und ggf. Nachbehandlung mit einem Antihelminthikum (Benzimidazol) wie z.B. Albendazol oder Mebendazol und den intraoperativen Einsatz von skolizidalen Lösungen, wie z.B. hypertone NaCl-Lösungen, Formalin, Silbernitrat oder PVD-Jod, um die Effektivität der Therapie zu steigern und die Rezidivrate im Sinne einer sekundären Echinokokkose zu reduzieren (19, 73). Einige Studien konnten zeigen, dass die radikalen OP-Verfahren mit einer geringeren Mortalität und Morbidität und geringeren Rezidivraten assoziiert waren als die konservativen Verfahren (21, 73). Bei Inoperabilität kann ein alleiniger medikamentöser Therapieversuch mit Albendazol oder Mebendazol unternommen werden (73). Durch den Einsatz der Benzimidazole-derivate kann die Prognose der alveolären Echinokokkose verbessert werden (67). Diese Medikamente müssen aber aufgrund ihrer nur parasitostatischen Wirkung jahrelang, u.U. lebenslang eingenommen werden (67).



## **3. Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von 146 Patienten, die zwischen April 2002 und Mai 2008 aufgrund eines benignen Lebertumors operativ in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Campus Virchow Klinikums, Charité Universitätsmedizin Berlin, behandelt worden sind.

#### **3.1.1 Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich im oben genannten Zeitraum aufgrund eines gutartigen Lebertumors jeglicher Art der Leberteileresektion unterzogen haben, unabhängig vom Alter und Geschlecht.

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die nur mit einer solitären Leberzystenentdichtung behandelt worden sind, ohne dass eine eigentliche Leberteileresektion erfolgte. Ebenso fanden Probeexzisionen zur Histologiegewinnung, und Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine maligne Erkrankung entwickelten keine Berücksichtigung in der Arbeit.

### **3.2 Datenquellen**

Zur Erfassung des entsprechenden Patientenkollektivs wurden die Operationslisten mit Fokus auf die Operationsdiagnose und Operationsart des hiesigen Hauses gesichtet. Anschließend wurden die entsprechenden Patientenakten im Krankenblattarchiv angefordert, aus denen Informationen aus Aufnahmebögen, Operations- und Histologieberichten, Laborbefunden und stationären Verlaufsbögen entnommen und in eine Datenbank eingegeben wurden. Zur Komplettierung eventuell fehlender

Informationen in den Krankenakten wurde das klinikinterne medizinische Dokumentationsprogramm (MedVision) herangezogen.

### **3.3 Datenerhebung**

Die gesammelten Informationen aus den Patientenakten und MedVision wurden in eine klinikinterne Microsoft® Access®-Tumor-Datenbank eingegeben.

Dabei wurden folgende Daten erhoben:

#### Stammdaten

- Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Adresse
- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation
- Aufnahmeummer, Aufnahmedatum, Entlassungsdatum
- zuweisender Arzt, Hausarzt
- Sterbedatum, Todesursache
- Diagnose

#### Prätherapeutischer Befund

- Familienanamnese: Neoplasien
- Vorerkrankungen
- präoperative Laborbefunde
- präoperativ bestander Aszites, Ikterus

#### Therapie / Verlauf

- operative Therapie
- Dauer des stationären Aufenthalts
- postoperative Komplikationen
- intra- und postoperativer Transfusionsbedarf
- postoperatives Labor
- adjuvante Therapie

#### Operative Therapie

- Operationsdatum, Operateur

- Operationsdiagnose, Übereinstimmung mit präoperativer Diagnose
- Dauer der Operation
- Hilusokklusion- Dauer
- intraoperativ festgestellte Fibrose / Zirrhose
- Anzahl Tumorknoten, größte Ausdehnung größter Tumorknoten
- intraoperativer Neubefund
- Lappenbefall, geschätzter Organbefall
- Abstand zum Resektionsrand
- Art der Tumorentfernung
- Eröffnung / Rekonstruktion / Resektion der Gallengänge

### **3.4 Behandlungsmethode**

Die Indikationen für eine chirurgische Therapie waren ausnahmslos entweder eine schwere, bzw. progressive Beschwerdesymptomatik des Patienten, ein begründeter Malignom-, oder Adenomverdacht, oder das Vorliegen von parasitären Leberzysten. Folgende operative Verfahren wurden für die Behandlung der benignen Lebertumore eingesetzt: eine links- oder rechtsseitige Hemihepatektomie, eine erweiterte anatomische Resektion links oder rechts, eine Uni- oder Plurisegmentektomie, eine atypische Leberteilektomie oder eine Kombination dieser Techniken. Solitäre Zystenentdachungen wurden nicht berücksichtigt, wenn sie mit keiner weiteren formalen Leberresektion kombiniert waren.

### **3.5 Votum Ethikkommission**

Die Studie „Ergebnisse der operativen Therapie benigner Lebertumoren unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität“ wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikum Charité unter der Antragsnummer EA2/047/09 genehmigt.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und nicht verpflichtend. Sie erfolgte nach schriftlicher Aufklärung und Einwilligung des Patienten.

### **3.6 Erhebung der Lebensqualität**

Um Informationen zum Langzeitverlauf zu erhalten, wurden alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten schriftlich kontaktiert. Die Patienten wurden gebeten, mit Hilfe des beiliegenden EORTC-QLQ C30 Fragebogens (Version 3.0) retrospektiv ihre Lebensqualität für den Zeitpunkt vor der Operation und ihre aktuelle Lebensqualität zu evaluieren. Alle angeschriebenen Patienten erhielten neben den Fragebogen eine ausführliche Patienteninformation und eine Patienteneinwilligung mit Datenschutzerklärung, sowie einen frankierten Rückumschlag für die Rücksendung des Fragebogens.

Da kein spezifischer Fragebogen für die Beurteilung der Lebensqualität von chirurgisch behandelten Patienten mit einem gutartigen Lebertumor existiert, verwendeten wir den „European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30“ (QLQ-C30, Version 3.0). Wir ergänzten den Fragebogen zusätzlich mit der abschließenden Frage, ob sich die Patienten aus heutiger Sicht nochmals für eine Operation entscheiden würden.

Bei von der Post nicht zustellbaren Briefen, aufgrund ungültiger Adresse bzw. verzogenen Adressaten, wurde nach Ermittlung der aktuellen Adresse mit Hilfe der Hausärzte, der Fragebogen erneut postalisch versendet. Bei fehlender Rückmeldung versuchten wir telefonisch mit den jeweiligen Patienten Kontakt aufzunehmen. In einem ausführlichen persönlichen Aufklärungsgespräch per Telefon konnten eventuell bestehende Unklarheiten bzw. Zweifel gegenüber der Teilnahme an der Studie ausgeräumt werden, so dass dadurch die Rücklaufquote der Fragebögen auf 55,5% erhöht werden konnte. Um das Follow-Up bei den fehlenden Patienten zu komplettieren, wurden die Hausärzte telefonisch zum Gesundheitszustand (Auftreten von Rezidiven) und zum Zeitpunkt des letzten Lebenszeichen (Datum des letzten Hausarztbesuches) befragt.

### 3.6.1. Auswertung des Fragebogens

Der EORTC-QLQ C30 Version 3.0 ist ein aus 30 Fragen bestehendes multidimensionales Instrument zur Analyse der Lebensqualität onkologischer Patienten. Er besteht aus 5 Funktionskalen (physisches Befinden, Rollenfunktion, emotionales Befinden, kognitive und soziale Funktionalität), 3 Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) und je eine Skala für die Einschätzung des globalen Gesundheitszustandes und der globalen Lebensqualität. Außerdem werden verschiedene Einzelsymptome, wie Dyspnoe, Appetitmangel, Schlafstörungen, Obstipation und Diarrhoe abgefragt, die häufig bei Tumorpatienten beobachtet werden. Auch mögliche finanzielle Schwierigkeiten, die der Patient aufgrund der Erkrankung und/oder der Behandlung erfahren hat, finden Berücksichtigung in dem Fragebogen. Die ersten 28 Fragen bedienen sich einer 4-stufigen Ordinalskala (überhaupt nicht, wenig, mäßig, sehr), während die letzten beiden Fragen auf einer 7-stufigen Nominalskala (ausgezeichnet bis sehr schlecht) beantwortet werden. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (74).

Demzufolge wurde zunächst für jede Skala und Einzelfrage der Rohwert ermittelt, der sich anschließend nach einer logarithmischen Transformation auf eine Skala von 0-100 projiziert. Dabei ist zu beachten, dass ein hoher Wert in den Funktionsskalen und der globalen Gesundheits- und Lebensqualität-Skala auch ein hohes Maß an Funktionalität bzw. eine hohe Lebensqualität widerspiegelt. Bei Symptomskalen und Einzelfragen weist ein hoher Messwert hingegen auf Einschränkungen in der Lebensqualität bzw. auf das Vorhandensein von mehr Problemen hin.

In Tabelle 1 ist das Bewertungssystem des EORTC-QLQ C30 Version 3.0 laut Scoring Manual (74) nochmal zusammengefasst:

**Tabelle 1: Bewertungssystem des EORTC-QLQ C30 Version 3.0 laut Scoring Manual (Fayers PM et al. 2001)**

|  | Skala | Anzahl an Fragen | Item Spannweite | Version 3.0 Fragenummer |
|--|-------|------------------|-----------------|-------------------------|
| <b>Globaler Gesundheitszustand/ Lebensqualität</b> |       |                  |                 |                         |
| Globaler Gesundheitszustand/ Lebensqualität        | QL2   | 2                | 6               | 29, 30                  |
| <b>Funktionskalen</b>                              |       |                  |                 |                         |
| Physisches Befinden                                | PF2   | 5                | 3               | 1 bis 5                 |
| Rollenfunktion                                     | RF2   | 2                | 3               | 6, 7                    |
| Emotionales Befinden                               | EF    | 4                | 3               | 21 bis 24               |
| Kognitive Funktionalität                           | CF    | 2                | 3               | 20, 25                  |
| Soziale Funktionalität                             | SF    | 2                | 3               | 26, 27                  |
| <b>Symptomskalen/ Einzel- Items</b>                |       |                  |                 |                         |
| Fatigue  | FA    | 3                | 3               | 10, 12, 18              |
| Übelkeit/ Erbrechen                                | NV    | 2                | 3               | 14, 15                  |
| Schmerzen  | PA    | 2                | 3               | 9, 19                   |
| Dyspnoe  | DY    | 1                | 3               | 8                       |
| Insomnie   | SL    | 1                | 3               | 11                      |
| Appetitmangel                                      | AP    | 1                | 3               | 13                      |
| Obstipation  | CO    | 1                | 3               | 16                      |
| Diarrhoe   | DI    | 1                | 3               | 17                      |
| Finanzielle Schwierigkeiten                        | FI    | 1                | 3               | 28                      |

Für die Berechnung der Rohwerte aller Skalen kommt laut Scoring Manual (74) folgende Formel zur Anwendung:

$$\text{Rohwert} = \text{Rawscore} = \text{RS} = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Für die Berechnung der einzelnen Scores erfolgt eine lineare Transformation der Werte auf eine 0 – 100 Skala mit folgender Formel laut Scoring Manual (74):

Für Funktionskalen:

$$\text{Score} = \left\{ 1 - \frac{(\text{RS} - 1)}{\text{range}} \right\} \times 100$$

Für Symptomskalen / Einzel-Item und für den globalen Gesundheitszustand /globale Lebensqualität:

$$\text{Score} = \left\{ \frac{(\text{RS} - 1)}{\text{range}} \right\} \times 100$$

### 3.7. Statistik

Die gesammelten Informationen aus den Krankenakten und MedVision wurden in die klinikinterne Microsoft® Access®-Tumor-Datenbank eingegeben. Anschließend wurden die relevanten Parameter unter dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel® gespeichert. Die statistische Analyse erfolgte mit den aus Excel importierten Daten mit Hilfe des Statistikprogramm PASW 18.0 (SPSS® Inc., Chicago, IL). Alle quantitativen Daten wurden mit Medianwert und Spannweite beschrieben. Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern zur Lebensqualität wurden mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechnet. Ein p-Wert kleiner als 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit besteht aus 146 Patienten, die sich zwischen April 2002 und Mai 2008 einer Leberresektion aufgrund eines gutartigen Lebertumors an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité, Campus Virchow unterzogen haben.

Insgesamt wurden 81 Patienten (55,5%), die den EORTC-QLQ C30 Fragebogen vollständig und korrekt beantworteten, in die QOL-Gruppe eingeschlossen.

#### 4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das gesamte Patientenkollektiv setzte sich aus 109 Frauen (74,7%) und 37 Männer (25,3%) zusammen. Das Alter für das gesamte Patientengut variierte von 13 bis 74 Jahre und lag im Median bei 44 Jahre. Bei der weiblichen Studienpopulation betrug das Alter im Median 42 Jahre (16-72 Jahre), während das der männlichen Patienten bei 46 Jahre (13-74 Jahre) lag. Die Abbildung 1 veranschaulicht getrennt für beide Geschlechter die Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen.

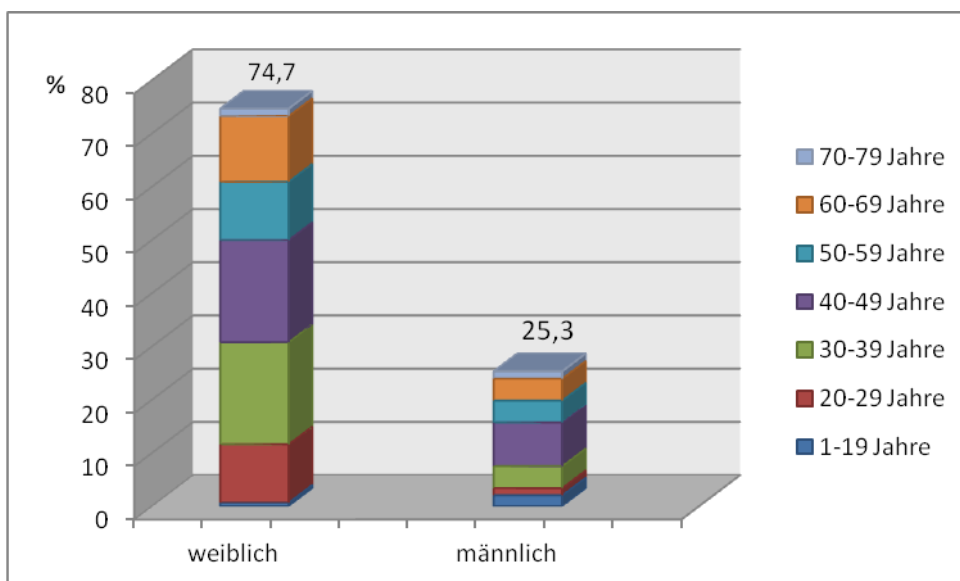


Abbildung 1: Altersverteilung der weiblichen und männlichen Patienten



Wie Abbildung 1 zeigt, treten in der weiblichen Studienpopulation besonders die Altersgruppen 30-39 und 40-49 Jahre in den Vordergrund, d.h. über 50% der weiblichen Patienten, die aufgrund eines benignen Lebertumors operiert worden sind, befanden sich im gebärfähigen Alter. Die am häufigsten vertretene Altersgruppe bei den Männern war die der 40-49 Jährigen, in der 32,4% der Männer einzuordnen waren. Tabelle 2 stellt nochmals detailliert die Alters-und Geschlechtsverteilung der einzelnen Tumorgruppen dar.

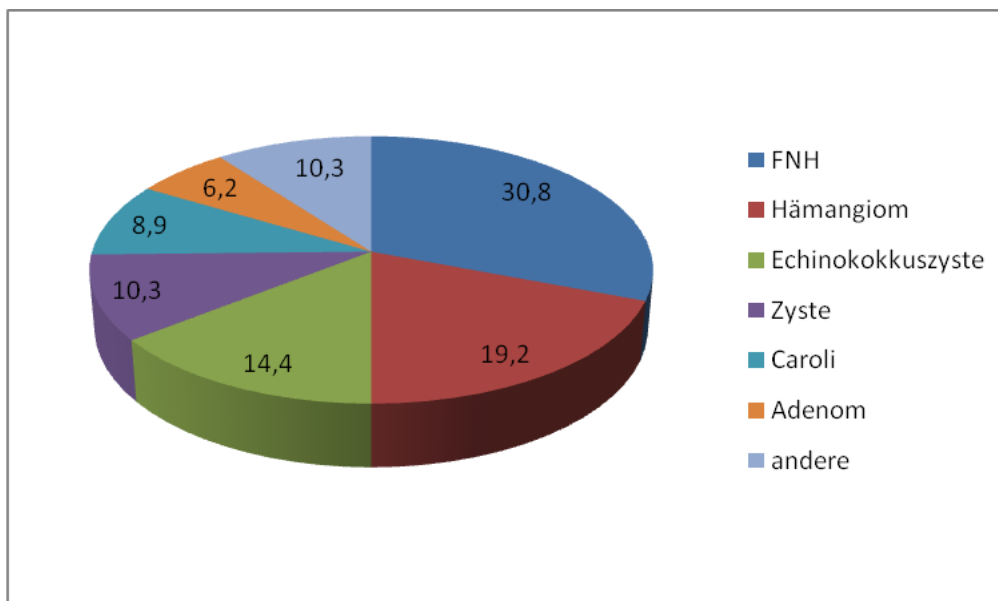
**Tabelle 2: Alters-und Geschlechtsverteilung der einzelnen Tumorgruppen**

| Diagnose               | weiblich |      | Medianes Alter Jahre (range) | männlich |      | Medianes Alter Jahre (range) | gesamt |     | Medianes Alter Jahre (range) |
|------------------------|----------|------|------------------------------|----------|------|------------------------------|--------|-----|------------------------------|
|                        | n        | %    |                              | n        | %    |                              | n      | %   |                              |
| FNH                    | 42       | 93,3 | 36 (16-62)                   | 3        | 6,7  | 45 (44-46)                   | 45     | 100 | 37 (16-62)                   |
| Adenom                 | 7        | 77,8 | 35 (27-47)                   | 2        | 22,2 | 28 (19-37)                   | 9      | 100 | 35 (19-47)                   |
| Hämangiom              | 18       | 64,3 | 52,5 (36-72)                 | 10       | 35,7 | 48,5 (34-70)                 | 28     | 100 | 51 (34-72)                   |
| Zyste                  | 10       | 66,7 | 55,5 (40-68)                 | 5        | 33,3 | 58 (13-69)                   | 15     | 100 | 57 (13-69)                   |
| Echino-<br>kokkuszyste | 13       | 61,9 | 41 (24-61)                   | 8        | 38,1 | 39,5 (31-58)                 | 21     | 100 | 40 (24-61)                   |
| Caroli-<br>Krankheit   | 10       | 76,9 | 51,5 (33-68)                 | 3        | 23,1 | 49 (26-74)                   | 13     | 100 | 49 (26-74)                   |
| andere<br>Tumore       | 9        | 60   | 60 (29-70)                   | 6        | 40   | 46 (19-63)                   | 15     | 100 | 48 (19-70)                   |
| Gesamt                 | 109      | 74,7 | 42 (16-72)                   | 37       | 25,3 | 46 (13-74)                   | 146    | 100 | 44 (13-74)                   |

#### 4.1.2 Diagnose und Indikation

Die Hauptdiagnose in unserer Studienpopulation stellte mit 45 Patienten (30,8%) die FNH dar, gefolgt von dem Hämangiom mit 28 Patienten (19,2%) und den Echinokokkuszysten als dritthäufigster Tumor mit 21 Patienten (14,4%). Da wir in

unserer Studienpopulation die Zystenentdachungen ausgeschlossen hatten, weil bei dieser Intervention kein eigentliches Lebergewebe entfernt wird, sind die benignen Leberzysten nur mit 15 Patienten (10,3%) vertreten. 13 Leberresektionen wurden aufgrund der Caroli-Krankheit durchgeführt und 9 Patienten (6,2%) wurden aufgrund eines Adenoms operiert. Seltener waren das biliäre Zystadenom, der Leberabszess und das Angiomyolipom in der Studienpopulation repräsentiert. Diese wurden unter andere Tumore zusammengefasst.



