

Aus der Klinik für Innere Medizin  
Schwerpunkt Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel  
Direktor: Prof. Dr. med. T. Gress  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Inzidenz und Differentialdiagnose unterschiedlicher  
synchroner Leberraumforderungen bei Erstdiagnose  
einer malignen Grunderkrankung  
Stellenwert von Klinik, Ultraschall, CT, MRT, PET-CT  
und Histologie  
Eine retrospektive Studie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Martin Axel Baumgarten, Sonthofen

Marburg 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 15.07.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. C. Görg

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Burchert

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der  
Philipps-Universität Marburg  
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer  
Creative Commons  
Namensnennung  
Keine kommerzielle Nutzung  
Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

# 1 Inhaltsverzeichnis

2	Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	VIII
2.1	Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
2.2	Abbildungsverzeichnis .....	IX
2.3	Tabellenverzeichnis .....	XI
3	Einleitung .....	1
3.1	Die Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung.....	1
3.2	Bildgebende Diagnostik in der Onkologie mit Hilfe von Strahlen.....	3
4	Grundlagen .....	6
4.1	Anatomie .....	6
4.1.1	Hepatobiliäres System.....	6
4.1.2	Leber.....	6
4.1.3	Vaskularisation der Leber.....	6
4.1.4	Segmenteinteilung der Leber .....	6
4.1.5	Gallenwege.....	7
4.1.6	Gallenblase .....	7
4.2	Diffuse Leberveränderungen .....	7
4.2.1	Fettleber .....	7
4.2.2	Leberzirrhose.....	8
4.3	Fokale Leberveränderungen .....	8
4.3.1	Nichtneoplastische („gutartige“) fokale Leberveränderungen .....	8
4.3.2	Neoplastische („bösartige“) fokale Leberveränderungen.....	11
4.4	Beurteilung und Wertung fokaler Leberveränderungen im klinischen Alltag.....	12
4.4.1	Inzidenz von Leberläsionen in der Normalbevölkerung.....	13
4.4.2	Inzidenz von Leberläsionen bei vorbestehender benigner Grunderkrankung .....	14
4.4.3	Inzidenz von Leberläsionen bei vorbestehender maligner Grunderkrankung.....	15
4.5	Sonographie.....	16
4.5.1	Grundlagen.....	16
4.5.2	Brightness-Modulation-Mode.....	17
4.5.3	Farbkodierte Doppler-Sonographie .....	17
4.5.4	Elastographie.....	17
4.5.5	Kontrastverstärkter Ultraschall .....	17
4.5.6	Limitationen von B-Bild-US und CEUS.....	20
4.6	Computertomographie .....	21
4.7	Magnetresonanztomographie .....	23
4.8	Positronenemissionstomographie .....	23
4.9	Diagnostische Bildgebung bei Leberläsionen .....	23
4.9.1	Ultraschall der Leber .....	25

4.10	Ultraschallgesteuerte Histologiegewinnung.....	29
5	Ziele der Studie .....	32
6	Patienten, Material, Methoden.....	33
6.1	Patienten.....	33
6.1.1	Patientenkollektiv .....	33
6.1.2	Ausschlusskriterien.....	33
6.1.3	Untersucher.....	34
6.1.4	B-Bild US.....	34
6.1.5	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall .....	34
6.2	Demographische und klinische Daten .....	35
6.3	Diagnostisches „Work-up“ zur Einordnung fokaler Leberläsionen .....	36
6.4	Referenz zur Errechnung der Sicherheit der bildgebenden Verfahren .....	37
6.5	Statistische Verfahren.....	37
6.5.1	Wahl des Konfidenzniveaus .....	37
6.5.2	Testsensitivität, Testspezifität, positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert.....	37
6.5.3	Diagnostische Genauigkeit.....	37
6.5.4	Kontingenztafeln, Chi-Quadrat-Test und Exakter Test nach Fisher .....	37
6.5.5	Korrelationsanalysen.....	38
6.5.6	Einfache und Multiple Lineare Regression.....	38
6.5.7	Einfache und Multiple Logistische Regression .....	38
7	Ergebnisse.....	40
7.1	Demographische Daten .....	40
7.1.1	Geschlechterverteilung .....	40
7.1.2	Altersverteilung.....	40
7.2	Klinische Daten .....	41
7.2.1	Maligne Grunderkrankungen .....	41
7.2.2	Vorliegen einer weiteren aktiven malignen Erkrankung.....	43
7.2.3	Zustand nach Zweitkarzinom .....	43
7.2.4	Vorliegen einer viralen Hepatitis.....	43
7.2.5	Ätiologie der viralen Hepatitis.....	43
7.2.6	Vorliegen einer Steatosis hepatis.....	43
7.2.7	Vorliegen einer Leberzirrhose .....	44
7.2.8	Bestimmung von Tumormarkern .....	44
7.2.9	Erhöhung der Tumormarker .....	44
7.2.10	Vorliegen von lokoregionären Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) .....	44
7.2.11	Vorliegen von Fernmetastasen (M-Stadium) vor Abklärung der Leberräumforderung .....	44
7.2.12	Anzahl weiterer Fernmetastasierungsregionen vor Abklärung der Leberräumforderung .....	44
7.2.13	Orte der Fernmetastasierung vor Abklärung der Leberräumforderungen .....	46
7.3	Dignität und Diagnose der Leberräumforderungen .....	47