**Abbildung 2: Verteilung benigner Lebertumor**

Die Hauptindikation für eine Leberresektion stellte mit 79 Patienten (54,1%) eine schwere bzw. fortschreitende Symptomatik dar. Bei 46 Patienten (31,5%) wurde eine chirurgische Intervention notwendig, weil auch durch verschiedene präoperative diagnostische Maßnahmen ein Malignom nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte bzw. ein Adenomverdacht bestand. Die verbliebenen 21 Eingriffe (14,4%) wurden aufgrund von bestehenden Echinokokkuszysten durchgeführt.

**Tabelle 3: Operationsindikationen der einzelnen Tumorgruppen**

|                   | Schwere progressive Symptomatik |             | Malignom-/ Adenomverdacht |             | Echinokokkuszyste |             |
|-------------------|---------------------------------|-------------|---------------------------|-------------|-------------------|-------------|
|                   | n                               | %           | n                         | %           | n                 | %           |
| FNH               | 28                              | 62,2        | 17                        | 37,8        | 0                 | 0           |
| Adenom            | 0                               | 0           | 9                         | 100         | 0                 | 0           |
| Hämangiom         | 21                              | 75          | 7                         | 25          | 0                 | 0           |
| Zyste             | 14                              | 93,3        | 1                         | 6,7         | 0                 | 0           |
| Echinokokkuszyste | 0                               | 0           | 0                         | 0           | 21                | 100         |
| Caroli-Krankheit  | 12                              | 92,3        | 1                         | 7,7         | 0                 | 0           |
| andere Tumore     | 4                               | 26,7        | 11                        | 73,3        | 0                 | 0           |
| <b>Gesamt</b>     | <b>79</b>                       | <b>54,1</b> | <b>46</b>                 | <b>31,5</b> | <b>21</b>         | <b>14,4</b> |

Bei 115 Patienten (78,8%) stimmte die präoperative Diagnose mit dem endgültigen histopathologischen Befund überein. Eine Revision/ Korrektur der präoperativen Diagnose war bei 31 Patienten (21,2%) erforderlich.

**Tabelle 4: Übereinstimmung der präoperativ gestellten Diagnose mit dem endgültigen histopathologischen Befund**

|                   | Übereinstimmung mit präoperativ gestellter Diagnose |             |           |             |
|-------------------|---|-------------|-----------|-------------|
|                   | Ja  |             | Nein      |             |
|                   | n   | %           | n         | %           |
| FNH               | 29  | 64,4        | 16        | 35,6        |
| Adenom            | 6   | 66,7        | 3         | 33,3        |
| Hämangiom         | 23  | 82,1        | 5         | 17,9        |
| Zyste             | 15  | 100         | 0         | 0           |
| Echinokokkuszyste | 21  | 100         | 0         | 0           |
| Caroli-Krankheit  | 12  | 92,3        | 1         | 7,7         |
| andere Tumore     | 9   | 60          | 6         | 40          |
| <b>Gesamt</b>     | <b>115</b>  | <b>78,8</b> | <b>31</b> | <b>21,2</b> |

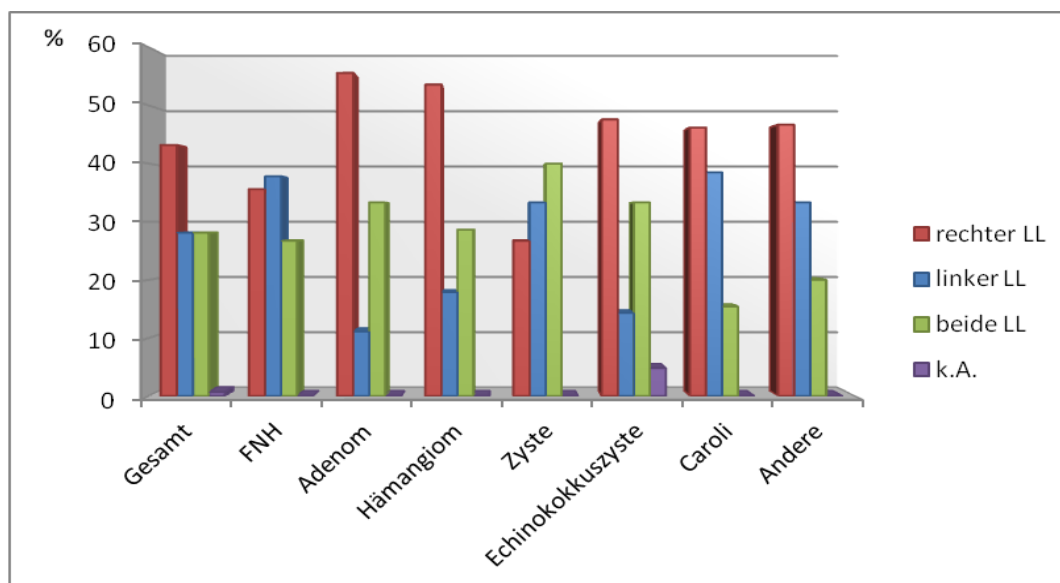
### 4.1.3 Tumorlokalisation

Bei 63 Patienten (43,2%) war der benigne Lebertumor im rechten Leberlappen lokalisiert. In 41 Fällen (28,1%) war der linke Leberlappen befallen. Das heißt, dass bei 104 Patienten (71,2 %) ein unilobäres Wachstum der benignen Leberläsionen vorlag. Ein bilaterales Tumorwachstum präsentierte sich dagegen in 41 Fällen (28,1%). In einem Fall (0,7%) konnte der Leberlappenbefall retrospektiv nicht mehr eruiert werden.

**Tabelle 5: Tumorlokalisation**

| Diagnose               | Linker Leberlappen |      | Rechter Leberlappen |      | Bilateraler Lappenbefall |      | Keine Angabe |     |
|------------------------|--------------------|------|---------------------|------|--------------------------|------|--------------|-----|
|                        | n                  | %    | n                   | %    | n                        | %    | n            | %   |
| FNH                    | 17                 | 37,8 | 16                  | 35,6 | 12                       | 26,7 | 0            | 0   |
| Adenom                 | 1                  | 11,1 | 5                   | 55,6 | 3                        | 33,3 | 0            | 0   |
| Hämangiom              | 5                  | 17,9 | 15                  | 53,6 | 8                        | 28,6 | 0            | 0   |
| Zyste                  | 5                  | 33,3 | 4                   | 26,7 | 6                        | 40,0 | 0            | 0   |
| Echino-<br>kokkuszyste | 3                  | 14,3 | 10                  | 47,6 | 7                        | 33,3 | 1            | 4,8 |
| Caroli-<br>Krankheit   | 5                  | 38,5 | 6                   | 46,2 | 2                        | 15,4 | 0            | 0   |
| andere<br>Tumore       | 5                  | 33,3 | 7                   | 46,7 | 3                        | 20,0 | 0            | 0   |
| Gesamt                 | 41                 | 28,1 | 63                  | 43,2 | 41                       | 28,1 | 1            | 0,7 |

Tabelle 5 wird in Abbildung 3 vereinfacht graphisch dargestellt.



**Abbildung 3: Tumorlokalisation**

#### 4.1.4 Anzahl der Tumorknoten

Im gesamten Patientengut stellte sich in 99 Fällen (74,4%) eine solitäre Leberläsion dar. Bei 22 Patienten (16,5%) konnten 2 Tumorknoten nachgewiesen werden und in 12 Fällen (9%) wurden 3 oder mehr Tumorknoten gefunden. Tabelle 6 betrachtet zusätzlich noch die Tumorknotenanzahl der einzelnen Diagnosegruppen.

**Tabelle 6: Anzahl der Tumorknoten (exclusive Caroli-Krankheit)**

| Anzahl Tumorknoten |         |      |    |      |             |      |        |     |
|--------------------|---------|------|----|------|-------------|------|--------|-----|
| Diagnose           | solitär |      | 2  |      | 3 oder mehr |      | gesamt |     |
|                    | n       | %    | n  | %    | n           | %    | n      | %   |
| FNH                | 30      | 66,7 | 8  | 17,8 | 7           | 15,6 | 45     | 100 |
| Adenom             | 4       | 44,4 | 3  | 33,3 | 2           | 22,2 | 9      | 100 |
| Hämangiom          | 21      | 75   | 6  | 21,4 | 1           | 3,6  | 28     | 100 |
| Zyste              | 13      | 86,7 | 2  | 13,3 | 0           | 0    | 15     | 100 |
| Echinokokkuszyste  | 16      | 76,2 | 3  | 14,3 | 2           | 9,5  | 21     | 100 |
| andere Tumore      | 15      | 100  | 0  | 0    | 0           | 0    | 15     | 100 |
| Gesamt             | 99      | 74,4 | 22 | 16,5 | 12          | 9    | 133    | 100 |

#### 4.1.5 Tumorgroße

Die Tumorgroße betrug im gesamten Patientenkollektiv im Median 70 mm. Dabei zählte der kleinste Tumorknoten im Durchmesser 5 mm und die größte Läsion 230 mm. Eine Übersicht über die Tumorgroßen der jeweiligen einzelnen Diagnosegruppen gibt Tabelle 7. Dabei wurde, wie auch bei der Tumorknotenanzahl auf die Darstellung der Caroli-Krankheit verzichtet, da es sich hierbei, wie eingangs erwähnt, um multiple Ektasien der intrahepatischen Gallenwege handelt, und sich somit kein einzelner Tumorknoten abgrenzen lässt, wie bei den anderen benignen Leberläsionen.

**Tabelle 7: Tumorgroße in mm (exclusive Caroli-Krankheit)**

| Tumorgroße [in mm] |     |        |         |         |
|--------------------|-----|--------|---------|---------|
| Diagnose           | n   | Median | Minimum | Maximum |
| FNH                | 45  | 45     | 10      | 130     |
| Adenom             | 9   | 70     | 45      | 100     |
| Hämangiom          | 28  | 82,5   | 10      | 180     |
| Zyste              | 15  | 70     | 8       | 160     |
| Echinokokkuszyste  | 21  | 90     | 8       | 180     |
| andere Tumore      | 15  | 60     | 5       | 230     |
| Gesamt             | 133 | 70     | 5       | 230     |

#### 4.1.6 Präoperative Laborparameter

Die Betrachtung der präoperativen erhobenen Laborparameter Albumin und Quick-Wert dienten der Beurteilung der Lebersyntheseleistung. Zur Analyse eventuell bestehender Leberfunktionsstörungen bzw. zur Beurteilung der Zellintegrität wurden die Transaminasen (ASAT, ALAT) und die cholestaseanzeigenden Parameter Bilirubin und die alkalische Phosphatase bestimmt.

Die Transaminase ASAT lag bei der gesamten Studienpopulation in 37 Fällen (35,7%) und ALAT in 36 Fällen (27,5%) außerhalb des Referenzbereiches. Die alkalische Phosphatase war bei 49 Patienten (40,8%) pathologisch, wohingegen Bilirubin nur bei 11 Patienten (7,5%) erhöht war. Die Lebersyntheseparameter Albumin und der Quick-Wert waren nur in 3 (2,7%) bzw. in 4 Fällen (2,8%) erniedrigt. Eine differenzierte Darstellung dieser ausgewählten Laborparameter in Bezug zu den einzelnen Diagnosegruppen ist in Tabelle 8 zu sehen.

**Tabelle 8: ausgewählte Laborparameter**

| <b>Gesamtes Patientenkollektiv (n=146)</b> |     |         |                |                   |                         |
|--|-----|---------|----------------|-------------------|-------------------------|
|  | n   | fehlend | Median (range) | normal<br>[n (%)] | pathologisch<br>[n (%)] |
| ALAT [U/l]                                 | 131 | 15      | 26 (4-775)     | 95 (72,52%)       | 36 (27,48%)             |
| ASAT [U/l]                                 | 144 | 2       | 24 (6-259)     | 107 (74,31%)      | 37 (25,69%)             |
| AP [U/l]                                   | 120 | 26      | 99 (33-1284)   | 71 (59,17%)       | 49 (40,83%)             |
| Bilirubin [mg/dl]                          | 146 | 0       | 0,5 (0,2-6,2)  | 135 (92,47%)      | 11 (7,53%)              |
| Albumin [g/dl]                             | 111 | 35      | 4,5 (2,2-81)   | 108 (97,3 %)      | 3 (2,70%)               |
| Quick [%]                                  | 145 | 1       | 97 (27-130)    | 141 (97,24%)      | 4 (2,76%)               |
| <b>FNH (n=45)</b>                          |     |         |                |                   |                         |
|  | n   | fehlend | Median (range) | normal<br>[n (%)] | pathologisch<br>[n (%)] |
| ALAT [U/l]                                 | 43  | 2       | 26 (7-142)     | 34 (79,1%)        | 9 (20,9%)               |
| ASAT [U/l]                                 | 44  | 1       | 25 (10-60)     | 33 (75%)          | 11 (25%)                |
| AP [U/l]                                   | 36  | 9       | 87 (36-239)    | 22 (61,11%)       | 14 (38,89%)             |
| Bilirubin [mg/dl]                          | 45  | 0       | 0,5 (0,2-2,5)  | 42 (93,33%)       | 3 (6,66%)               |
| Albumin [g/dl]                             | 34  | 11      | 4,6 (3,8-81)   | 34 (100%)         | 0 (0%)                  |
| Quick [%]                                  | 44  | 1       | 98 77-128)     | 44 (100%)         | 0 (0%)                  |
| <b>Adenom (n=9)</b>                        |     |         |                |                   |                         |
|  | n   | fehlend | Median (range) | normal<br>[n (%)] | pathologisch<br>[n (%)] |
| ALAT [U/l]                                 | 7   | 2       | 14 (6-60)      | 6 (85,71%)        | 1 (14,29%)              |
| ASAT [U/l]                                 | 9   | 0       | 16 (9-29)      | 9 (100%)          | 0 (0%)                  |
| AP [U/l]                                   | 7   | 2       | 112 (78-388)   | 3 (42,86%)        | 4 (57,14%)              |
| Bilirubin [mg/dl]                          | 9   | 0       | 0,5 (0,2-1,2)  | 9 (100%)          | 0 (0%)                  |
| Albumin [g/dl]                             | 7   | 2       | 4,5 (3,7-4,8)  | 7 (100%)          | 0 (0%)                  |
| Quick [%]                                  | 9   | 0       | 101 (84-128)   | 9 (100%)          | 0 (0%)                  |
| <b>Hämangiom (n=28)</b>                    |     |         |                |                   |                         |
|  | n   | fehlend | Median (range) | normal<br>[n (%)] | pathologisch<br>[n (%)] |
| ALAT [U/l]                                 | 24  | 4       | 14 (4-114)     | 20 (83,33%)       | 4 (16,66%)              |
| ASAT [U/l]                                 | 27  | 1       | 21 (6-56)      | 25 (92,6%)        | 2 (7,4%)                |
| AP [U/l]                                   | 23  | 5       | 88 (44-1284)   | 19 (82,61%)       | 4 (17,39%)              |
| Bilirubin [mg/dl]                          | 28  | 0       | 0,6 (0,3-1,6)  | 25 (89,29%)       | 3 (10,71%)              |
| Albumin [g/dl]                             | 24  | 4       | 4,6 (3,5-4,8)  | 24 (100%)         | 0 (0%)                  |
| Quick [%]                                  | 28  | 0       | 99 (27-130)    | 27 (96,43%)       | 1 (3,57%)               |
| <b>Leberzyste (n=15)</b>                   |     |         |                |                   |                         |
|  | n   | fehlend | Median (range) | normal<br>[n (%)] | pathologisch<br>[n (%)] |
| ALAT [U/l]                                 | 13  | 2       | 17 (10-190)    | 8 (61,54%)        | 5 (38,46%)              |
| ASAT [U/l]                                 | 15  | 0       | 23 (13-259)    | 11 (73,33%)       | 4 (26,66%)              |
| AP [U/l]                                   | 12  | 3       | 117 (58-172)   | 5 (41,66%)        | 7 (58,33%)              |
| Bilirubin [mg/dl]                          | 15  | 0       | 0,5 (0,3-1,4)  | 14(93,33%)        | 1 (6,6%)                |
| Albumin [g/dl]                             | 9   | 6       | 4,2 (3,6-4,9)  | 9 (100%)          | 0 (0%)                  |
| Quick [%]                                  | 15  | 0       | 94 (74-117)    | 15 (100%)         | 0 (0%)                  |

| <b>Echinokokkuszyste (n=21)</b> |    |         |                |                   |                         |
|---------------------------------|----|---------|----------------|-------------------|-------------------------|
|                                 | n  | fehlend | Median (range) | normal<br>[n (%)] | pathologisch<br>[n (%)] |
| ALAT [U/l]                      | 20 | 1       | 32 (5-326)     | 13 (65%)          | 7 (35%)                 |
| ASAT [U/l]                      | 21 | 0       | 28 (7-214)     | 12 (57,14%)       | 9 (42,86%)              |
| AP [U/l]                        | 20 | 1       | 92 (33-517)    | 15 (75%)          | 5 (25%)                 |
| Bilirubin [mg/dl]               | 21 | 0       | 0,4 (0,2-6,2)  | 19 (90,48%)       | 2 (9,52%)               |
| Albumin [g/dl]                  | 17 | 4       | 4,4 (3,8-4,8)  | 17 (100%)         | 0 (0%)                  |
| Quick [%]                       | 21 | 0       | 89 (68-110)    | 20 (95,24%)       | 1 (4,76%)               |
| <b>Caroli-Krankheit (n=13)</b>  |    |         |                |                   |                         |
|                                 | n  | fehlend | Median (range) | normal<br>[n (%)] | pathologisch<br>[n (%)] |
| ALAT [U/l]                      | 11 | 2       | 35 (6-119)     | 6 (54,55%)        | 5 (45,45%)              |
| ASAT [U/l]                      | 13 | 0       | 28 (9-83)      | 8 (61,54%)        | 5 (38,46%)              |
| AP [U/l]                        | 11 | 2       | 125 (80-302)   | 2 (18,18%)        | 9 (81,82%)              |
| Bilirubin [mg/dl]               | 13 | 0       | 0,6 (0,3-1,2)  | 13 (100%)         | 0 (0%)                  |
| Albumin [g/dl]                  | 10 | 3       | 4,4 (3,8-5,3)  | 10 (100%)         | 0 (0%)                  |
| Quick [%]                       | 13 | 0       | 99 (90-130)    | 13 (100%)         | 0 (0%)                  |
| <b>andere Tumore (n=15)</b>     |    |         |                |                   |                         |
|                                 | n  | fehlend | Median (range) | normal<br>[n (%)] | pathologisch<br>[n (%)] |
| ALAT [U/l]                      | 13 | 2       | 34 (14-775)    | 8 (61,54%)        | 5 (38,46%)              |
| ASAT [U/l]                      | 15 | 0       | 28 (19-231)    | 9 (60%)           | 6 (40%)                 |
| AP [U/l]                        | 11 | 4       | 121 (38-756)   | 5 (45,46%)        | 6 (54,54%)              |
| Bilirubin [mg/dl]               | 15 | 0       | 0,8 (0,3-3,0)  | 13 (86,66%)       | 2 (13,33%)              |
| Albumin [g/dl]                  | 10 | 5       | 4,5 (2,2-7,7)  | 7 (70%)           | 3 (30%)                 |
| Quick [%]                       | 15 | 0       | 100 (65-126)   | 13 (86,66%)       | 2 (13,33%)              |

#### 4.1.7 Operationsverfahren/ techniken

Die am häufigsten durchgeführte chirurgische Intervention für das gesamte Patientenkollektiv war mit 39 Fällen (26,7%) die Hemihepatektomie rechts, d.h. die Resektion der Segmente V bis VIII. Bei 28 Patienten (19,2%) wurde eine leberparenchymsparende Resektion, eine sogenannte atypische Resektion, auch Wedge- oder Keilresektion genannt, durchgeführt, d.h. der Tumor wurde unter Mitnahme von nur geringem Anteil von Lebergewebe ohne Berücksichtigung der Segmenteinteilung operativ entfernt. Drei oder mehr Segmente im Sinne einer Plurisegmentektomie wurden bei 25 Patienten (17,1%) reseziert. Eine Unisegmentresektion erfolgte bei 15 Patienten (10,3%). Auf die Hemihepatektomie links mit Entfernung der Segmente I bis IV entfielen 16 Operationen (10,9%). Aufgrund der



Lokalisation und beträchtlichen Größe einiger Tumore wurde in 16 Fällen (10,9%) eine erweiterte Hemihepatektomie rechts durchgeführt, d.h. zusätzlich zur normalen Hemihepatektomie rechts wurden auch die Segmente IVa und IVb entfernt. Bei 7 Patienten (4,8%) wurde eine erweiterte Hemihepatektomie links notwendig.

**Tabelle 9: Resektionsverfahren**

|   | FNH       | Adenom   | Häm-<br>angiom | Zyste     | Echino-<br>kokkuszyste | Caroli    | andere    | Total      |
|---|-----------|----------|----------------|-----------|------------------------|-----------|-----------|------------|
| <b>Hemi- oder erweiterte Hemihepatektomie</b> |           |          |                |           |                        |           |           |            |
| Hemihepatektomie rechts                       | 6         | 3        | 10             | 3         | 5                      | 5         | 7         | 39         |
| erweitert rechts                              | 2         | 1        | 4              | 0         | 5                      | 2         | 2         | 16         |
| Hemihepatektomie links                        | 2         | 0        | 3              | 3         | 2                      | 3         | 3         | 16         |
| erweitert links                               | 3         | 0        | 0              | 1         | 0                      | 2         | 1         | 7          |
| gesamt  | 13        | 4        | 17             | 7         | 12                     | 12        | 13        | 78         |
| <b>Leberparenchym-sparende Resektion</b>      |           |          |                |           |                        |           |           |            |
| Unisegmentresektion                           | 8         | 2        | 3              | 1         | 1                      | 0         | 0         | 15         |
| Plurisegmentresektion                         | 8         | 1        | 5              | 6         | 3                      | 1         | 1         | 25         |
| atypische Resektion                           | 16        | 2        | 3              | 1         | 5                      | 0         | 1         | 28         |
| gesamt  | 32        | 5        | 11             | 8         | 9                      | 1         | 2         | 68         |
| <b>Total</b>                                  | <b>45</b> | <b>9</b> | <b>28</b>      | <b>15</b> | <b>21</b>              | <b>13</b> | <b>15</b> | <b>146</b> |

Von den 146 durchgeführten Operationen wurde in 32 Fällen (21,9%) eine Hilusokklusion nach Pringle angewandt. Die Dauer der Ischämiezeit von diesen 32 Patienten reichte von 3 bis 50 Minuten bei einem Median von 17 Minuten. Intraoperativ benötigten 13 Patienten (8,9%) im Median 2 Erythrozytenkonzentrate (1-4 Erythrozytenkonzentrate). Von diesen 13 Patienten erhielten 12 zusätzlich intraoperativ zwischen 2 und 10 FFP's (Median 4).

#### 4.1.8 Operationsdauer

Die mediane Operationsdauer lag bei 200 Minuten (77-517 Minuten). Dabei erforderte die Entfernung zweier Leberzysten mittels atypischer Resektion in den Segmenten 6 und 8 am wenigsten Zeit. Die längste Operation dauerte 8 Stunden und 37 Minuten und wurde für eine erweiterte Hemihepatektomie rechts mit Zwerchfell- und Lungenparenchymübernähung bei einem ausgedehnten Befund eines Echinokokkenrezidivs notwendig.

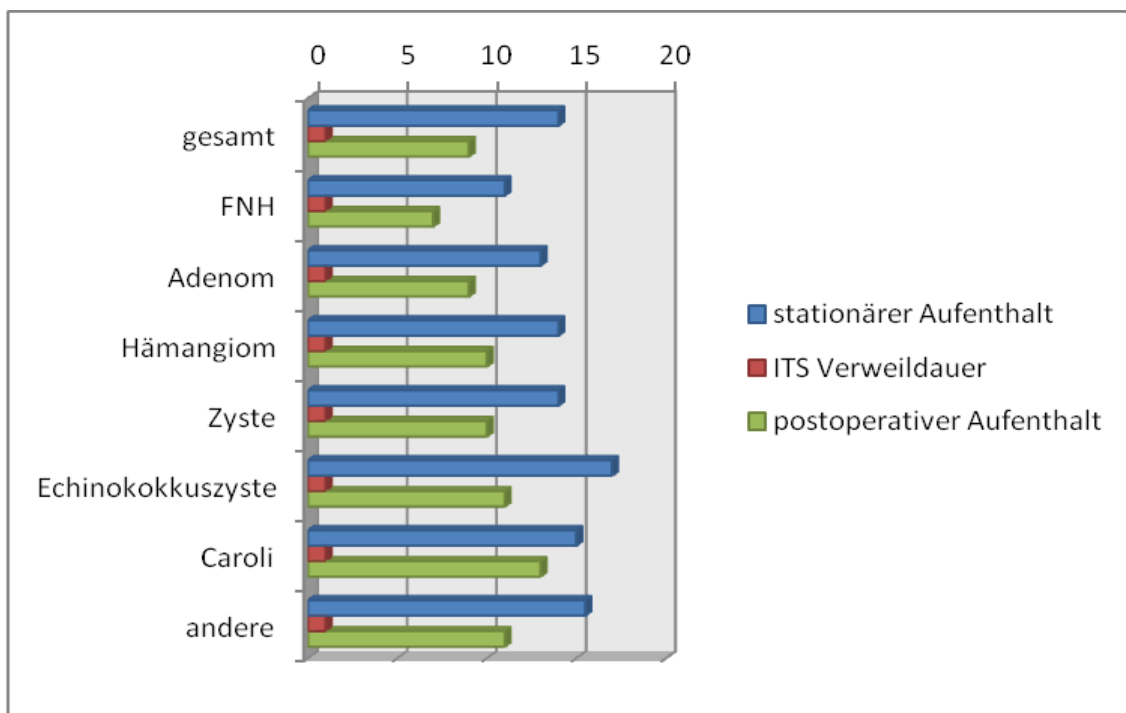
Tabelle 10 gibt in Abhängigkeit von der Resektionsart und der Diagnosegruppe die Operationsdauer im Median und die zugehörige Spannweite an.

**Tabelle 10: Operationsdauer in Minuten**

| OP-Dauer in Minuten                    |            |            |           |            |
|--|------------|------------|-----------|------------|
|  | n          | Median     | Minimum   | Maximum    |
| <b>Resektionsart</b>                   |            |            |           |            |
| Hemi- bzw. erweiterte Hemihepatektomie | 78         | 236,5      | 135       | 517        |
| Leberparenchym sparende Resektion      | 68         | 150        | 77        | 387        |
| <b>Diagnose</b>                        |            |            |           |            |
| FNH                                    | 45         | 159        | 85        | 345        |
| Adenom                                 | 9          | 181        | 88        | 322        |
| Hämangiom                              | 28         | 188,5      | 85        | 344        |
| Zyste                                  | 15         | 180        | 77        | 364        |
| Echinokokkuszyste                      | 21         | 240        | 130       | 517        |
| Caroli-Krankheit                       | 13         | 235        | 135       | 436        |
| andere Tumore                          | 15         | 260        | 147       | 425        |
| <b>Gesamt</b>                          | <b>146</b> | <b>200</b> | <b>77</b> | <b>517</b> |

#### 4.1.9 Hospitalisationsdauer

Die Patienten konnten unsere Klinik im Median nach 14 Tagen stationären Aufenthalts (4-73 Tage) verlassen. Von dem gesamten Patientenkollektiv mussten 93,2% der Patienten im Median 1 Tag (0-10 Tage) intensivmedizinisch überwacht werden. Die postoperative Verweildauer variierte zwischen Minimum 2 Tagen und Maximum 55 Tagen und betrug im Median 9 Tage. Die Abbildung 4 stellt die Hospitalisationsdauer der einzelnen Tumorentitäten detailliert graphisch dar.



**Abbildung 4: Hospitalisationsdauer im Median (Angabe in Tagen)**

#### 4.1.10 Postoperative Komplikationen und Mortalität

Von den insgesamt 146 durchgeführten Operationen gestaltete sich der postoperative Verlauf bei 121 Patienten (82,9%) komplikationslos. Bei 25 Patienten traten im Verlauf Komplikationen auf. Dies entspricht ohne weitere Unterscheidung einer generellen Morbiditätsrate von 17,1%. Die Mortalitätsrate betrug in unserem Patientenkollektiv 0 %.

**Tabelle 11: Komplikationsrate in Abhängigkeit vom Patientenalter, dem Resektionsverfahren und der Tumorentität**

|  | Keine Komplikationen |      | Komplikationen |      | Gesamt |      |
|--|----------------------|------|----------------|------|--------|------|
|  | n                    | %    | n              | %    | n      | %    |
| <b>Patientenalter</b>                  |                      |      |                |      |        |      |
| 0-19 Jahre                             | 3                    | 75,0 | 1              | 25,0 | 4      | 2,7  |
| 20-29 Jahre                            | 16                   | 88,9 | 2              | 11,1 | 18     | 12,3 |
| 30-39 Jahre                            | 32                   | 94,1 | 2              | 5,9  | 34     | 23,3 |
| 40-49 Jahre                            | 29                   | 72,5 | 11             | 27,5 | 40     | 27,4 |
| 50-59 Jahre                            | 19                   | 86,4 | 3              | 13,6 | 22     | 15,1 |
| 60-69 Jahre                            | 20                   | 83,3 | 4              | 16,7 | 24     | 16,4 |
| 70-79 Jahre                            | 2                    | 50,0 | 2              | 50,0 | 4      | 2,7  |
| Gesamt                                 | 121                  | 82,9 | 25             | 17,1 | 146    | 100  |
| <b>Resektionsart</b>                   |                      |      |                |      |        |      |
| Hemi- oder erweiterte Hemihepatektomie | 63                   | 80,8 | 15             | 19,2 | 78     | 53,4 |
| Leberparenchymsparende Resektion       | 58                   | 85,3 | 10             | 14,7 | 68     | 46,6 |
| Gesamt                                 | 121                  | 82,9 | 25             | 17,1 | 146    | 100  |
| <b>Diagnose</b>                        |                      |      |                |      |        |      |
| FNH                                    | 41                   | 91,1 | 4              | 8,9  | 45     | 30,8 |
| Adenom                                 | 8                    | 88,9 | 1              | 11,1 | 9      | 6,2  |
| Hämangiom                              | 23                   | 82,1 | 5              | 17,9 | 28     | 19,1 |
| Zyste                                  | 12                   | 80,0 | 3              | 20,0 | 15     | 10,3 |
| Echinokokkuszyste                      | 16                   | 76,2 | 5              | 23,8 | 21     | 14,4 |
| Caroli-Krankheit                       | 11                   | 84,6 | 2              | 15,4 | 13     | 8,9  |
| andere Tumore                          | 10                   | 66,7 | 5              | 33,3 | 15     | 10,3 |
| Gesamt                                 | 121                  | 82,9 | 25             | 17,1 | 146    | 100  |

Zehn Patienten entwickelten postoperativ ein Biliom bzw. sterile Flüssigkeitsansammlungen, von denen 4 konservativ und 6 erfolgreich mit einer CT-gestützten Punktion/ Drainage behandelt werden konnten. Bei drei Patienten wurde aufgrund einer zuvor diagnostizierten Galleleckage eine Relaparotomie erforderlich. Zwei von diesen Patienten wurden zuvor mit einer linkslateralen Resektion behandelt. Weiterhin wurden bei 5 Patienten (3,4%) Wundinfektionen beobachtet, die alle gut konservativ behandelt werden konnten und keiner operativen Therapie bedurften. Postoperativ entwickelten 3 Patienten eine transiente Cholangitis, wovon 2 Patienten erfolgreich antibiotisch behandelt werden konnten. Bei einem Patienten mit einem zuvor ausgedehnten bilateralen Befund der Caroli-Krankheit konnte die Cholangitis mit einer ERC und Stenteinlage beherrscht werden. Zwei Patientinnen hatten postoperativ einen Harnwegsinfekt ausgebildet, von denen nur einer vorübergehend antibiotisch behandelt werden musste. Außerdem erlitt ein Patient trotz suffizienter Antikoagulationstherapie am 1. Tag einen Mediainfarkt. Dieser Patient war zum Zeitpunkt der Operation 70 Jahre alt und wurde aufgrund eines Malignomverdachts operiert. Intraoperativ stellte sich im linken Leberlappen ein Hämangiom und in Segment 6 eine seröse Leberzyste dar, die mittels einer linkslateralen Resektion und einer atypischen Resektion in Segment 6 entfernt worden sind. Der weitere postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos, so dass der Patient 16 Tage nach dem chirurgischen Eingriff in eine neurologische Rehabilitationseinrichtung verlegt werden konnte.

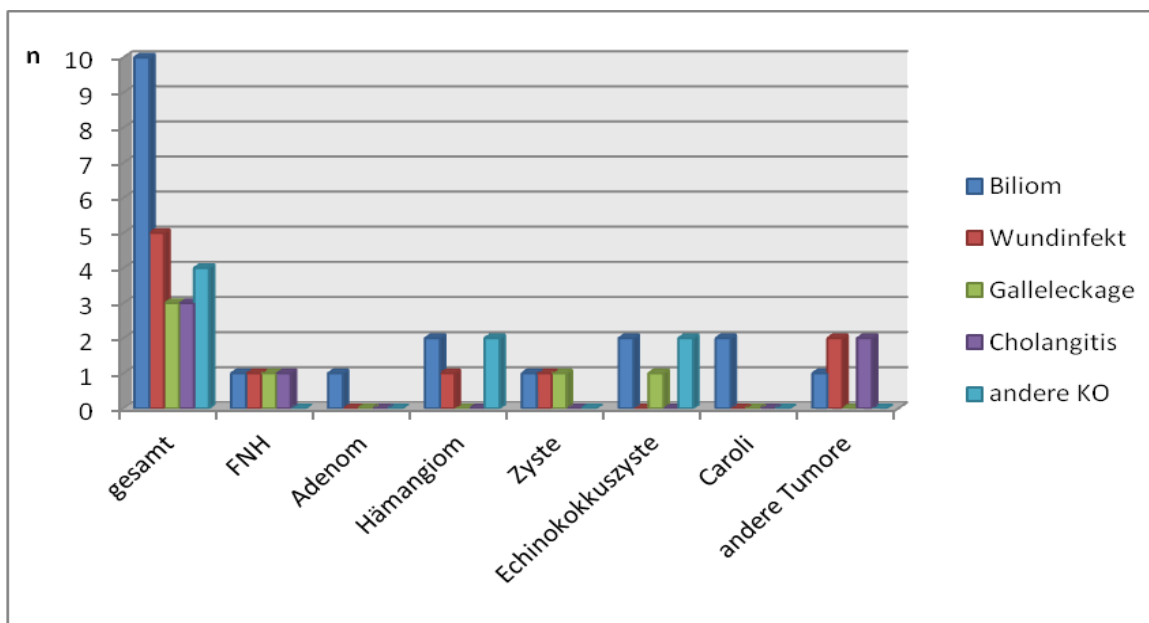


Abbildung 5: Komplikationsarten

Entsprechend der Clavien-Dindo Schweregradeinteilung von Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen beträgt die Rate an schwerer wiegenden Komplikationen ( $\geq$  Grad 3) 7,5% (11 Patienten) in der gesamten Studienpopulation (Tabelle 12) (75).