7.3.1	Dignität der Leberräumforderungen nach Arztbrief.....	47
7.3.2	Diagnose der Leberräumforderungen nach Arztbrief.....	49
7.3.3	Vorliegen von Fernmetastasen (M-Stadium) einschließlich Leberräumforderung	51
7.3.4	Anzahl weiterer Fernmetastasierungsregionen nach Abklärung der Leberräumforderung .....	51
7.3.5	Orte der Fernmetastasierung nach Abklärung der Leberräumforderung .....	52
7.4	Diagnostische Abklärung der Leberräumforderungen .....	54
7.4.1	Befunde der B-Bild-Sonographie.....	54
7.4.2	Durchführung von CEUS.....	55
7.4.3	Befunde der CEUS .....	55
7.4.4	Sonographie-Voruntersuchung .....	56
7.4.5	Zeitraum zwischen Sonographie-Voruntersuchung und Indexsonographie.....	56
7.4.6	Befund der Sonographie-Voruntersuchung .....	56
7.4.7	Sonographie-Follow-Up.....	56
7.4.8	Länge des Sonographie-Follow-Ups .....	56
7.4.9	Befund des Sonographie-Follow-Ups.....	57
7.4.10	Gewinnung einer Histologie .....	57
7.4.11	Befund der Histologie.....	58
7.4.12	Durchführung einer CT .....	59
7.4.13	Befunde der CT.....	59
7.4.14	Durchführung einer MRT.....	59
7.4.15	Befunde der MRT .....	60
7.4.16	Durchführung einer PET-CT.....	60
7.4.17	Befunde der PET-CT.....	60
7.4.18	Anzahl der verwendeten Bildgebungen pro Patienten .....	60
7.4.19	Zeitliche Abfolge der Bildgebungen .....	61
7.4.20	Diagnostische Abklärung nach Befund.....	64
7.4.21	Diagnostische Abklärung nach Erkrankung.....	67
7.4.22	Überblick über die Verwendeten Verfahren zur Abklärung der Leberräumforderung .....	68
7.5	Sicherheit der diagnostischen Verfahren über alle Befunde.....	69
7.5.1	Sicherheit der B-Bild-Sonographie .....	69
7.5.2	Sicherheit der CEUS und der gesamten Sonographie mit Arztbrief als Referenz ...	70
7.5.3	CT, MRT, PET-CT vs. Arztbrief als Referenz .....	71
7.5.4	Zusammenfassung der diagnostischen Sicherheit aller bildgebenden Verfahren..	73
7.5.5	Normalbefunde in der Histologie.....	73
7.6	Stichprobenuntersuchungen zum Zusammenhang zwischen Dignität der Leberräumforderung, Epidemiologie und Klinik .....	74
7.6.1	Stichprobe ohne lebereigene Tumore .....	76
7.6.2	Kolorektales Karzinom.....	80
7.6.3	Lungenkarzinom.....	81
7.6.4	Überblick über den Zusammenhang zwischen Klinik und Dignität der Leberräumforderung .....	83
8	Diskussion .....	85