**Tabelle 12: Klassifikation der Komplikation nach Clavien, Dindo**

| Komplikationen | Grad I  | Grad II | Grad IIIa | Grad IIIb | Grad IV | Total     |
|----------------|---------|---------|-----------|-----------|---------|-----------|
| Biliom         | -       | 4       | 6         | -         | -       | 10        |
| Wundinfekt     | 5       | -       | -         | -         | -       | 5         |
| Cholangitis    | -       | 2       | 1         | -         | -       | 3         |
| Galleleckage   | -       | -       | -         | 3         | -       | 3         |
| Harnwegsinfekt | 1       | 1       | -         | -         | -       | 2         |
| TVBT           | -       | 1       | -         | -         | -       | 1         |
| Mediainfarkt   | -       | -       | -         | -         | 1       | 1         |
| Gesamt n (%)   | 6 (4,1) | 8 (5,5) | 7 (4,8)   | 3 (2,0)   | 1 (0,7) | 25 (17,1) |

#### 4.1.11 Nachbeobachtungszeitraum

Während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums, der im Median 50 Monate betrug und von 3 bis 95 Monate variierte, waren von den 146 Patienten 133 Patienten (91,1%) rezidivfrei. Nur 13 Patienten entwickelten ein Rezidiv, das entspricht einer Rezidivrate von 8,9% für die gesamte Studienpopulation. Von diesen 13 Patienten wurde bei 46% (6 Patienten) erneut Leberzysten diagnostiziert. Dies entspricht einer Rezidivrate von 40 % in dieser Subpopulation. Fünf Patienten mit einer FNH (11,1% der FNH-Subpopulation) und jeweils ein Patient mit der Diagnose Adenom (11,1% der Adenom-Subpopulation) und mit einem zuvor diagnostiziertem Hämangiom (3,6% der Hämangiom-Subpopulation) entwickelten ein Rezidiv ihrer Lebererkrankung. Dabei ist wichtig hervorzuheben, dass es sich bei 7 Patienten nicht um echte Rezidive, sondern um ein langsames Wachstum präexistenzieller Leberläsionen im verbliebenen Lebergewebe handelt. Das heißt, dass bei allen 7 Patienten präoperativ multifokale Leberläsionen diagnostiziert worden sind, wobei jeweils nur der größere suspekte bzw.

am wahrscheinlichsten zu Einschränkungen führende Leberherd entfernt worden ist, um möglichst leberparenchymschonend zu operieren. Alle 13 Patienten wurden mehrfach klinisch-radiologisch nachuntersucht. Bei keinem Patienten war bis zum Zeitpunkt der Nachbefragung ein Re-Intervention notwendig.

## 4.2 Lebensqualitätsgruppe

### 4.2.1 Rücklaufquote

Von den angeschriebenen 146 Patienten beantworteten 81 Patienten den Fragebogen vollständig und korrekt, so dass insgesamt eine Rücklaufquote von 55,5% erreicht werden konnte. Für die einzelnen Diagnosen ergaben sich folgende Rücklaufquoten:

**Tabelle 13: Rücklauf der EORTC-Fragebögen**

| Diagnose          | Gesamtanzahl | Rücklauf | Rücklaufquote [%] |
|-------------------|--------------|----------|-------------------|
| FNH               | 45           | 27       | 60                |
| Adenom            | 9            | 6        | 66,7              |
| Hämangiom         | 28           | 14       | 50                |
| Leberzyste        | 15           | 9        | 60                |
| Echinokokkuszyste | 21           | 9        | 42,9              |
| Caroli-Krankheit  | 13           | 7        | 53,9              |
| andere Tumore     | 15           | 9        | 60                |
| gesamt            | 146          | 81       | 55,5              |

#### 4.2.2 Vergleichende Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs mit der QOL-Gruppe

**Tabelle 14: vergleichende Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs mit der QoL-Gruppe**

|  | Gesamtes Patientenkollektiv<br>(n=146) | QOL- Gruppe (n=81)      |
|--|--|-------------------------|
| <b>Diagnose</b>                          |  |                         |
| FNH                                      | 45 (30,8%)                             | 27 (33,3%)              |
| Adenom                                   | 9 (6,2%)                               | 6 (7,4%)                |
| Hämangiom                                | 28 (19,1%)                             | 14 (17,3%)              |
| Leberzyste                               | 15 (10,3%)                             | 9 (11,1%)               |
| Echinokokkuszyste                        | 21 (14,4%)                             | 9 (11,1%)               |
| Caroli-Krankheit                         | 13 (8,9%)                              | 7 (8,6%)                |
| andere Tumore                            | 15 (10,3%)                             | 9 (11,1%)               |
| <b>Patientenalter</b> in Jahren          |  |                         |
| Median (range)                           | 44 (13-74)                             | 46 (16-74)              |
| <b>Geschlechterverhältnis</b>            |  |                         |
| männlich : weiblich                      | 37 (25,3%) : 109 (74,7%)               | 16 (19,8%) : 65 (80,2%) |
| <b>Indikation</b>                        |  |                         |
| Schwere progressive Symptomatik          | 79 (54,1%)                             | 44 (54,3%)              |
| Adenom-/Tumorverdacht                    | 46 (31,5%)                             | 28 (34,6%)              |
| Echinokokkuszystenbefall                 | 21 (14,4%)                             | 9 (11,1%)               |
| <b>Lappenbefall</b>                      |  |                         |
| Linker Leberlappen                       | 41 (28,1%)                             | 21 (25,9%)              |
| Rechter Leberlappen                      | 63 (43,2%)                             | 33 (40,7%)              |
| Bilateraler Befall                       | 41 (28,1%)                             | 26 (32,1%)              |
| <b>Anzahl Tumorknoten</b> (excl. Caroli) |  |                         |
| Solitärer Tumorknoten                    | 99 (74,4%)                             | 53 (65,4%)              |
| 2 Tumorknoten                            | 22 (16,5%)                             | 15 (18,5%)              |
| 3 oder mehr Tumorknoten                  | 12 (9%)                                | 6 (7,4%)                |



| <b>Tumorgroße</b> in mm                            |               |               |
|--|---------------|---------------|
| Median (range)                                     | 70 (5-230)    | 70 (8-230)    |
| <b>Präoperative Laborparameter</b>                 |               |               |
| ALAT [U/l]   | 26 (4-775)    | 25 (5-775)    |
| ASAT [U/l]   | 24 (6-259)    | 24 (8-259)    |
| AP [U/l]   | 99 (33-1284)  | 100 (33-1284) |
| Bilirubin [mg/dl]                                  | 0,5 (0,2-6,2) | 0,5 (0,2-3,0) |
| Albumin [g/dl]                                     | 4,5 (2,2-81)  | 4,5 (2,2-81)  |
| Quick [%]  | 97 (27-130)   | 98 (27-130)   |
| <b>Resektionsart</b>                               |               |               |
| Hemi- bzw. erweiterte Hemihepatektomie             | 78 (53,4%)    | 44 (54,3%)    |
| Leberparenchym sparende Resektion                  | 68 (46,6%)    | 37 (45,7)     |
| <b>OP-Dauer</b> in min                             |               |               |
| Median (range)                                     | 200 (77-517)  | 185 (85-517)  |
| <b>Komplikationen</b>                              |               |               |
| Anzahl aller Komplikationen                        | 25 (17,1%)    | 14 (17,3%)    |
| Komplikationen ≥ Grad III (nach Clavien und Dindo) | 11 (7,5%)     | 6 (7,4%)      |
| <b>Follow-Up</b> in Monaten                        |               |               |
| Median (range)                                     | 50 (3-95)     | 56 (17-93)    |

Da die zusammenfassende, vergleichende Betrachtung in Tabelle 14 keine signifikanten Unterschiede in den demographischen, diagnostischen oder operativen Daten zwischen dem gesamten Patientenkollektiv und der Lebensqualitäts-Gruppe hervorbrachte, kann die EORTC-QLQ C30 Auswertung der QOL-Gruppe als repräsentativ für die gesamte Studienpopulation betrachtet werden.

## 4.3 Lebensqualitätsbewertung

### 4.3.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der EORTC-Auswertung vor und nach chirurgischer Intervention

**Tabelle 15: Ergebnisse des EORTC QLQ C30 Fragebogens vor und nach erfolgter chirurgischer Intervention ( $p < 0,05$  wird als statistisch signifikant angesehen)**

|  | vor chirurgischer Intervention |       | aktuell |       | p            |
|--|--------------------------------|-------|---------|-------|--------------|
|  | M                              | SD    | M       | SD    |              |
| <b>Globaler Gesundheitszustand/<br/>Lebensqualität</b> | 56,07                          | 30,16 | 69,96   | 22,52 | <b>0.000</b> |
| <b>Funktionskalen</b>                                  |                                |       |         |       |              |
| Physisches Befinden                                    | 83,21                          | 21,68 | 86,54   | 17,31 | 0.16         |
| Rollenfunktion   | 73,25                          | 33,92 | 77,16   | 30,67 | 0.23         |
| Emotionales Befinden                                   | 57,20                          | 29,57 | 65,84   | 25,61 | <b>0.012</b> |
| Kognitive Funktionalität                               | 80,25                          | 24,74 | 78,39   | 27,06 | 0.30         |
| Soziale Funktionalität                                 | 65,84                          | 36,03 | 75,10   | 29,48 | <b>0.03</b>  |
| <b>Symptomskalen</b>                                   |                                |       |         |       |              |
| Müdigkeit  | 40,53                          | 32,71 | 30,45   | 31,02 | <b>0.004</b> |
| Übelkeit und Erbrechen                                 | 17,90                          | 28,72 | 11,93   | 22,86 | 0.068        |
| Schmerzen  | 36,62                          | 37,86 | 24,07   | 27,51 | <b>0.001</b> |
| <b>Einzelitems</b>                                     |                                |       |         |       |              |
| Dyspnoe  | 23,87                          | 32,16 | 21,40   | 30,87 | 0.29         |
| Insomnie   | 39,92                          | 35,13 | 31,27   | 34,30 | <b>0.027</b> |
| Appetitmangel  | 18,93                          | 32,03 | 10,70   | 22,87 | <b>0.033</b> |
| Obstipation  | 21,81                          | 30,35 | 14,40   | 26,84 | <b>0.027</b> |
| Diarrhoe   | 15,64                          | 26,92 | 20,99   | 32,25 | <b>0.039</b> |
| Finanzielle Schwierigkeiten                            | 16,87                          | 32,54 | 17,69   | 30,32 | 0.98         |

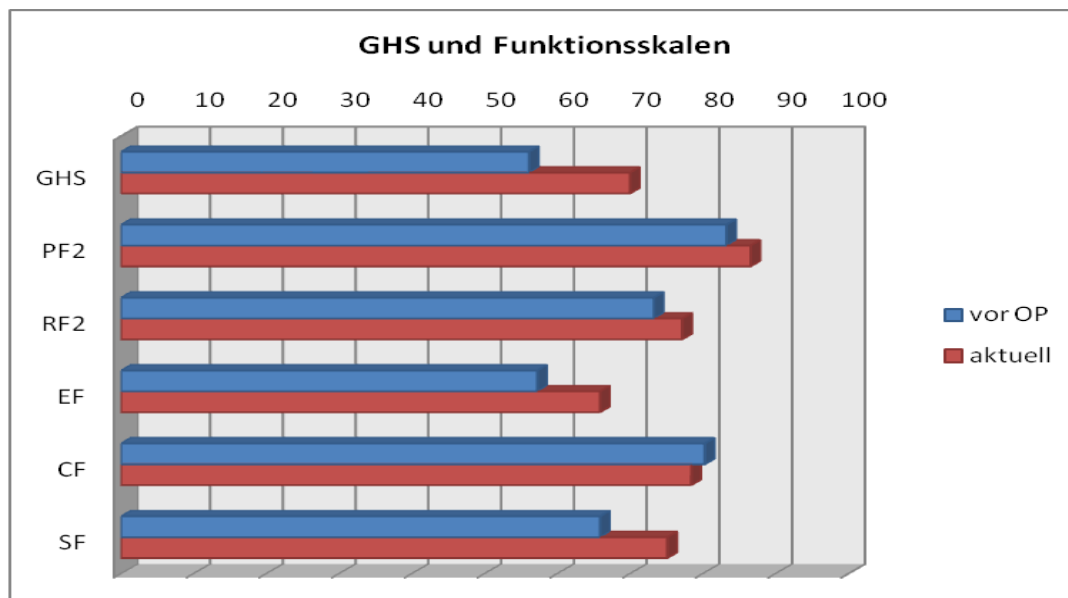
In Tabelle 15 wird die Evaluation der EORTC QLQ C30 Fragebögen vor und nach erfolgter chirurgischer Intervention gegenübergestellt, um zu überprüfen, ob und inwieweit sich die allgemeine Lebensqualität der Patienten und die Angaben in den Funktionskalen sich verbessert bzw. die Werte sich in den Symptomskalen und

Einzelitems verringert haben. Mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurden die Unterschiede zwischen den beiden Evaluationszeitpunkten auf statistische Signifikanz überprüft.

#### 4.3.2 Allgemeine Lebensqualität und Funktionsskalen

##### Gesamte Studienpopulation

Für die allgemeine Lebensqualität bzw. den globalen Gesundheitszustand der gesamten Studienpopulation ergab sich eine höchst signifikante Verbesserung ( $p < 0,001$ ) nach chirurgischer Entfernung des benignen Lebertumors. Ebenso konnte nach operativer Therapie der gutartigen Leberläsion eine statistisch signifikante Verbesserung in der Skala für „soziales Befinden“ ( $p = 0,03$ ) und „emotionale Funktionalität“ ( $p = 0,007$ ) nachgewiesen werden. Auch bei den anderen Funktionsskalen „physisches Befinden“ und „Rollenfunktion“ war eine Verbesserung der Mittelwerte zum Zeitpunkt nach dem Eingriff zu beobachten, die aber nicht statistisch signifikant waren. Nur die Skala für das „kognitive Funktionalität“ wurde mit 1,86 Punkten leicht schlechter bewertet.



**Abbildung 6: GHS und Funktionsskalen der gesamten Studienpopulation**

## Einzelne Tumorentitäten

Die Abbildung 7 veranschaulicht nochmals graphisch die Veränderungen der Mittelwerte für jede einzelne Tumorgruppe.

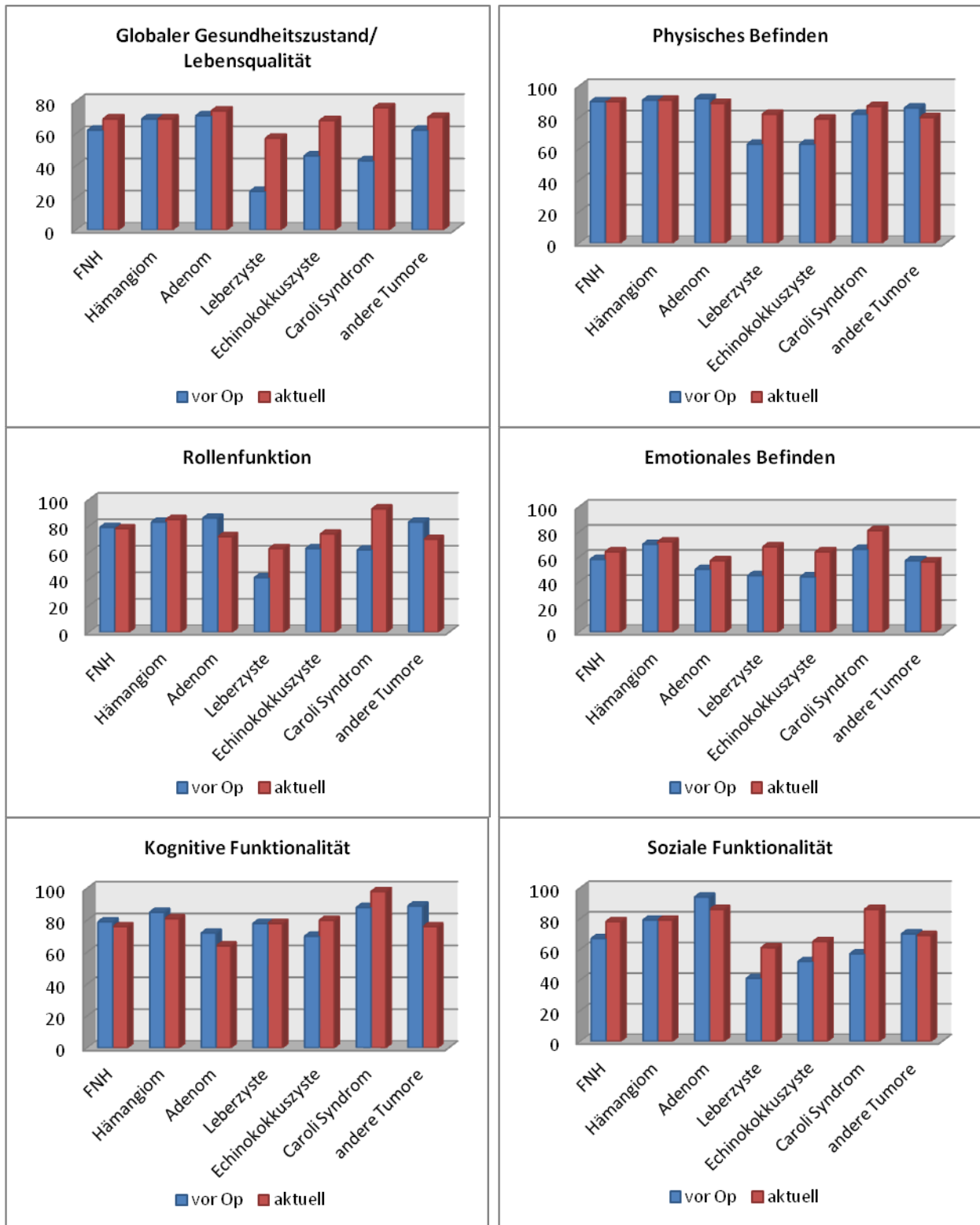


Abbildung 7: GHS und Funktionsskalen der einzelnen Tumorguppen

Daraus ist zu erkennen, dass alle Tumorentitäten ihre „allgemeine Lebensqualität bzw. ihren globalen Gesundheitszustand“ nach der Operation besser bewertet haben, wobei sich die Veränderung der Mittelwerte besonders bei Patienten mit der Diagnose Leberzyste (24,07 vs. 57,40,  $p=0,011$ ) und FNH (61,73 vs. 72,84,  $p=0,022$ ) als statistisch signifikant herausstellte.

Auch bei der Skala für „physisches Befinden“ profitierte besonders die Gruppe der Leberzyste (62,96 vs. 81,48,  $p=0,035$ ) von der Resektion ihrer Leberläsion. Dem folgte dann mit einer Verbesserung der Mittelwerte die Gruppe der Echinokokkuszysten (62,96 vs. 78,52,  $p=0,058$ ) und die Patienten mit der Diagnose Caroli-Krankheit (81,90 vs. 87,14,  $p=0,892$ ). Lediglich die Patienten mit einem Adenom (92,22 vs. 88,89,  $p=0,180$ ) und die Gruppe andere Tumore (85,92 vs. 80,0,  $p=0,357$ ) schätzten ihre postoperative Physis leicht schlechter ein.

Klinisch relevante Verbesserungen von mind. 10 bis 30 Punkten (26) auf der Skala für „Rollenfunktion“ waren bei den Gruppen Caroli-Krankheit (61,90 vs. 92,86), Leberzyste (40,74 vs. 62,96) und Echinokokkuszyste (62,96 vs. 74,07) zu verzeichnen. Während der Mittelwert bei den Patienten mit einer FNH nur leicht um 0,62 Punkte fiel (79,01 vs. 78,39), sank dieser um mindestens 10 Punkte in der Gruppe andere Tumore und bei den Adenom-Patienten (86,11 vs. 72,22).

Bei der Skala für „emotionales Befinden“ ist zu erkennen, dass alle Tumorentitäten bis auf die Gruppe der anderen Tumore ihre emotionale Belastbarkeit nach der chirurgischen Intervention besser einschätzten, wobei die Patienten mit einer Leberzyste besonders von der Operation profitierten (45,37 vs. 67,59,  $p=0,012$ ). Wesentlich emotional stabiler fühlten sich auch die Patienten mit der Diagnose Echinokokkuszyste, wo der Mittelwert von 44,44 auf 63,89 ( $p=0,090$ ) stieg, gefolgt der Subpopulation Caroli-Krankheit mit einem Anstieg des Mittelwerts um 15,41 Punkte (65,54 vs. 80,95,  $p=0,144$ ).

Im Bereich „kognitive Funktionalität“ gaben alle Patienten bis auf die Gruppe der Echinokokkuszysten (70,37 vs. 79,63,  $p=0,109$ ) und der Caroli-Krankheit (88,09 vs. 97,62,  $p=0,180$ ) aktuell mehr Defizite als vor dem Eingriff an, wobei jedoch keine Veränderung der Werte als statistisch signifikant anzusehen ist.

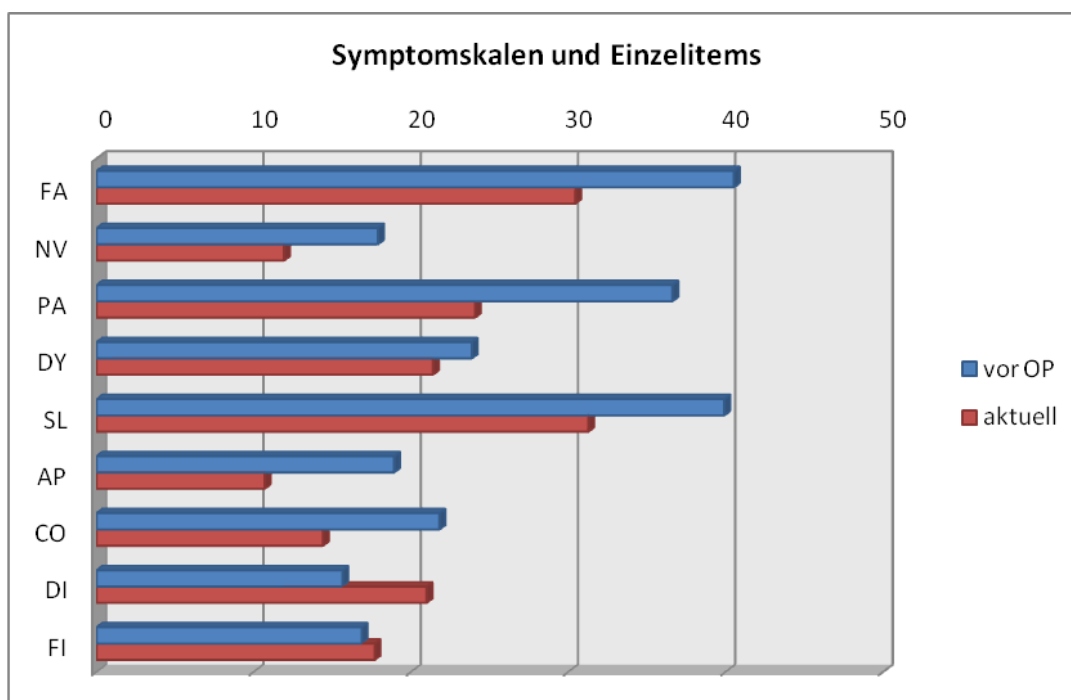
Leichte Einbußen (Mittelwert-Differenz  $< 10$  Punkte) im Bereich der „sozialen Funktionalität“ gaben die Adenom-Patienten (86,11 vs. 94,44,  $p=0,180$ ) und die Gruppe der anderen Tumore (70,37 vs. 68,51,  $p=0,866$ ) an. Alle anderen Tumorentitäten schätzten ihre aktuelle soziale Kompetenz besser ein als vor der

Operation. Besonders die Verbesserung des sozialen Befindens bei den Patienten mit der Diagnose FNH ist als statistisch signifikant (66,67 vs. 78,39,  $p=0,05$ ) einzustufen. Die Patienten mit einem Hämangiom beurteilten ihre „soziale Funktionalität“ wie auch ihr „physisches Befinden“ als gleichbleibend.

#### 4.3.3 Symptomskalen und Einzelitems

##### Gesamte Studienpopulation

Eine statistisch signifikante Symptomverbesserung wurde nach der operativen Therapie der gutartigen Lebertumore in 2 von 3 Symptomskalen und in 3 von 6 Einzelitems beobachtet (siehe Abbildung 8).

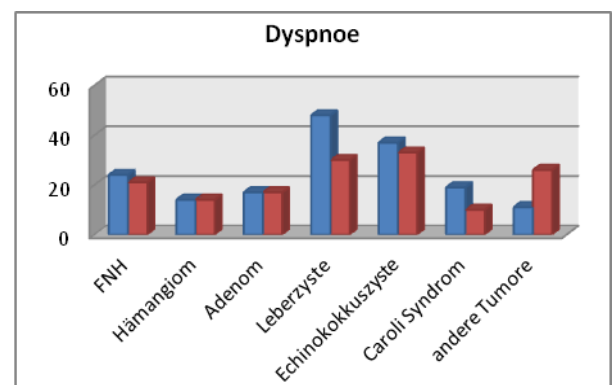
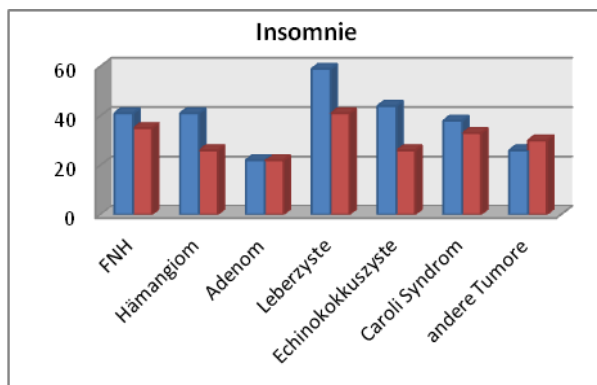
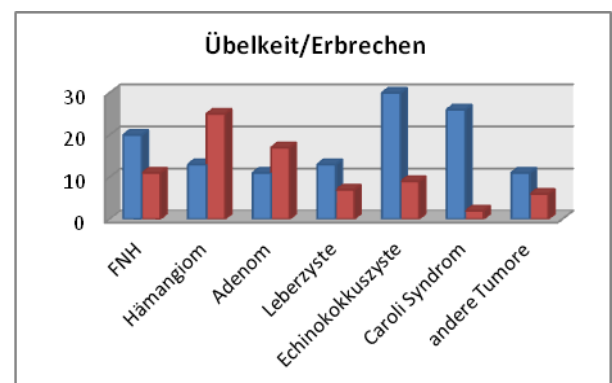
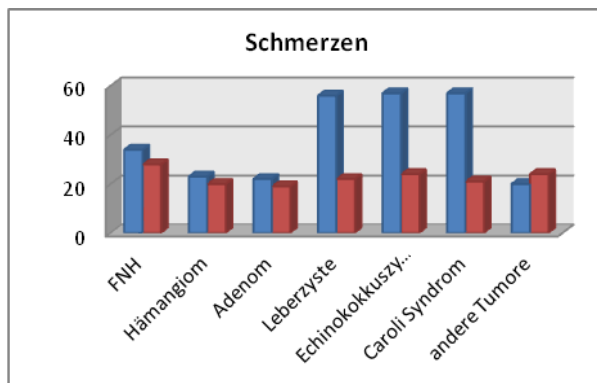
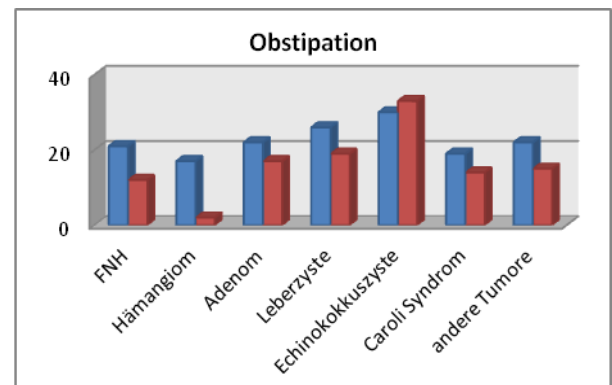
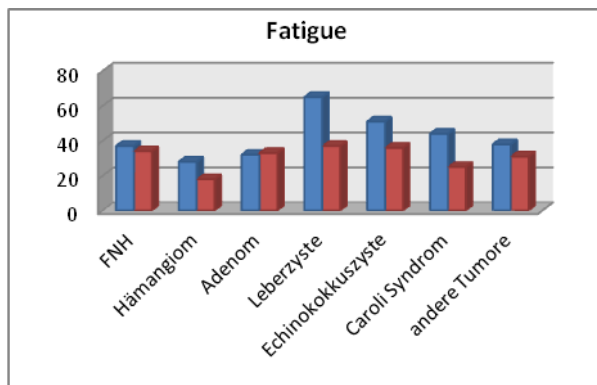


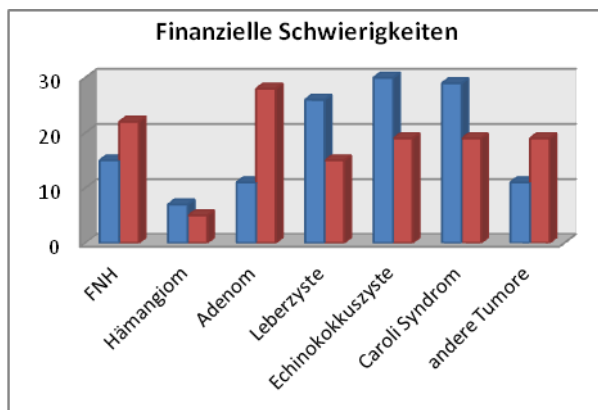
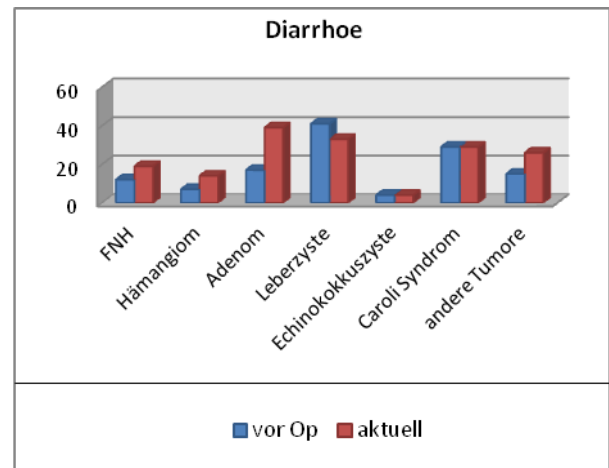
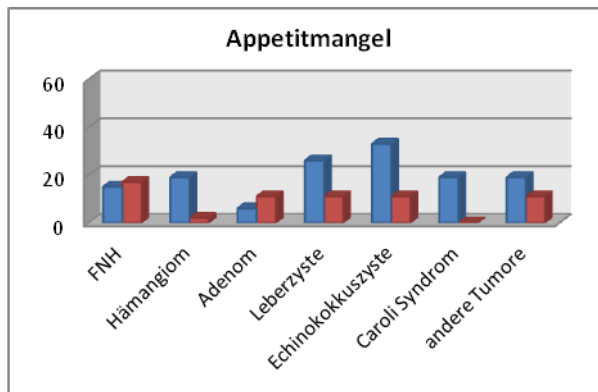
**Abbildung 8: Symptomskalen und Einzelitems der gesamten Studienpopulation**

Bei den Symptomskalen ist besonders das Ausmaß des Symptommrückgangs in den Bereichen „Fatigue“ ( $p=0,004$ ) und „Schmerzen“ ( $p=0,001$ ) als statistisch sehr signifikant einzuordnen. Auch auf der Skala für „Übelkeit und Erbrechen“ reduzierten sich die Beschwerden von 17,90 auf 11,93 Punkte. Weiterhin konnte eine relevante Symptomverringering auf fast allen Einzelitemskalen beobachtet werden. Lediglich der Itemscore „Diarrhoe“ verschlechterte sich sich signifikant von 15,64 auf 20,99

Punkte ( $p= 0,039$ ). Auch die Beantwortung der Frage nach der Auswirkung der Erkrankung auf die „finanzielle Situation“ fiel um 0,82 Punkte leicht schlechter aus. Dafür konnte eine statistisch signifikante Symptomverbesserung in den Bereichen „Schlaflosigkeit“ ( $p=0,027$ ), „Appetitmangel“ ( $p=0,033$ ) und „Obstipation“ ( $p=0,027$ ) nachgewiesen werden.

### Einzelne Tumorentitäten





**Abbildung 9: Symptomskalen und Einzelitems der einzelnen Tumorentitäten**

Bei der Subpopulation FNH war nach der Operation eine Symptomverbesserung in allen 3 Symptomskalen zu beobachten. Auch die Einzelitems „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, und „Obstipation“ wurden postoperativ besser bewertet. Allerdings klagten die Patienten nach dem Eingriff etwas öfter, jedoch nicht signifikant häufiger über „Appetitmangel“, (14,81 vs. 17,28,  $p=0,596$ ), „Diarrhoe“ (12,34 vs. 18,52,  $p=0,223$ ) und über „finanzielle Einbußen“ (14,81 vs. 22,22,  $p=0,343$ ). Bei den Patienten mit der Diagnose Hämangiom konnte ein Beschwerderückgang in den Symptomskalen „Fatigue“ (28,17 vs. 17,46,  $p=0,372$ ) und „Schmerzen“ (22,62 vs. 20,24,  $p=0,779$ ), sowie in den Einzelitems „Schlaflosigkeit“ (40,48 vs. 26,19,  $p=0,138$ ), „Appetitmangel“ (19,05 vs. 2,38,  $p=0,104$ ) und „Obstipation“ (16,67 vs. 2,38,  $p=0,059$ ) verzeichnet werden. Auch die finanzielle Situation“ (7,14 vs. 4,76,  $p=0,785$ ) besserte sich wieder nach der chirurgischen Intervention. Jedoch klagten diese Patienten postoperativ etwas häufiger über „Übelkeit/Erbrechen“ (13,10 vs. 25,0,  $p=0,236$ ) und „Diarrhoe“ (7,14 vs. 14,28,  $p=0,180$ ). Die Patienten mit der Tumorentität Adenom zeigten auf der Symptomskala „Schmerzen“ (22,22 vs. 19,44,  $p=0,655$ ) und auf der Einzelitemskala „Obstipation“ (22,22 vs. 16,67,  $p=0,317$ ) eine Beschwerdebesserung.



Gleichbleibend bewerteten sie Einschränkungen im Bereich „Dyspnoe“ (16,67) und „Schlaflosigkeit“ (22,22). Dagegen fühlten sie sich nach der Resektion in ihrer Physis etwas mehr beeinträchtigt durch „allgemeine Müdigkeit“ (31,48 vs. 33,33,  $p=1,000$ ), „Übelkeit/Erbrechen“ (11,11 vs. 16,67,  $p=0,655$ ), „Appetitmangel“ (5,56 vs. 11,11,  $p=0,317$ ) und durch eine etwas häufigere „Durchfallneigung“ (16,67 vs. 38,89,  $p=0,180$ ). Auch die „finanzielle Situation“ verschlechterte sich nach der Operation von 11,11 auf 27,78 ( $p=0,180$ ).

Die Patienten der Subpopulation Leberzyste und Caroli-Krankheit profitierten am meisten von der chirurgischen Entfernung ihrer Leberläsion. Auf allen Symptom- und Einzelitemskalen war ein Rückgang der Beschwerdesymptomatik zu beobachten. Eine statistisch signifikante Symptomverbesserung zeigte sich bei der Gruppe der Leberzysten auf den 2 von 3 Symptomskalen „Fatigue“ (65,43 vs. 37,03,  $p=0,038$ ) und „Schmerz“ (55,55 vs. 22,22,  $p=0,016$ ), sowie auf dem Itemscore „Appetitmangel“ (25,92 vs. 11,11,  $p=0,046$ ). Weitere klinisch bedeutsame Verbesserungen ( $\geq 10$  Punkte) zeigten sich für die Leberzysten-Subpopulation auf den Skalen „Dyspnoe“ (48,15 vs. 29,63,  $p=0,168$ ), „Schlaflosigkeit“ (59,26 vs. 40,74,  $p=0,236$ ) und „finanzielle Schwierigkeiten“ (25,92 vs. 14,81,  $p=0,180$ ).

Bei den Patienten mit einer Caroli-Krankheit waren klinisch relevante Verringerungen der Mittelwerte von über 10 Punkten auf allen 3 Symptomskalen („Fatigue“ 44,44 vs. 25,39,  $p=0,173$ ; „Übelkeit/Erbrechen“ 26,19 vs. 2,38,  $p=0,066$ ; „Schmerzen“ 57,14 vs. 21,43,  $p=0,058$ ) und auf den Einzelitemscore „Appetitmangel“ (19,05 vs. 0,0  $p=0,180$ ) zu verzeichnen. Nur auf das Auftreten einer „Diarrhoe“ schien die Operation keinen Einfluss zu haben, da sich ein Mittelwert sowohl vor der Behandlung als auch nach dem Eingriff von 28,57 ergab. Zu einer Symptomverschlechterung kam es bei beiden Tumorgruppen auf keiner Skala.

Bei der Diagnose Echinokokkuszyste stellte sich ein ähnliches Bild dar. Bedeutsame Unterschiede im Sinne einer Beschwerdenreduktion konnten auf allen 3 Symptomskalen („Fatigue“ 50,62 vs. 35,80,  $p=0,293$ ; „Übelkeit/Erbrechen“ 29,63 vs. 9,26,  $p=0,109$ ; „Schmerzen“ 57,41 vs. 24,07,  $p=0,028$ ), sowie in den Bereichen „Schlaflosigkeit“ (44,44 vs. 25,92,  $p=0,102$ ), „Appetitmangel“ (33,33 vs. 11,11,  $p=0,066$ ) und „finanzielle Probleme“ (29,63 vs. 18,52,  $p=0,180$ ) herausgearbeitet werden. Der Umfang der Verbesserung reichte von 11,11 Punkten (Einzelitem „finanzielle Schwierigkeiten“) bis 33,3 Punkten (Skala „Schmerzen“). Die „Kurzatmigkeit“ wurde postoperativ leicht besser eingeschätzt (37,04 vs. 33,33,  $p=0,317$ ) als vor der

Behandlung. Dafür klagten die Patienten nach der Therapie etwas häufiger über „Verstopfung“ (29,63 vs. 33,33,  $p=0,655$ ).