8.1	Inzidenz verschiedener synchroner Leberräumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung.....	85
8.1.1	Vergleich mit der Prävalenz verschiedener Leberinzidentalome in der Normalbevölkerung.....	85
8.1.2	Vergleich mit der Inzidenz von Leberräumforderungen bei Patienten mit Leberzirrhose.....	86
8.1.3	Vergleich mit der Dignität synchroner Leberräumforderungen bei hämatologischer Grunderkrankung.....	87
8.1.4	Dignität der Leberräumforderungen bei unterschiedlichen malignen Grunderkrankungen.....	87
8.1.5	Einfluss der Klinik auf die Dignitätsbeurteilung von Leberräumforderungen.....	87
8.1.6	Stichprobe ohne lebereigene Tumore.....	87
8.1.7	Stichprobe kolorektales Karzinom.....	88
8.1.8	Stichprobe Lungenkarzinom.....	88
8.2	Der Stellenwert von B-Bild US, CEUS, CT, MRT, PET-CT in der Abklärung der Leberräumforderungen.....	89
8.2.1	Notwendigkeit der Bildgebungen nach Situation.....	90
8.2.2	Notwendigkeit der Bildgebungen nach Leberbefund.....	90
8.2.3	Leitlinien-treue der Bildgebungen nach maligner Grunderkrankung.....	92
8.2.4	Diagnostische Sicherheit der bildgebenden Verfahren.....	94
8.2.5	Stellenwert des klinischen Verlaufes.....	96
8.2.6	Vorschlag eines alternativen Algorithmus zur Aufarbeitung synchroner Leberräumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung, Ausblick auf weitere Studien.....	97
8.3	Stärken und Schwächen der Studie.....	97
8.3.1	Stärken der Studie.....	97
8.3.2	Schwächen der Studie.....	98
8.4	Fazit.....	99
9	Zusammenfassung/Abstract.....	100
9.1	Deutsche Zusammenfassung.....	100
9.1.1	Hintergrund.....	100
9.1.2	Patienten und Methoden.....	100
9.1.3	Ergebnisse.....	100
9.1.4	Fazit.....	100
9.2	English Abstract.....	101
9.2.1	Background.....	101
9.2.2	Patients and methods.....	101
9.2.3	Results.....	101
9.2.4	Conclusion.....	101
10	Literaturverzeichnis.....	102
a	Verzeichnis der akademischen Lehrerinnen und Lehrer.....	109

# 2 Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

## 2.1 Abkürzungsverzeichnis

### AUC

Area under the Curve ..... 78

### B-Bild

Brightness-Modulation-Mode ..... 17

### B-Mode

Brightness-Modulation-Mode ..... 17

### CCC

Cholangiozelluläres Karzinom ..... 7

### CEUS

Contrast Enhanced Ultrasound, kontrastmittelverstärkter Ultraschall ..... 17

### CRC

Kolorektales Karzinom ..... 1

### CT

Computertomographie ..... 21

### CUP-Syndrom

Cancer of unknown Primary Syndrome ..... 3

### DEGUM

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin ..... 34

### EFSUMB

European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology ..... 34

### FFVST

Fokale Fettverteilungsstörung ..... 11

### FNH

Fokal noduläre Hyperplasie ..... 9

### HCC

Hepatozelluläres Karzinom ..... 7

### LC

Lungenkarzinom ..... 84



MRT	
Magnetresonanztomographie .....	23
NAFLD	
Nicht-alkoholische Fettleber Erkrankung.....	11
NASH	
Nicht alkoholische Fettleberhepatitis .....	8
NET	
Neuroendokriner Tumor .....	1
NSCLC	
Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom .....	2
OR	
Odds Ratio .....	11
PET	
Positronenemissionstomographie .....	23
RK	
Regressionskoeffizient .....	84
SCLC	
Kleinzelliges Lungenkarzinom .....	2