Die Gruppe andere Tumore präsentierte nach der Operation niedrigere Scores, d.h. weniger Beschwerden auf den Skalen für „Fatigue“ (38,27 vs. 30,86;  $p=0,600$ ), „Übelkeit/Erbrechen“ (11,11 vs. 5,55,  $p=1,000$ ) , „Appetitmangel“ (18,52 vs. 11,11,  $p=0,680$ ) und „Obstipation“ (22,22 vs. 14,81,  $p=0,593$ ). Jedoch war ihr körperliches Befinden etwas häufiger eingeschränkt durch „Schmerzen“ (20,7 vs. 24,07,  $p=0,833$ ), „Dyspnoe“ (11,11 vs. 25,92,  $p=0,257$ ), „Schlaflosigkeit“ (25,92 vs. 29,63,  $p=0,564$ ) und das Auftreten einer „Diarrhoe“ (14,81 vs. 25,92,  $p=0,083$ ). Außerdem berichteten diese Patienten nach dem Eingriff auch vermehrt über „finanzielle Probleme“ (1,11 vs. 18,52,  $p=0,713$ ).

#### 4.3.4 Auswertung der abschließenden Frage nach erneuter operativer Therapiewahl

Zusätzlich ergänzten wir den Fragebogen mit der abschließenden Frage, ob sich die Patienten aus heutiger Sicht wieder für eine Operation entscheiden würden. Von den 81 Patienten, die den Fragebogen zurückgeschickt hatten, würden sich 91,3 % des Studienkollektivs, wenn sie die Wahl hätten, wieder für eine Leberresektion entscheiden. Gegen eine Operation würden sich 5 Patienten entscheiden. Leider blieb bei 2 Patienten die letzte Frage unbeantwortet.

**Tabelle 16: Auswertung der abschließenden Frage: Würden Sie sich aus heutiger Sicht wieder für eine Operation entscheiden?**

| Diagnose          | ja |      | nein |      | k.A. |     | gesamt |
|-------------------|----|------|------|------|------|-----|--------|
|                   | n  | %    | n    | %    | n    | %   |        |
| FNH               | 25 | 92,6 | 1    | 3,7  | 1    | 3,7 | 27     |
| Adenom            | 6  | 100  | 0    | 0    | 0    | 0   | 6      |
| Hämangiom         | 10 | 71,4 | 3    | 21,4 | 1    | 7,1 | 14     |
| Leberzyste        | 8  | 88,9 | 1    | 11,1 | 0    | 0   | 9      |
| Echinokokkuszyste | 9  | 100  | 0    | 0    | 0    | 0   | 9      |
| Caroli-Krankheit  | 7  | 100  | 0    | 0    | 0    | 0   | 7      |
| andere Tumore     | 9  | 100  | 0    | 0    | 0    | 0   | 9      |
| gesamt            | 74 | 91,3 | 5    | 6,2  | 2    | 2,5 | 81     |

## **5. Diskussion**

Heutzutage werden wir immer häufiger mit der Diagnose „benigner Lebertumor“ konfrontiert. Gründe hierfür liegen im weitverbreiteten Einsatz modernster radiologischer bildgebender Verfahren, die längst zum Standard im Rahmen von Routine- oder Screeninguntersuchungen geworden sind (1, 2, 3). Da es sich in der Mehrzahl der Fälle um sogenannte Inzidentalome handelt, werden im Verlauf weitere radiologische und nuklearmedizinische Diagnostikverfahren notwendig zur eindeutigen Abklärung der Lebertumorentität, da eine korrekte Diagnose für die weitere Therapieentscheidung von enormer Bedeutung ist (1, 5). Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung radiologischer Diagnoseverfahren kann heutzutage eine Sensitivität in der Diagnose fokaler Leberläsionen im CT von 72,2%, im MRT von 81,8% und im kontrastmittelverstärkten Ultraschall (KMUS) sogar von bis zu 95,5% erreicht werden (6). Auch Seitz et al. arbeiteten den zunehmenden diagnostischen Stellenwert von KMUS und MRT in der Entitätsdiagnostik fokaler Leberläsionen heraus (7). Trotz alledem stellt die eindeutige Dignitätsklärung und die Differenzierung der einzelnen Lebertumore untereinander auch heute noch eine diagnostische Herausforderung dar (3, 8). In einigen Fällen ist eine definitive Dignitätsklärung erst mit dem histopathologischen Befund der resizierten Läsion möglich (2, 3). Durch den stetigen Fortschritt in der Leberchirurgie kann gegenwärtig durch den Einsatz von leberparenchymsparenden oder laparoskopischen Resektionen die elektive Leberteileresektion an erfahrenen hepatobiliären Operationszentren mit hoher Effektivität und Sicherheit durchgeführt werden, und stellt für einige Patienten mit gutartigen Lebertumoren eine wichtige Therapieoption dar (3, 11, 13, 14). Da es sich letztendlich aber immer noch um eine gutartige Erkrankung handelt, sind klare Indikationsstellungen an die operative Therapie essentiell. Generell in der Literatur akzeptierte Operationsindikationen sind 1) schwere bzw. fortschreitende Symptomatik, 2) nicht eindeutige Diagnose bzw. bestehender Malignomverdacht, 3) Gefahr der Blutung oder Ruptur (13). Daneben sind besonders für die Sicherheit der Patienten aber auch folgende eindeutige Anforderungen an die Operation benigner Lebertumore unabdingbar, wie z.B. „minimale Mortalitäts- und geringe Morbiditätsraten“, möglichst keine Fremdbluttransfusionen und nicht zuletzt ein „zufrieden stellendes Langzeitergebnis“, wie der „Beschwerdebeseitigung bei symptomatischen Tumoren“,

das „Ausbleiben neuer operationsbedingter Probleme“ und im Besonderen die mögliche Verbesserung der Lebensqualität (3).

Deswegen sollen zunächst die Ergebnisse der operativen Therapie benigner Leberläsionen unserer Patientenpopulation dargestellt und mit denen der aktuellen Literatur verglichen werden. Abschließend wird die Lebensqualitätsevaluation vor und nach erfolgter chirurgischer Therapie diskutiert.

## **5.1 Stichprobencharakteristika**

Das Lebensalter unseres gesamten Patientenkollektivs betrug im Median 44 Jahre (13-74 Jahre), was mit den durchschnittlichen Altersangaben der aktuellen Literatur kongruiert (2, 8, 13, 14, 15). Ebenso charakteristisch spiegelt unsere Stichprobe die eindeutige Prädisposition für das weibliche Geschlecht wider. Mit 74,7% sind die Frauen überdurchschnittlich häufig vertreten. Dabei sind über 50% der weiblichen Patienten, die aufgrund eines benignen Lebertumors operiert worden sind, in den Altersgruppen 30-49 Jahre vertreten, d.h. sie befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im gebärfähigen Alter, wofür Gründe in der Ätiopathogenese benigner Lebertumore zu suchen sind.

Die häufigste Diagnose stellte mit 45 Patienten die FNH dar. Obwohl in der Literatur das kavernöse Hämangiom als der häufigste Lebertumor beschrieben wird (5), stellte es in unserem Patientenkollektiv nur die zweithäufigste Tumorentität mit 28 Patienten dar. Dem folgten in absteigender Häufigkeit die Diagnose Echinokokkuszyste, Leberzyste, Caroli-Krankheit und das Adenom. Eine Erklärung für die hier von der Literatur divergierenden Häufigkeitsangaben ist, dass sich bei unseren Daten keine Inzidenz- oder Prävalenzangaben ableiten lassen, da in der vorliegenden Arbeit ein besonderer Fokus auf die Patienten gelegt wurde, die sich aufgrund ihrer benignen Lebererkrankung einer chirurgischen Intervention unterzogen haben.

In 78,8% der Fälle konnte die präoperativ gestellte Diagnose mit dem endgültigen histopathologischen Befund bestätigt werden. Jedoch war bei 31 Patienten (21,2%) die Diagnose inkorrekt und musste revidiert werden. Dabei bereitete die Diagnose FNH mit einem Anteil von 51,6% (16 Patienten) von den 31 Patienten besonders Schwierigkeiten ein definitive Diagnose zu stellen. So wurde bei einem Großteil der Patienten mit einer FNH die Indikation zur Operation aufgrund eines bestehenden

Adenom- bzw. Malignomverdachts gestellt. Das deckt sich mit der Literatur der letzten Jahre. Trotz der großen Fortschritte der bildgebenden Verfahren gibt es immer noch eine nicht zu vernachlässigende Anzahl von Patienten mit einer inkorrekten präoperativen Diagnose. In der Studie von Charny et al. konnten beispielsweise nur 42 der insgesamt 62 präoperativ gestellten Diagnosen (67,7%) mit dem endgültigen histopathologischen Befund bestätigt werden (2). Während anhand klar definierter radiologischer Kriterien das Hämangiom, die einfache Leberzyste und auch die Echinokokkuszyste eindeutig determiniert werden können, stellt die differentialdiagnostische Abgrenzung der FNH vom Leberzelladenom immer noch eine diagnostische Herausforderung dar (3, 8). Federle beschrieb in seiner Studie, dass bei Läsionen größer als 3 cm im CT nur in 65% der Fälle der typische zentrale Narbenstern darstellbar ist, wohingegen bei kleineren FNH-Foci dies nur noch in 35% der Fälle möglich ist (46). Auch Bioulac-Sage wies in einem Artikel auf die immer noch bestehenden diagnostischen Schwierigkeiten in der eindeutigen Differenzierung zwischen den Tumorentitäten FNH und LZA und LZA und HCC hin, welche sich nochmals erhöhen, wenn der Tumor sich in einer vorgeschädigten bzw. zirrhotischen Leber entwickelt (16, 17, 18). Gleichzeitig sieht er aber in der pathomolekularen Klassifikation des LZA aber auch der FNH und deren Weiterentwicklung das Potential, inkorrekte Befunde zu vermeiden bzw. letzte diagnostische Zweifel weitestgehend ausräumen zu können, mit der Möglichkeit eine optimale, auf die Subtypen und deren Risikoeinteilung abgestimmte und individualisierte Therapie einleiten zu können (16, 17, 18).

Bei der Wahl des Operationsverfahren waren in 53,4% der Fälle (78 Patienten) eine Majorresektion im Sinne einer Hemi- oder erweiterten Hemihepatektomie notwendig. Eine leberparenchymsparende Leberresektion konnte bei 68 Patienten (46,6%) durchgeführt werden. Damit liegen wir leicht über den Angaben der Majorresektionsraten anderer Studien der aktuellen Literatur. Charny et al. bezifferte den Anteil an den in ihrer Studie durchgeführten Hemi- bzw. erweiterten Hemihepatektomien mit 33,8% (2). Weimann et al. wandten in 29,9% der Fälle ausgedehnte Leberresektionen an (8). Die Arbeitsgruppe von Kim et al. gaben Majorresektionsraten von 39,4% an (76), wohingegen der Anteil bei Ibrahim et al. 48,8% (14) und bei den von Lordan et al. publizierten Ergebnisse sogar 57% (12) ausmachte. Dabei ist aber wichtig anzumerken, dass bei den eben genannten Arbeitsgruppen bzw. in deren Studien keine Patienten mit der Diagnose Caroli-

Krankheit, Echinokokkuszyste oder mit einem Leberabszeß, wie in unserem Patientenkollektiv vertreten waren. Allein bei der Subpopulation Caroli-Krankheit war aufgrund des Befallmusters in 92,3% der Fälle, d.h. bei 12 von 13 Patienten eine Majorresektion erforderlich. Ebenso war aufgrund der beträchtlichen Größe (bis zu 230 mm) einiger Tumore bei allen 6 Patienten mit einem Leberabszeß und bei 12 von 21 Patienten mit einem Echinokokkusbefund unter kurativer Absicht eine Hemi-/ erweiterte Hemihepatektomie unumgänglich. Lediglich diese 30 Patienten aus den 3 Subpopulationen machen 38,5% der durchgeführten Majorresektionen aus.

Die mediane Operationszeit betrug in der vorliegenden Arbeit 200 Minuten, wobei die Operation bei den Hemihepatektomien im Median 236,5 Minuten dauerte, während der Eingriff bei den leberparenchymsparenden Resektionen im Median nur 150 Minuten beanspruchte. Die Patienten konnten unsere Klinik im Median nach 14 Tagen stationären Aufenthalt verlassen, wobei die mediane postoperative Verweildauer 9 Tage betrug.

Trotz des im Vergleich zu anderen Arbeiten über dem Durchschnitt liegendem Anteil an ausgedehnten Leberteilresektionen verlief der weitere postoperative Aufenthalt bei 82,9% der Patienten komplikationslos, d.h. ohne weitere Unterscheidung lag die generelle Morbiditätsrate in unserem Patientengut bei 17,1%, die vergleichbar mit denen anderer Studien ist (2, 8, 11). Die Mortalitätsrate betrug in dieser Untersuchung 0%. Die bisher größte in der Literatur veröffentlichte Studie, mit 827 durchgeführten Leberresektionen aufgrund eines benignen Lebertumors, ist die im Jahre 2008 publizierte Studie von Feng et al. mit einer dokumentierten Morbiditätsrate von 13,5% und einer Mortalitätsrate von 0,24% (15). In anderen Studien variieren die Komplikationsraten zwischen 8,9% (12), 10,7% (11) und 24,9% (8). Ähnliche Aussagen konnte Charny et al. auch in der 2001 publizierten Studie treffen, wo er seine Ergebnisse der chirurgischen Behandlung benigner Lebertumore über einen 7-Jahres-Zeitraum darlegte. Dabei lag deren postoperative Komplikationsrate bei 21%. Die Mortalitätsrate betrug, wie auch in den zuvor genannten Untersuchungen 0% (2). Die am häufigsten in der Literatur beschriebenen Komplikationen sind: sterile Flüssigkeitsansammlungen, Gallenleckagen, Wundheilungstörungen, Harnwegsinfektionen, perihepatische Abszesse, Cholangitiden und Thromboembolien (2, 8, 12, 13, 15). Die beiden häufigsten in unserer Patientenpopulation aufgetretenen Komplikationen waren mit 10 Patienten das postoperative Biliom und die transiente Wundinfektion (5 Patienten). Bei drei Patienten wurde eine Relaparotomie erforderlich,

aufgrund einer zuvor diagnostizierten Galleleckage. Zwei von diesen Patienten wurden zuvor mit einer linkslateralen Resektion behandelt. Dies kongruiert mit Beobachtungen in der Literatur, die beschreiben, dass Galleleckagen nicht nur nach größeren, nicht segmentorientierten, sondern auch nach linkslateralen Resektionen signifikant häufiger auftreten (78). Weitere typische, in absteigender Häufigkeit aufgetretene Komplikationen waren die Cholangitis, der Harnwegsinfekt und die tiefe Beinvenenthrombose. Eine, in der Literatur zunehmend Anwendung findende, differenzierte Einordnung der postoperativen Komplikationen ist die Klassifikation nach Clavien und Dindo, die anhand der Art und Invasivität der therapeutisch notwendigen Konsequenzen zur Korrektur eingetretener Komplikationen, fünf Schweregrade an chirurgischen Komplikationen unterscheidet (75, 76). In Grad I und II werden alle Komplikationen katalogisiert, die eine Abweichung vom geplanten postoperativen Verlauf darstellen und mit konservativen bzw. pharmakologischen Interventionen gut behandelbar sind (75, 76). Komplikationen ab Grad III erfordern hingegen schon chirurgische, endoskopische bzw. radiologische Maßnahmen in Lokal- (IIIa) oder Allgemeinanästhesie (IIIb) (75, 76). Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung nach sich ziehen, werden unter Grad IV zusammengefasst (75, 76). Anhand der Invasivität der Therapie kann man niedriggradige (Grad I-II) und höhergradige (Grad III-V) Komplikationen unterscheiden (75, 76). Demnach betrug in der vorliegenden Arbeit der Anteil an niedriggradigen Komplikationen 9,6% und die Rate an höhergradigen Komplikationen 7,5%. Da die anderen zuvor zitierten Arbeitsgruppen ihre beobachteten Komplikationen nicht näher nach der Clavien-Dindo-Klassifikation bewertet haben und einige Autoren subjektive, nicht klar definierte Einteilungen wie Minor- und Majorkomplikationen verwendeten (8, 77), ist die Vergleichbarkeit mit anderen Patientenkollektiven etwas eingeschränkt. Lediglich Lordan et al. differenzierte von der generellen Morbiditätsrate mit Hilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation noch den Anteil an höhergradigen Komplikationen. Diese lag in seiner Serie von 75 Leberresektionen bei 1,3% (12).

Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung der Effizienz einer Therapie stellt neben der Mortalitäts- und Morbiditätsrate auch die Dokumentation der Rezidivhäufigkeit dar. Während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums, der im Median 50 Monate betrug und von 3 bis 95 Monate variierte, entwickelten nur 13 Patienten ein Rezidiv, was einer Rezidivrate von 8,9% für die gesamte Studienpopulation entspricht. Dabei handelte es sich bei 7 Patienten nicht um echte Rezidive, sondern um ein langsames

Wachstum präexistenzieller Leberläsionen im verbliebenen Lebergewebe. Bei den restlichen 6 Patienten handelte es sich um Rezidive von Leberzysten. Alle 13 Patienten wurden mehrfach klinisch-radiologisch nachuntersucht. Bei keinem Patienten war bis zum Zeitpunkt der Nachbefragung ein Re-Intervention notwendig.

## **5.2 Lebensqualitätsevaluation**

Auf der Grundlage, dass es sich letztendlich aber um eine gutartige Lebererkrankung handelt, ist die alleinige Beurteilung des Behandlungserfolges anhand der klassischen Variablen wie die Mortalitäts-, Morbiditäts- und Rezidivraten unzureichend (24, 25, 27). Vielmehr rückt gerade für Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff aufgrund einer benignen Lebererkrankung unterziehen, neben geringen Morbiditäts- und Rezidivraten die Lebensqualität als bedeutsamstes Behandlungsziel maßgeblich in den Vordergrund. Besonders in den letzten 15 Jahren erlangte die Evaluation der Lebensqualität, als wichtiger Outcome-Parameter und Instrumentarium für die Qualitätssicherung, einen zunehmend höheren Stellenwert und wird vermehrt in die Patientenversorgung und Nachsorge integriert (29). In einer prospektiven longitudinalen Studie konnte Poon et al. eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit einem HCC nach erfolgter Hepatektomie herausarbeiten (79). Ähnliche Ergebnisse wurden von Martin et al. publiziert. In ihrer ebenfalls prospektiven longitudinalen Studie untersuchten sie die Lebensqualität von 32 Patienten, die aufgrund eines malignen Lebertumors mit einer Minor- oder Majorresektion behandelt worden sind (29). Dabei konnten sie veranschaulichen, dass Patienten selbst nach einer ausgedehnten Leberresektion nach 3 Monaten die Ausgangswerte ihrer Lebensqualität erreichten, und eine nachhaltige Steigerung im physischen, emotionalen und globalen Gesundheitszustand nach 6 Monaten realisierbar ist (29). Eine 2006 veröffentlichte Studie von Eid et al. analysierte die Lebensqualität von Patienten, die infolge einer primären Leberneoplasie oder wegen Lebermetastasen mit einer Major- bzw. Minorresektion oder Radiofrequenzablation therapiert worden sind (27). Eid et al. resümierten, dass erwartungsgemäß in allen 3 Gruppen vorübergehende Einbußen der Lebensqualität beobachtet werden konnten, die sich aber nach 3 bzw. 6 Monaten postoperativ zurückgebildet hatten, so dass nach einer gewissen Erholungszeit signifikante Verbesserungen in allen 3 Gruppen registriert



werden konnten (27). Diese Studien zeigen exemplarisch erfolgreiche Lebensqualitätsevaluationen in der hepatobiliären Chirurgie, wobei der bisherige Fokus jedoch nur auf malignen Grunderkrankungen lag.

Obwohl die Lebensqualität den wohl wichtigsten Outcome-Parameter bei benignen Erkrankungen darstellt, ist die Datenlage in der Literatur bezüglich solcher Evaluationen unzulänglich. Wenngleich verschiedene Studien belegen konnten, dass 80-89% der Patienten mit auf die benigne Lebererkrankung zurückzuführende Beschwerden nach der Leberresektion asymptomatisch waren (2, 10, 12, 13), bleibt aber kritisch anzumerken, dass diese Studien sich nur auf eine Auswahl von Patienten konzentrieren und sich oft nur auf ein einzelnes Symptom beziehen. Einzig in der Studie von Banz et al. wurde nach erfolgter Leberresektion die Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ C30 Fragebogens nicht nur bei Patienten mit bösartigen Lebertumoren sondern auch bei 46 Patienten mit benignen Leberläsionen erhoben (23). Betrachtet man allein die Auswertung des EORTC-QLQ C30 Fragebogens von den Patienten mit benignen Lebererkrankungen kann man mit unserem Studienkollektiv vergleichbare Ergebnisse in den Funktionsskalen und der Skala für die allgemeine Lebensqualität feststellen. Allerdings wies die Stichprobe von Banz et al. wesentlich schlechtere Werte in allen Symptomskalen und Einzelitemscores auf (23). Da präoperativ keine Lebensqualitätsevaluation erfolgt ist, d.h. keine Ausgangswerte der Lebensqualität vorliegen, kann auch nicht der Verlauf bzw. die Entwicklung der Lebensqualität beurteilt werden, so dass keine konkreten Rückschlüsse gezogen werden können, ob und inwieweit die Patienten von der Operation profitierten. Ebenso kann auch nicht eruiert werden, ob die wesentlich schlechteren Werte der Symptom- und Einzelitemskalen durch die Leberresektion bedingt sind oder doch eher beeinflusst sind durch schon zuvor bestehende Grunderkrankungen.

Deswegen war das Ziel dieser Arbeit den Einfluss der Leberresektion auf die Lebensqualität der Patienten mit einem benignen Lebertumor herauszuarbeiten.

Anhand einer postalischen Befragung mit Hilfe des EORTC-QLQ C30 wurden die Patienten gebeten, retrospektiv ihre Lebensqualität vor der chirurgischen Intervention und ihre derzeitige Lebensqualität zu evaluieren. Von den insgesamt 146 angeschriebenen Patienten beteiligten sich 81 Patienten an der Studie, was einer Rücklaufquote von 55,5% entspricht.

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse der EORTC-Auswertung vor und nach erfolgter chirurgischer Intervention, konnte veranschaulicht werden, dass sich für die gesamte Studienpopulation allein für die „allgemeine Lebensqualität“ bzw. den „globalen Gesundheitszustand“ eine höchst signifikante Verbesserung nach Resektion der gutartigen Leberläsion einstellte. Ebenso war in 4 von 5 Funktionsskalen eine Verbesserung der Mittelwerte zum Zeitpunkt nach der Operation zu beobachten, wobei unser Studienkollektiv signifikant besser ihr „soziales“ und „emotionales Befinden“ bewerteten. Gleichermaßen konnte im Verlauf eine Beschwerdebesserung in 2 von 3 Symptomskalen und in 3 von 6 Einzelitems statistisch signifikant nachgewiesen werden. Dabei profitierten die resezierten Patienten besonders im Bereich „Fatigue“, „Schmerzen“, „Insomnie“, „Appetitmangel“ und „Obstipation“. Lediglich im Einzelitemscore „Diarrhoe“ gaben die Patienten postoperativ mehr Probleme an. Mehr Einschränkungen, wenn auch nicht signifikant häufiger führten die Patienten im Bereich der „finanziellen Situation“ an. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die hier befragten Studienteilnehmer, mit einem medianen Alter von 46 Jahren, voll im Berufsleben integriert sind, und ein, wenn auch nur vorübergehender, krankheitsbedingter Ausfall im Job finanzielle Einbußen nach sich ziehen kann.

Bei der separaten Betrachtung der einzelnen Tumorsubgruppen konnte man eindeutig erkennen, dass besonders die Subpopulationen Leberzyste, Echinokokkuszyste und Caroli-Krankheit am meisten von der chirurgischen Entfernung ihrer Leberläsion profitierten. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte sein, dass bei diesen 3 Tumorentitäten die Operationsindikation zu über 90% aufgrund einer schweren, progressiven Symptomatik gestellt wurde. Dies lässt sich auch an der höheren präoperativen Symptomausprägung nachvollziehen, was zu Einschränkungen des Befindens bzw. der Funktionalität in den verschiedensten Bereichen geführt hat, so dass die positiven Effekte der Operation durch Beseitigung der Beschwerdeursache für die eben genannten Subpopulationen am deutlichsten wahrnehmbar waren. Bei den anderen Tumorentitäten wie der FNH wurde in knapp 40% der Fälle aufgrund eines Malignom-/Adenomverdachts die Indikation zur Operation gestellt. Dieser Anteil wuchs bei der Gruppe andere Tumore schon auf über 70%, während er bei den Adenom-Patienten 100% ausmachte. Das heißt nicht, dass diese Tumorguppen präoperativ völlig beschwerdefrei waren, wie sich aus der graphischen Darstellung der Symptom- und Einzelitemskalen ablesen lässt, obgleich ihre Symptomausprägung in einigen Scores jedoch geringer ausfiel, als bei den zuvor genannten Subpopulationen.

Dementsprechend zeigten sie vor der Operation eine nur geringfügig eingeschränkte Lebensqualität. Nichtsdestotrotz konnten auch bei diesen Subpopulationen durch den chirurgischen Eingriff eine Reduktion bevorstehender Symptome und damit eine weitere Steigerung der allgemeinen Lebensqualität erreicht werden.

Zusätzlich ergänzten wir den Fragebogen mit der abschließenden Frage, ob sich die Patienten aus heutiger Sicht und in der Zusammenschau ihrer bisher gemachten Erfahrungen wieder für eine Operation entscheiden würden. Von den 81 Patienten, die den Fragebogen zurückgeschickt hatten, würden sich 91,3% (74 Patienten) der Studienteilnehmer, wenn sie die Wahl hätten, wieder für eine Leberresektion entscheiden.

### **5.3 Schlußfolgerung**

Abschließend kann resümiert werden, dass aufgrund der enormen Fortschritte der bildgebenden Diagnostik zukünftig ein Inzidenzzunahme der benignen Lebertumore zu beobachten sein wird. Aber die Verwendung, der schon mehrfach von diversen Autoren publizierten standardisierten Diagnostik-Algorithmen (10, 77) und die Beachtung neuester Forschungsergebnisse, wie die individuelle Risikobeurteilung z.B. anhand histopathologischer Marker bei der Adenomsotypenklassifizierung (16, 17, 18) und auch der vermehrte Einsatz von kontrastmittelverstärkten Ultraschall im klinischen Alltag (7) stellt ein gute Basis zur gezielten, individuell angepassten Therapieeinleitung dar.

In der Zusammenschau, der in dieser Studie zusammengetragenen Ergebnisse kann konstatiert werden, dass selbst ausgedehnte Leberresektionen an spezialisierten hepatobiliären Operationszentren mit akzeptablen Morbiditätsraten unter 20% bei gleichzeitigen Mortalitätsraten von 0% durchgeführt werden können, so dass die Leberteilresektion für ein ausgewähltes Patientengut mit benignen Lebertumoren als eine sichere und effektive Therapieoption empfohlen werden kann. Darüber hinaus unterstreicht die vorliegende Arbeit die Nachhaltigkeit der Operation bezüglich des nur geringen Rezidivrisikos benigner Leberläsionen. Und nicht zuletzt konnte die vorliegende Untersuchung anhand der bisher ersten in der Literatur veröffentlichten erfolgreichen prä-post-Evaluation der Lebensqualität benigner Lebertumore aufzeigen, dass Patienten auch mit benignen Lebererkrankungen Einschränkungen in diversen

Dimensionen der Lebensqualität aufweisen. Dies hebt hervor, wie wichtig es ist, auch die Sichtweise der Betroffenen, deren physisches, psychisches und soziales Wohlbefinden, bei der Beurteilung eines Behandlungserfolges mit einzubeziehen. So konnte unbeeindruckt der klassischen Variablen gezeigt werden, dass die Leberresektion benigner Lebertumore für eine gewisse Anzahl von Patienten zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität führt. Neben einer signifikanten Reduktion der 5 von insgesamt 9 analysierten Symptome, konnte auch ein signifikanter Einfluss der Leberresektion auf das „emotionale“ und „soziale Befinden“ dieser Patienten nachgewiesen werden. Und die Tatsache, dass sich 91,3% der Studienteilnehmer auch aus heutiger Sicht wieder für eine Operation entscheiden würden, bescheinigt nicht nur die wahrgenommenen positiven Effekte der Leberresektion auf das alltägliche Leben der Patienten, sondern betont insgesamt die Zufriedenheit der Patienten mit der gewählten Behandlungsmethode.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung sind jedoch weitere prospektive Studien erforderlich, um die gewonnenen Ergebnisse zu bestätigen, so dass die Lebensqualitätsevaluation auch bei benignen Erkrankungen stärkere Beachtung im therapeutischen Entscheidungsfindungsprozess findet.

#### **5.4 Kritische Betrachtung der Methode**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Effektivität und Sicherheit der Leberresektion als eine Therapieoption für Patienten mit einem benignen Lebertumor zu überprüfen und den Einfluss der chirurgischen Intervention auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu evaluieren. Zur Erfassung der Lebensqualität und dessen Entwicklung wurde der EORTC-QLQ C30 (version3.0) Fragebogen an alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten postalisch versendet. Von den insgesamt 146 angeschriebenen Patienten, beteiligten sich 81 Patienten an dieser Studie, was einer Rücklaufquote von 55,5% entspricht. Die doch begrenzte Fallzahl von 81 Patienten sollte bei der Bewertung der Ergebnisse Berücksichtigung finden. Da die zusammenfassende, vergleichende Betrachtung keine relevanten Unterschiede in den demographischen, diagnostischen oder operativen Daten zwischen dem gesamten Patientenkollektiv und der Lebensqualitäts-Gruppe hervorbrachte, kann die EORTC-

QLQ C30 Auswertung der QOL-Gruppe als repräsentativ für die gesamte Studienpopulation betrachtet werden.

Kritisch zu beurteilen ist auch der retrospektive Charakter der vorliegenden Studie. Die Patienten wurden nicht nur gebeten mit Hilfe des beiliegenden EORTC-QLQ C30 Fragebogens ihre aktuelle, sondern auch retrospektiv die Lebensqualität für den Zeitpunkt vor der Operation zu evaluieren. Da die Lebensqualität ein subjektives, multidimensionales, über die Zeit dynamisches Konzept darstellt, das u.a. durch veränderte, situationsbezogene persönliche Bewertungsmaßstäbe einem ständigen Wandel unterliegt (23, 24, 25), ist unsicher, inwieweit bzw. wie genau die Komplexität der Lebensqualität eines früheren Zeitpunkts erinnert werden kann. Ein weiterer Kritikpunkt, der sich aus dem retrospektiven Design der Arbeit ergibt, ist der unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeitraum, der in dieser Untersuchung zwischen 3 und 90 Monaten variierte, so dass kein einheitlicher postoperativer Evaluationszeitpunkt der Patienten vorliegt. Deswegen wären weitere Studien, wo die Lebensqualität zeitnah und zu definierten Messpunkten erhoben wird, zur differenzierten Betrachtung der Lebensqualität im Verlauf wünschenswert.

Als letztes sei auf die generelle Schwierigkeit hingewiesen, dass eine spezifische Erfassung der Lebensqualität bezogen auf die Erkrankung, die gerade Gegenstand der Untersuchung ist, nicht immer möglich ist. Zwei Patienten fügten beispielsweise handschriftlich am Ende des Fragebogens folgende Notizen hinzu:

„Mit der großen Leberzyste wurde 2004 auch eine Fibromyalgie diagnostiziert. Da sich die Symptome in den Fragen nicht differenzieren lassen, welcher Erkrankung sie zuzuordnen sind, bitte ich dies bei der Auswertung zu berücksichtigen.“, „bitte bei der Beantwortung berücksichtigen, dass ich inzwischen 72 Jahre bin und einige Wehwehchen hinzugekommen sind, die ja nicht unwesentlich das Allgemeinbefinden beeinträchtigen. Aber trotzdem war die OP richtig. „

Daraus wird deutlich, dass eine Differenzierung spezifischer Lebensbegleitumstände oder bestehender Komorbiditäten, die unabhängig von der eigentlichen Tumorerkrankung und dessen Behandlung auftreten, nur schwer möglich ist, was ebenfalls bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

## **6. Zusammenfassung**

Da die Leberresektion heutzutage eine akzeptierte routinemäßig durchgeführte Behandlungsmethode nicht nur für maligne Leberveränderungen sondern auch zunehmend für benigne Lebererkrankungen darstellt (12, 13), reicht es nicht mehr aus, den Behandlungserfolg dieser Patienten allein anhand der klassischen Variablen wie Überlebens-, Morbiditäts- und Rezidivraten zu beurteilen.

Deswegen war das Ziel dieser Arbeit die Effektivität und Sicherheit der Leberresektion als eine Therapieoption für Patienten mit einem benignen Lebertumor zu überprüfen und den Einfluss der chirurgischen Intervention auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu evaluieren.

Grundlage dieser Arbeit war die retrospektive Erfassung der prä-, intra- und postoperativen Daten von allen Patienten, die zwischen April 2002 und Mai 2008 aufgrund eines benignen Lebertumors operativ in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Campus Virchow Klinikums, Charité Universitätsmedizin Berlin, behandelt worden sind. Zur Erfassung der Lebensqualität und dessen Entwicklung wurde der EORTC-QLQ C30 (version3.0) Fragebogen an alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten postalisch versendet.

Von den insgesamt 146 angeschriebenen Patienten beteiligten sich 81 Patienten an der Studie, was einer Rücklaufquote von 55,5% entspricht. Das gesamte Patientenkollektiv setzte sich aus 109 Frauen (74,7%) und 37 Männer (25,3%) zusammen. Das Alter für das gesamte Patientengut lag im Median bei 44 Jahren. An Diagnosen waren die FNH (n=45), das Hämangiom (n=28), Echinokokkuszysten (n=21), Leberzysten (n=15), die Caroli-Krankheit (n=13) und das Adenom (n=9) vertreten. Unter andere Tumore (n=15) wurden das biliäre Zystadenom, der Leberabszess und das Angiomyolipom zusammengefasst. Die mediane Operationszeit betrug 200 Minuten (77-517 Minuten). Bei 68 Patienten konnte eine leberparenchymsparende Resektion angewendet werden, während bei 78 Patienten eine ausgedehnte Leberresektion erforderlich wurde. Die generelle Morbiditätsrate belief sich in unserem Patientengut auf 17,1%, wobei die Rate an schwerer wiegenden Komplikationen 7,5% betrug, während kein postoperativer Todesfall zu beobachten war.

Die EORTC-Auswertung ergab, dass sich für die gesamte Studienpopulation allein für die „allgemeine Lebensqualität“ bzw. den „globalen Gesundheitszustand“ eine höchst signifikante Verbesserung nach Resektion der gutartigen Leberläsion einstellte. Neben

einer signifikanten Reduktion der 5 von insgesamt 9 analysierten Symptome, konnte auch ein signifikanter Einfluss der Leberresektion auf das „emotionale“ und „soziale Befinden“ dieser Patienten nachgewiesen werden.

Damit konnte die vorliegende Arbeit allein bei der Betrachtung der objektiven Parameter bestätigen, dass die Leberresektion benigner Lebertumore an erfahrenen hepatobiliären Operationszentren mit hoher Sicherheit und Effektivität durchgeführt werden kann. Außerdem konnte diese Studie, als erste dieser Art, aufzeigen, dass die operative Entfernung benigner Leberläsionen für ein ausgewähltes Patientengut zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität führt. Die von den Patienten subjektiv wahrgenommenen positiven Effekte der Leberresektion auf das alltägliche Leben und die in vielen Bereichen zurückgewonnene Lebensqualität dokumentieren somit unbeeindruckt der klassischen Variablen die Wirksamkeit und Nachhaltigkeit der chirurgischen Intervention, aber auch die Zufriedenheit der Patienten mit der gewählten Behandlungsmethode.