## 2.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Vergleich der Häufigkeiten von CT- und MRT-Untersuchungen für die Jahre 2007 bis 2014 gesamt sowie getrennt für den ambulanten und stationären Bereich aus (Nekolla et al. 2017) .....	4
Abbildung 2 Segmenteinteilung der Leber aus (Sibulesky 2013).....	7
Abbildung 3 Mikroskopisches Bild und schematische Darstellung des in der vorliegenden Studie verwendeten Schwefelhexafluorids SonoVue® aus (Petelska et al. 2012) .....	18
Abbildung 4 Verhalten der Mikrobläschen bei zunehmendem mechanischen Index aus (Greco et al. 2012).....	19
Abbildung 5 Empfehlung für die Aufarbeitung eines Leberinzidentaloms im CT aus (Gore et al. 2017) .....	24
Abbildung 6 Anwendung der Ausschlusskriterien, Ursprungskollektiv n = 479, Endkollektiv n = 446.....	34
Abbildung 7. Geschlechterverteilung der Studienpopulation mit n = 446 .....	40
Abbildung 8 Altersverteilungskurven der Gesamtpopulation mit n = 446 (gestrichelte Linie), der männlichen (dunkelgrün) und der weiblichen (hellgrün) Patienten.....	41

Abbildung 9 Anteil der malignen Grunderkrankungen mit $n \geq 15$ an der Gesamtpopulation von $n = 446$ Patienten; CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome, NET = Neuroendokriner Tumor .....	43
Abbildung 10 Prozentualer Anteil der Fernmetastasierungsregionen vor Abklärung der Leberraumforderung in den Stichproben der malignen Grunderkrankungen mit $n \geq 15$ ; NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome; $n = 446$ Patienten. ....	46
Abbildung 11 Endgültige Dignität der Leberraumforderungen von $n = 446$ Patienten laut Arztbrief .....	48
Abbildung 12 Anteil benigner und maligner Leberraumforderungen bei den malignen Grunderkrankungen mit $n \geq 10$ sowie bei allen malignen Grunderkrankungen mit $n < 10$ zusammengefasst („Sonstige“), $n = 446$ Patienten; CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrom, NET = neuroendokriner Tumor .....	49
Abbildung 13 $n = 14$ lebereigene Tumoren und deren Aufteilung .....	51
Abbildung 14 Anteile von Leber-, Lungen-, Knochen-, Peritoneal- und Gehirnetastasen bei den Stichproben der malignen Grunderkrankungen mit $n \geq 15$ bei $n = 446$ Patienten; CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome , NET = Neuroendokriner Tumor .....	54
Abbildung 15 Histologische Aufarbeitung der Leberläsionen in Abhängigkeit der Dignität der Indexsonographie, $n = 446$ Patienten .....	58
Abbildung 16 Zeitliche Häufigkeit der verschiedenen Bildgebungen bis zu 90 Tage vor und nach der Indexsonographie, 0 Tage entsprechen dem Zeitpunkt der Indexsonographie, $n = 446$ Patienten; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie.....	61
Abbildung 17 Befunde der Leberraumforderungen nach Arztbrief mit prozentualem Anteil der Bildgebungen an der Gesamtzahl der Befunde bei $n = 446$ Patienten; B-Bild-US = B-Bild-Sonographie, CEUS = Kontrastverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie .....	66
Abbildung 18 Einsatz aller verwendeten Verfahren zur Abklärung der Leberläsionen, aufgeteilt nach Dignität laut Arztbrief, $n = 446$ Patienten; Gesamt = Gesamtpopulation, CEUS = Kontrastverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie .....	69
Abbildung 19 Effektplots und Dot-Whisker-Plot aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen in der Gesamtpopulation, Zusammenhang mit der Malignität der Leberraumforderung; Malignität = Anteil maligner Leberraumforderungen.....	77
Abbildung 20 ROC- oder Grenzwertoptimierungskurve des logistischen Modells des Zusammenhanges der Malignität der Leberraumforderung mit Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und Alter; TPR = Richtig-Positiv-Rate = Sensitivität, FPR = Falsch-Positiv-Rate = $1 -$ Spezifität, Cutoff = Cutoff des Modells.....	78

Abbildung 21 Effektplots und Dot-Whisker-Plot aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen in der Stichprobe mit Tumormarkerbestimmung, Zusammenhang mit der Malignität der Leber Raumforderung; Malignität = Anteil maligner Leber Raumforderungen ..... 79

Abbildung 22 ROC- oder Grenzwertoptimierungskurve des logistischen Modells des Zusammenhanges der Malignität der Leber Raumforderung mit Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und Alter; TPR = Richtig-Positiv-Rate = Sensitivität, FPR = Falsch-Positiv-Rate = 1 – Spezifität, Cutoff = Cutoff des Modells..... 80

Abbildung 23 Effektplots und Dot-Whisker-Plot aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen in der Stichprobe mit Lungenkarzinom, Zusammenhang mit der Malignität der Leber Raumforderung; Malignität = Anteil maligner Leber Raumforderungen ..... 82

Abbildung 24 ROC- oder Grenzwertoptimierungskurve des logistischen Modells des Zusammenhanges der Malignität der Leber Raumforderung mit Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und Alter; TPR = Richtig-Positiv-Rate = Sensitivität, FPR = Falsch-Positiv-Rate = 1 – Spezifität, Cutoff = Cutoff des Modells..... 83

### 2.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Die in der Studie am häufigsten vorkommenden Grunderkrankungen und die Entscheidung zu palliativem Vorgehen nach Staging-Befund mit SCLC = kleinzelliges Lungenkarzinom und NSCLC = nichtkleinzelliges Lungenkarzinom ..... 2

Tabelle 2 5-Jahres-Überlebensraten in Prozent nach Tumorausdehnung; CRC = kolorektales Karzinom, SCLC = kleinzelliges Lungenkarzinom, NSCLC = nichtkleinzelliges Lungenkarzinom.... 2

Tabelle 3 Die in der Studie häufigsten malignen Grunderkrankungen und die von den Leitlinien vorgeschlagenen Bildgebungen im Rahmen des Stagings; NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrom, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie ..... 3

Tabelle 4 Leberadenom-(HCA) Subtypen mit Häufigkeiten und molekularem Profil aus (Dharmana et al. 2017) ..... 9

Tabelle 5 Inzidenz von Leberläsionen in der deutschen Normalbevölkerung mit n = 45322 Patienten aus (Kaltenbach et al. 2016), FFFVST = fokale Fettverteilungsstörung, FNH = fokal noduläre Hyperplasie, HCC = hepatozelluläres Karzinom..... 13

Tabelle 6 Inzidenz von Leberläsionen in der thailändischen Normalbevölkerung mit n = 3398 Patienten aus (Rungsinaporn und Phaisakamas 2008) ..... 14

Tabelle 7 Inzidenz von zufällig entdeckten Leber Raumforderungen in der Pathologie mit n = 121 Patienten aus (Koea 2013) ..... 14

Tabelle 8 Inzidenz von Leber Raumforderungen bei Patienten mit Leberzirrhose mit n = 279 Patienten aus (Seitz et al. 2011); FFFVST = fokale Fettverteilungsstörung, FNH = fokal noduläre Hyperplasie, HCC = hepatozelluläres Karzinom, CCC = cholangiozelluläres Karzinom ..... 15

Tabelle 9 Inzidenz von Leber Raumforderungen bei zugrundeliegender maligner hämatologischer Grunderkrankung mit n = 61 Patienten aus (Heller und Görg 2013); FFFVST = fokale Fettverteilungsstörung, FNH = fokal noduläre Hyperplasie, HCC = hepatozelluläres Karzinom 16