## **7. Anhang**

### **7.1 Abbildungsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Altersverteilung der weiblichen und männlichen Patienten.....     | 29 |
| Abbildung 2: Verteilung benigner Lebertumor .....                              | 31 |
| Abbildung 3: Tumorlokalisierung.....   | 33 |
| Abbildung 4: Hospitalisationsdauer im Median (Angabe in Tagen) .....           | 40 |
| Abbildung 5: Komplikationsarten .....  | 42 |
| Abbildung 6: GHS und Funktionsskalen der gesamten Studienpopulation .....      | 48 |
| Abbildung 7: GHS und Funktionsskalen der einzelnen Tumorgruppen .....          | 49 |
| Abbildung 8: Symptomskalen und Einzelitems der gesamten Studienpopulation..... | 51 |
| Abbildung 9: Symptomskalen und Einzelitems der einzelnen Tumorentitäten .....  | 53 |

### **7.2 Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Bewertungssystem des EORTC-QLQ C30 Version 3.0 lt. Scoring Manual ..   | 27 |
| Tabelle 2: Alters-und Geschlechtsverteilung der einzelnen Tumorgruppen .....  | 30 |
| Tabelle 3: Operationsindikationen der einzelnen Tumorgruppen .....  | 32 |
| Tabelle 4: Übereinstimmung der präoperativ gestellten Diagnose mit dem endgültigen<br>histopathologischen Befund.....   | 32 |
| Tabelle 5: Tumorlokalisierung.....  | 33 |
| Tabelle 6: Anzahl der Tumorknoten (exclusive Caroli-Krankheit) .....  | 34 |
| Tabelle 7: Tumorgröße in mm (exclusive Caroli-Krankheit).....   | 35 |
| Tabelle 8: ausgewählte Laborparameter .....   | 36 |
| Tabelle 9: Resektionsverfahren .....  | 38 |
| Tabelle 10: Operationsdauer in Minuten.....   | 39 |
| Tabelle 11: Komplikationsrate in Abhängigkeit vom Patientenalter, dem<br>Resektionsverfahren und der Tumorentität ..... | 41 |
| Tabelle 12: Klassifikation der Komplikation nach Clavien, Dindo .....   | 43 |
| Tabelle 13: Rücklauf der EORTC-Fragebögen.....  | 44 |



|  |    |
|--|----|
| Tabelle 14: vergleichende Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs mit der QoL-Gruppe .....  | 45 |
| Tabelle 15: Ergebnisse des EORTC QLQ C30 Fragebogens vor und nach erfolgter chirurgischer Intervention ( $p < 0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen)..... | 47 |
| Tabelle 16: Auswertung der abschließenden Frage: Würden Sie sich aus heutiger Sicht wieder für eine Operation entscheiden? .....                                     | 55 |

### 7.3 Literaturverzeichnis

1. Bahirwani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Oct 15;28(8):953-65.
2. Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LR, et al. Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg* 2001; 88:808-813.
3. Loss M, Zülke C, Obed A, Stöltzing O, Schlitt HJ. Surgical therapy of benign liver tumors. *Chirurg.* 2008 Aug;79(8):722-8.
4. Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol.* 2005 May-Jun;39(5):401-12. Review.
5. Galanski M, Jördens S, Weidemann J. Diagnosis and differential diagnosis of benign liver tumors and tumor-like lesions. *Chirurg.* 2008 Aug;79(8):707-21.
6. Trillaud H, Bruel JM, Valette PJ, et al. Characterization of focal liver lesions with SonoVue®-enhanced sonography: International multicenter-study in comparison to CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2009; 15(30): 3748-3756
7. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Characterization of Focal Liver Lesions in Clinical Practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI –a Prospective Comparison in 269 Patients. *Ultraschall in Med* 2010 July; 31:492–499
8. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg.* 1997 Nov-Dec;21(9):983-90; discussion 990-1.
9. Chen MF. Hepatic resection for benign tumours of the liver. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Jun;15(6):587-92. Review.

10. Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA, et al. Indications and long-term outcome of treatment of benign hepatic tumors. A critical appraisal. *Arch Surg* 2001;136:1033-1038.
11. Kammula US, Buell JF, Labow DM, Rosen S, Millis JM, Posner MC. Surgical management of benign tumors of the liver. *Int J Gastrointestinal Cancer* 2001;30:141-146.
12. Lordan JT, Worthington TR, Quirney N, Fawcett W, Karanjia ND. Early postoperative outcomes following hepatic resection for benign liver disease in 79 consecutive patients. *HPB* 2009;11:321-325.
13. Fioole B, Kokke M, van Hillegersberg R, Rinkes IH. Adequate symptom relief justifies hepatic resection for benign disease. *BMC Surgery* 2005;5:7-11.
14. Ibrahim S, Chen CL, Wang SH, et al. Liver resection for benign liver tumors: indications and outcome. *Am J Surg* 2007;193:5-9.
15. Feng ZQ, Huang ZQ, Xu LN, et al. Liver resection for benign hepatic lesions: A retrospective analysis of 827 consecutive cases. *World J Gastroenterol* 2008;14(47):7247-7251.
16. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Dig Surg*. 2010;27(1):39-45. Epub 2010 Apr 1.
17. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):521-7.
18. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):481-9.
19. Buttenschoen K, Carli Buttenschoen D. Echinococcus granulosus infection: the challenge of surgical treatment. *Langenbecks Arch Surg*. 2003 Sep;388(4):218-30.

20. Buttenschoen K, Schorcht P, Reuter S, Kern P, Carli Buttenschoen D, Henne-Bruns D. [Surgical treatment of hepatic infections with Echinococcus granulosus. Z Gastroenterol. 2004 Oct;42(10):1101-8.
21. Sayek I, Tirnaksiz MB, Dogan R. Cystic hydatid disease: current trends in diagnosis and management. Surg Today. 2004;34(12):987-96.
22. Goksoy E, Saklak M, Saribeyoglu K, Schumpelick V. Surgery for Echinococcus cysts in the liver. Chirurg. 2008 Aug;79(8):729-37.
23. Banz VM, Inderbitzin D, Fankhauser R, Studer P, Candinas D. Long-term Quality of Life after hepatic resection: Health is not simply the absence of disease. World J Surg 2009; 33:1473-1480.
24. Bullinger M. Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. Restor Neurol Neurosci. 2002; 20(3-4):93-101
25. Bullinger M. Lebensqualität : Ein neues Thema in der Medizin? Zentralbl Gynakol 2002;124:153-156
26. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998 Jan;16(1):139-44
27. Eid S, Stromberg AJ, Ames S, Ellis S, McMasters KM, Martin RC. Assessment of symptom experience in patients undergoing hepatic resection or ablation. Cancer. 2006 Dec 1;107(11):2715-22
28. Blazeby JM, Currie E, Zee BC, Chie WC, Poon RT, Garden OJ; EORTC Quality of Life Group. Development of a questionnaire module to supplement the EORTC QLQ-C30 to assess quality of life in patients with hepatocellular carcinoma, the EORTC QLQ-HCC18. Eur J Cancer. 2004 Nov;40(16):2439-44

29. Martin RC, Eid S, Scoggins CR, McMasters KM. Health-related quality of life: Return to baseline after major and minor liver resection. *Surgery* 2007; 142(5):676-684.
30. Bruns H, Krätschmer K, Hinz U, et al. Quality of life after curative liver resection: a single center analysis. *World J Gastroenterol.* 2010 May 21;16(19):2388-95
31. Yoon SS, Charny CK, Fong Y, et al. Diagnosis, management, and outcomes of 115 patients with hepatic hemangioma. *J Am Coll Surg.* 2003 Sep;197(3):392-402.
32. Herman P, Costa ML, Machado MA, et al. Management of hepatic hemangiomas: a 14-year experience. *J Gastrointest Surg.* 2005 Jul-Aug;9(6):853-9.
33. Gourgiotis S, Moustafellos P, Zavos A, Dimopoulos N, Vericouki C, Hadjiyannakis EI. Surgical treatment of hepatic haemangiomas: a 15-year experience. *ANZ J Surg.* 2006 Sep;76(9):792-5.
34. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Der Leberrundherd. *Deutsches Ärzteblatt* 2007 August; 33:A2279-A2282.
35. Nufer M, Stuckmann G, Decurtins M. Benign liver tumors: tumors: diagnosis and therapy--a review. *Schweiz Med Wochenschr* 1999 Sep 4;129(35):1257-64.
36. Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, et al. Management of liver hemangiomas according to size and symptoms. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Nov;22(11):1953-8.
37. Morteale KJ, Ros PR. Benign liver neoplasms. *Clin Liver Dis.* 2002 Feb;6(1):119-45.
38. Kuntz E, Kuntz H-D. Benign hepatic lesions and tumours. In: Kuntz E, Kuntz H-D, eds. *Hepatology principles and practice: History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy.* Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 2002: 682-694
39. Schmidt FW, Schmidt-Stuke DC. Benigne Raumforderungen. In: Schmidt E, Schmidt FW, Manns MP, eds. *Lebererkrankungen: Pathophysiologie –*

Diagnostik – Therapie; ein Zwischenbericht für Klinik und Praxis. Stuttgart: Wiss.Verl.-Ges., 2000: 1125-1135

40. Schuessler G, Ignee A, Hirche T, Dietrich CF. Improved detection and characterisation of liver tumors with echo-enhanced ultrasound Z Gastroenterol. 2003 Dec;41(12):1167-76.
41. Skalický T, Treska V, Sutnar A, et al. Surgical treatment of benign liver tumours-- indications and results. Zentralbl Chir. 2009 Apr;134(2):141-4.
42. Wanless IR. Benign liver tumors. Clin Liver Dis. 2002 May;6(2):513-26
43. Nahm CB, NG K, Lockie P, Samra JS, Hugh TJ. Focal Nodular Hyperplasia – A Review of Myths and Truths. J Gastrointest Surg. 2011 Sep 30;
44. Stocker JT, Ishak KG. Focal nodular hyperplasia of the liver: a study of 21 pediatric cases. Cancer. 1981 Jul 15;48(2):336-45.
45. Longerich T, Schirmacher P. Recent developments in biopsy diagnosis of early and undefined liver tumors. Z Gastroenterol. 2009 Jan;47(1):30-6.
46. Federle MP, Brancatelli G. Imaging of benign hepatic masses. Semin Liver Dis 2001; 5:17-42.
47. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. Hepatology. 1995 Dec;22(6):1674-81.
48. Barthelmes L, Tait IS Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis.HPB (Oxford). 2005;7(3):186-96.
49. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. JAMA 1979 Aug 17;242(7):644-8.
50. van der Windt DJ, Kok NF, Hussain SM, et al. Case-orientated approach to the management of hepatocellular adenoma. Br J Surg. 2006 Dec;93(12):1495-502.

51. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2009 Mar;16(3):640-8.
52. Cho SW, Marsh JW, Steel J, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma : take it or leave it? *Ann Surg Oncol*. 2008 Oct;15(10):2795-803.
53. Cowles RA, Mulholland MW. Solitary hepatic cysts. *J Am Coll Surg*. 2000 Sep;191(3):311-21.
54. Moorthy K, , Mihssin N, Houghton PW. The management of simple hepatic cysts: sclerotherapy or laparoscopic fenestration. *Ann R Coll Surg Engl*. 2001 Nov;83(6):409-14.
55. Tan YM, Chung A, Mack P, Chow P, Khin LW, Ooi LL. Role of fenestration and resection for symptomatic solitary liver cysts. *ANZ J Surg*. 2005 Jul;75(7):577-80.
56. Gamblin TC, Holloway SE, Heckman JT, Geller DA. Laparoscopic resection of benign hepatic cysts: a new standard. *J Am Coll Surg*. 2008 Nov;207(5):731-6.
57. Regev A, Reddy KR, Berho M, et al. Large cystic lesions of the liver in adults: a 15-year experience in a tertiary center. *J Am Coll Surg*. 2001 Jul;193(1):36-45.
58. Hansman MF, Ryan JA Jr, Holmes JH 4th, et al. Management and long-term follow-up of hepatic cysts. *Am J Surg*. 2001 May;181(5):404-10.
59. Veroux M, Fiamingo P, Cillo U, et al. Cystadenoma and laparoscopic surgery for hepatic cystic disease: a need for laparotomy? *Surg Endosc*. 2005 Aug;19(8):1077-81.
60. DeKerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int*. 2006 May;19(5):381-8.
61. Taylor AC, Palmer KR. Caroli disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Feb;10(2):105-8.
62. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's syndrome. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 7;13(13):1934-7

63. Levy AD, Rohrmann CA Jr, Murakata LA, Lonergan GJ. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Oct;179(4):1053-7.
64. Ulrich F, Pratschke J, Pascher A, et al. Long-term outcome of liver resection and transplantation for Caroli disease and syndrome. *Ann Surg.* 2008 Feb;247(2):357-64.
65. Bockhorn M, Malagó M, Lang H, et al. The role of surgery in Caroli's disease. *J Am Coll Surg.* 2006 Jun;202(6):928-32.
66. Dağlı U, Atalay F, Saşmaz N, Bostanoğlu S, Temuçin G, Sahin B. Caroli's disease: 1977-1995 experiences. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Feb;10(2):109-12.
67. Chemnitz G. Die Echinokokkose. In: Schmidt E, Schmidt FW, Manns MP, eds. *Lebererkrankungen: Pathophysiologie – Diagnostik – Therapie; ein Zwischenbericht für Klinik und Praxis.* Stuttgart: Wiss.Verl.-Ges., 2000: 660-670.
68. Kuntz E, Kuntz H-D. Parasitic infections and the liver. In: Kuntz E, Kuntz H-D, eds. *Hepatology principles and practice: History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy.* Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 2002: 449-452.
69. Gottstein B. Epidemiology and systematics of cystic and alveolar hydatid disease. *Chirurg.* 2000 Jan;71(1):1-8.
70. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010 Apr;114(1):1-16.
71. Biava MF, Dao A, Fortier B. Laboratory diagnosis of cystic hydatid disease. *World J Surg.* 2001 Jan;25(1):10-4.
72. Hosch W, Junghanss T, Werner J, Dux M. Imaging methods in the diagnosis and therapy of cystic echinococcosis. *Rofo.* 2004 May;176(5):679-87.
73. Smego RA Jr, Sebanego P. Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. *Int J Infect Dis.* 2005 Mar;9(2):69-76.



74. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brussels: EORTC, 2001.
75. Dindo A, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications. *Ann Surg* 2004, 240:205-213.
76. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187-96.
77. Kim J, Ahmad SA, Lowy AM, et al. An algorithm for the accurate identification of benign liver lesions. *Am J Surg*. 2004 Feb;187(2):274-9.
78. Heise M, Jandt K, Rauchfuss F, Settmacher U. Management of complications after liver resection. *Zentralbl Chir*. 2010 Apr;135(2):112-20.
79. Poon RT, Fan ST, Yu WC, Lam BK, Chan FY, Wong J. A prospective longitudinal study of quality of life after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2001 Jun;136(6):693-9

## 7.4 Fragebogen zur Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten für Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

|    |   | vor der Operation |       |       |      | aktuell / jetzt |       |       |      |
|----|---|-------------------|-------|-------|------|-----------------|-------|-------|------|
|    |   | Überhaupt Nicht   | Wenig | Mäßig | Sehr | Überhaupt Nicht | Wenig | Mäßig | sehr |
| 1. | Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche/ Koffer zu tragen?) | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 2. | Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?                                       | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 3. | Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?                                     | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 4. | Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 5. | Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?  | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 6. | Waren bzw. sind Sie bei der Arbeit oder bei tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?                               | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 7. | Waren bzw. sind Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?                              | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 8. | Waren bzw. sind Sie kurzatmig?  | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 9. | Hatten bzw. haben Sie Schmerzen?  | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |

|     |  | vor der Operation |       |       |      | aktuell / jetzt |       |       |      |
|-----|--|-------------------|-------|-------|------|-----------------|-------|-------|------|
|     |  | Überhaupt nicht   | Wenig | Mäßig | Sehr | Überhaupt nicht | Wenig | Mäßig | Sehr |
| 10. | Mussten bzw. müssen Sie sich ausruhen?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 11. | Hatten bzw. haben Sie Schlafstörungen?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 12. | Fühlten bzw. fühlen Sie sich schwach?  | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 13. | Hatten bzw. haben Sie Appetitmangel?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 14. | War bzw. ist Ihnen übel?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 15. | Haben Sie erbrochen?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 16. | Hatten bzw. haben Sie Verstopfung?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 17. | Hatten bzw. haben Sie Durchfall?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 18. | Waren bzw. sind Sie müde?  | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 19. | Fühlten bzw. fühlen Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?                           | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 20. | Hatten bzw. haben Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungsesen o. das Fernsehen? | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 21. | Fühlten bzw. fühlen Sie sich angespannt?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 22. | Haben Sie sich Sorgen gemacht bzw. machen Sie sich Sorgen?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 23. | Waren bzw. sind Sie reizbar?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 24. | Fühlten bzw. fühlen Sie sich niedergeschlagen?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 25. | Hatten bzw. haben Sie Schwierigkeiten sich an Dinge zu erinnern?   | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |
| 26. | Hat Ihr körperlichen Zustand o. Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?                     | 1                 | 2     | 3     | 4    | 1               | 2     | 3     | 4    |



33. Ist bei Ihnen nach der Operation bis heute wieder ein gutartiger Lebertumor (Rezidiv) aufgetreten?

ja

nein

34. Wenn Sie sich nochmals entscheiden könnten, würden Sie sich wieder für eine Operation entscheiden?

ja

nein

## **8. Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Sabine Engel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Ergebnisse der operativen Therapie benigner Lebertumoren unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen 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 Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## **9. Lebenslauf**

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

## 10. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Die im Rahmen der Doktorarbeit erhobenen Daten wurden in den unten aufgeführten Publikationen veröffentlicht. Die Promovendin Frau Sabine Engel hatte hierbei maßgeblichen Anteil an allen Schritten der Datenerhebung, -auswertung und Interpretation. Die Manuskripte wurden im Anschluss durch die Betreuer in enger Zusammenarbeit mit Frau Engel verfasst und bei dem jeweiligen Fachjournal eingereicht.

Publikation 1:

Kamphues C, **Engel S**, Denecke T et al. Safety of liver resection and effect on quality of life in patients with benign hepatic disease: single center experience. BMC Surg. 2011 Jul 26;11:16.

Publikation 2:

Kamphues C, Rather M, **Engel S**, Schmidt SC, Neuhaus P, Seehofer D. Laparoscopic fenestration of non-parasitic liver cysts and health-related quality of life assessment. Updates Surg. 2011 Dec;63(4):243-7. Epub 2011 Sep 17.

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin



## **11. Danksagung**

Mein Dank gilt allen voran Herrn Prof. Dr. Peter Neuhaus, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie für die freundliche Bereitstellung des Themas dieser Arbeit. Des Weiteren gilt mein Dank meinem Doktorvater Dr. Daniel Seehofer für seine wertvollen Anregungen und Verbesserungsvorschläge. Besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Carsten Kamphues für seine stets geduldige Unterstützung danken. Mit großem Engagement hat er durch konstruktive Hinweise und die ständige Bereitschaft zur Klärung auftretender Fragen für den nötigen Motivationsschub gesorgt, der nicht unerheblich zur Fertigstellung der Dissertation beitrug. Den größten Dank möchte ich aus tiefer Liebe meinen Eltern Andreas und Gertrud Engel aussprechen, denen ich diese Arbeit auch widme. Sie haben durch Ihre bedingungslose Liebe und fortwährende Unterstützung in allen Lebenslagen mich zu dem gemacht, was ich heute bin. Ich danke Euch dafür.