Tabelle 10 Typische effektive Dosen durch medizinische Strahlenexposition aus (Shannoun et al. 2008) .....	22
Tabelle 11 Übersicht über einzelne diagnostische Verfahren in der Charakterisierung von Leberinzidentalomen; Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert, DOR = diagnostic Odds Ratio, MA = Metaanalyse, US = Ultraschall, FKDS = farbkodierter Doppler-Ultraschall, CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie .....	24
Tabelle 12 Einteilung der Patienten in Patienten mit niedrigem Risiko und Patienten mit hohem Risiko nach (Gore et al. 2017) .....	25
Tabelle 13 Übersicht über einzelne diagnostische Verfahren in der Charakterisierung von Leberläsionen bei zugrundeliegender maligner Grunderkrankung; Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, ACC = diagnostische Genauigkeit, US = Ultraschall, CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie .....	25
Tabelle 14 Vaskuläre Phasen der Leber mit Zeiten aus (Claudon et al. 2013).....	26
Tabelle 15 Leberbiopsie: Indikation getrennt nach Diagnose, Stadieneinteilung/Staging/Prognose und Therapie aus (Tannapfel et al. 2012); NAFLD = nichtalkoholische Fettlebererkrankung, NASH = nichtalkoholische Steatohepatitis, A1AT = Alpha-1-Antitrypsin, HCC = hepatozelluläres Karzinom, LCA = Leberzelladenom.....	30
Tabelle 16 Komplikationen bei n = 5903 perkutanen Leberbiopsien aus (Strobel et al. 2015) ..	31
Tabelle 17 Erhobene Daten aus den n = 446 Patientenakten; CEUS = Kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie.....	36
Tabelle 18 Altersverteilung der Stichprobe der Frauen mit n = 193, der Stichprobe der Männer mit n = 253 und der gesamten Studienpopulation mit n = 446 zum Zeitpunkt der Indexsonographie.....	40
Tabelle 19 Neu diagnostizierte maligne Grunderkrankungen mit Anzahl und prozentualem Anteil an der Gesamtpopulation (n = 446) .....	42
Tabelle 20 MN-Stadium der malignen Grunderkrankungen vor Abklärung der Leberraumforderung in der gesamten Studienpopulation mit n = 446.....	44
Tabelle 21 Anzahl und prozentualer Anteil weiterer Fernmetastasierungsregionen vor Abklärung der Leberraumforderung bei den malignen Grunderkrankungen mit $n \geq 15$ sowie allen malignen Grunderkrankungen mit $n < 15$ zusammengefasst („Sonstige“), n = 446 Patienten; CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome; n = Anzahl von 0-4 Metastasen Lokalisationen; N = Anzahl von Patienten .....	45
Tabelle 22 Regionen der weiteren Metastasen vor Abklärung der Leberraumforderungen bei n = 446 Patienten .....	47
Tabelle 23 Befunde der Leberläsionen von n = 182 benignen und n = 264 malignen Herdbildungen bei n = 446 Patienten mit prozentualen Anteilen an benignen und malignen Läsionen sowie der Gesamtpopulation.....	50

Tabelle 24 MN-Stadium der malignen Grunderkrankungen nach Abklärung der Leberraumforderung in der gesamten Studienpopulation mit n = 446.....	51
Tabelle 25 Anzahl und prozentualer Anteil weiterer Fernmetastasierungsregionen inklusive der Leberraumforderung bei den malignen Grunderkrankungen mit n ≥ 10 sowie allen malignen Grunderkrankungen mit n < 10 zusammengefasst („sonstige“), n = 446 Patienten; NET = Neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome; n = Anzahl von 0-4 Metastasen Lokalisationen; N = Anzahl von Patienten.....	52
Tabelle 26 Fernmetastasierungsregionen nach Abklärung der Leberraumforderungen und einschließlich der Leberraumforderungen, Anzahl und prozentualer Anteil an der Studienpopulation mit n = 446 Patienten .....	53
Tabelle 27 Befunde der reinen B-Bild-Sonographie ohne kontrastmittelverstärkte Sonographie mit Anteil an allen B-Bild-Befunden bei n = 220 Patienten; FFFVST = fokale Fettverteilungsstörung .....	55
Tabelle 28 Befunde der kontrastmittelunterstützten Sonographie mit prozentualem Anteil an allen kontrastmittelunterstützten Sonographien bei n = 226 Patienten; CEUS = kontrastmittelunterstützte Sonographie, FFFVST = fokale Fettverteilungsstörung, FNH = fokale noduläre Hyperplasie .....	55
Tabelle 29 Zeitraum zwischen Sonographie-Voruntersuchung und Indexsonographie bei n = 80 Patienten .....	56
Tabelle 30 Definitive Befunde nach Arztbrief und Befunde der Sonographie-Voruntersuchung bei n = 80 Patienten; FFFVST = fokale Fettverteilungsstörung .....	56
Tabelle 31 Sonographie-Follow-Up bei n = 162 Patienten mit Länge in Tagen, Monaten und Jahren bei n = 162 Patienten.....	57
Tabelle 32 Definitive Befunde nach Arztbrief und Befunde des Sonographie-Follow-Ups; Anzahl und prozentualer Anteil der Follow-Up-Befunde an den jeweiligen endgültigen Arztbriefdiagnosen, n = 162 Patienten .....	57
Tabelle 33 Gewinnung einer Histologie. Anzahl und prozentualer Anteil der Histologiegewinnung an der jeweiligen Dignität des Indexsonographiebefundes, n = 446 Patienten .....	58
Tabelle 34 Befunde der Histologie mit Anzahl und prozentualem Anteil an allen Histologiebefunden, n = 240 Patienten .....	59
Tabelle 35 Befunde der Computertomographie mit prozentualem Anteil an allen Computertomographie-Befunden; CT = Computertomographie, n = 247 Patienten .....	59
Tabelle 36 Befunde der MRT mit Anteil an allen MRT-Befunden, n = 67 Patienten; MRT = Magnetresonanztomographie .....	60
Tabelle 37 Befunde der PET-CT mit Anteil an allen PET-CT-Befunden, n = 65 Patienten; PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie.....	60
Tabelle 38 Anzahl der verwendeten Bildgebungen ohne und mit Histologiegewinnung mit prozentualem Anteil an der Gesamtpopulation mit n = 446 Patienten .....	61

Tabelle 39 Abstand der Bildgebungen zur Indexsonographie in Tagen, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, St.Abw. = Standardabweichung .....	62
Tabelle 40 Zeitliches Verhältnis der anderen Bildgebungen zur Indexsonographie bei den Karzinomen mit $n \geq 15$ und den restlichen Karzinomen mit prozentuaalem Anteil; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit CT, NET = neuroendokriner Tumor, CUP = Cancer of unknown Primary Syndrome.....	63
Tabelle 41 Befunde der Leberraumforderungen bei $n = 446$ Patienten nach Arztbrief mit prozentualer Durchführung von B-Bild-Ultraschall, CEUS, Histologie und weiteren Bildgebungen bei dem jeweiligen Befund; B-Bild-US = B-Bild-Ultraschall, CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall.....	64
Tabelle 42 Befunde der Leberraumforderungen bei $n = 446$ nach Arztbrief mit prozentualer Durchführung von CT, MRT und PET-CT; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie .....	65
Tabelle 43 Prozentuale Verwendung der bildgebenden Verfahren bei den malignen Grunderkrankungen mit $n \geq 15$ sowie den restlichen Erkrankungen zusammengefasst, $n = 446$ Patienten; B-Bild-US = B-Bild-Sonographie, CEUS = Kontrastverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome .....	67
Tabelle 44 Prozentuale Verwendung der bildgebenden Verfahren bei den malignen Grunderkrankungen mit $n \geq 15$ sowie den restlichen Erkrankungen zusammengefasst in der Stichprobe mit Lebermetastasen $n = 250$ ; B-Bild-US = B-Bild-Sonographie, CEUS = Kontrastverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome.....	67
Tabelle 45 Prozentualer Einsatz aller Diagnostiken zur Abklärung der Leberraumforderungen bei den malignen Grunderkrankungen mit $n \geq 15$ , $n = 446$ Patienten; CEUS = Kontrastverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, NET = Neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome .....	68
Tabelle 46 Kontingenztabelle der reinen B-Bild-Sonographie mit der endgültigen Arztbriefdiagnose als Referenz bei allen Befunden, bei denen nicht nur die B-Bild-Sonographie zur endgültigen Arztbriefdiagnose beigetragen hat .....	70
Tabelle 47 Kontingenztabelle der CEUS und der gesamten Sonographie mit der endgültigen Arztbriefdiagnose als Referenz, $n = 446$ Patienten; CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall .....	70

Tabelle 48 Statistische Maßzahlen für die CEUS und die gesamte Sonographie in der Erkennung von Malignität aus den Kontingenztabelle; CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, ACC = diagnostische Genauigkeit, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert .....	71
Tabelle 49 Statistische Maßzahlen für CT, MRT und PET-CT in der Erkennung von Malignität aus den Kontingenztabelle; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie.....	72
Tabelle 50 Statistische Maßzahlen aus den Kontingenztabelle für CT, MRT und PET-CT in der Erkennung von Malignität; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, ACC = diagnostische Genauigkeit, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert.....	73
Tabelle 51 Übersicht über die diagnostische Sicherheit aller bildgebenden Verfahren der Studie; CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, ACC = diagnostische Genauigkeit, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert.....	73
Tabelle 52 Unabhängige Variablen, welche in allen Stichprobenvergleichen verwendet wurden, prozentuale Anteile bei n = 446 Patienten.....	75
Tabelle 53 Einfache signifikante Zusammenhänge zwischen Malignität der Leber Raumforderung und Klinik bzw. Epidemiologie in der Stichprobe ohne lebereigene Tumoren (n = 425); Fishers Exakt = exakter Test nach Fisher, Kendalls $\tau$ = Kendall'scher Rangkorrelationskoeffizient .....	76
Tabelle 54 Multiples logistisches Regressionsmodell zur Malignität der Leber Raumforderung in der Stichprobe ohne lebereigene Tumoren (n = 425) mit Regressionskoeffizienten, Odds, Standardfehler, z-Wert und p-Wert aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen .....	76
Tabelle 55 Multiples logistisches Regressionsmodell zur Malignität der Leber Raumforderung mit Regressionskoeffizienten, Odds, Standardfehler, z-Wert und p-Wert aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen.....	78
Tabelle 56 Einfache signifikante Zusammenhänge zwischen Malignität der Leber Raumforderung und Klinik bzw. Epidemiologie beim Kolorektalen Karzinom; Fishers Exakt = exakter Test nach Fisher .....	80
Tabelle 57 Multiples logistisches Regressionsmodell zur Malignität der Leber Raumforderung mit Regressionskoeffizienten, Odds, Standardfehler, z-Wert und p-Wert aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen.....	81
Tabelle 58 Multiples logistisches Regressionsmodell zur Malignität der Leber Raumforderung mit Regressionskoeffizienten, Odds, Standardfehler, z-Wert und p-Wert aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen.....	81
Tabelle 59 Einfache signifikante Zusammenhänge zwischen Malignität der Leber Raumforderung und Klinik bzw. Epidemiologie beim Lungenkarzinom; Fishers Exakt = exakter Test nach Fisher, Kendalls $\tau$ = Kendall'scher Rangkorrelationskoeffizient.....	81

Tabelle 60 Multiples logistisches Regressionsmodell zur Malignität der Leber Raumforderung mit Regressionskoeffizienten, Odds, Standardfehler, z-Wert und p-Wert aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen.....	82
Tabelle 61 Signifikante Zusammenhänge zwischen Dignität der Leber Raumforderung, Epidemiologie und Klinik; GOL = Gesamtpopulation ohne lebereigene Tumore, TM = Tumormarkerbestimmung, CRC = kolorektales Karzinom, LC = Lungenkarzinom, OR = Odds Ratio, RK = Regressionskoeffizient, AUC = area under the curve.....	84
Tabelle 62 Prozentuale Aufteilung der Entitäten von Leber Raumforderungen bei Menschen mit Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung aus der vorliegenden Studie, unterteilt in Gesamtpopulation und Stichprobe mit benigner und maligner Leber Raumforderung, im Vergleich mit der prozentualen Aufteilung der Entitäten bei Leberinzidentalomen (Kaltenbach et al. 2016) .....	85
Tabelle 63 Vergleich der Inzidenzen von Leber Raumforderungen bei Menschen mit maligner Grunderkrankung aus der vorliegenden Studie, in der Normalbevölkerung (Kaltenbach et al. 2016) und Ergebnisse der DEGUM-Studie zu Leber Raumforderungen im CEUS, welche nicht hinreichend mit B-Bild-Ultraschall charakterisiert werden konnten (Seitz et al. 2011) .....	86
Tabelle 64 Befunde der Leber Raumforderungen nach Arztbrief mit prozentualem Anteil der Bildgebungen an der Gesamtzahl der Befunde, n = 446 Patienten; B-Bild = B-Bild-Sonographie, CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie .....	91
Tabelle 65 Von den Leitlinien vorgeschlagenen diagnostische Abklärung von Leber Raumforderungen bei Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome .....	92
Tabelle 66 Verwendung der bildgebenden Verfahren nach maligner Grunderkrankung bei den 8 häufigsten malignen Grunderkrankungen sowie den restlichen Erkrankungen zusammengefasst mit prozentualem Anteil pro Erkrankung, n = 446 Patienten; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome.....	92
Tabelle 67 Verwendung der Bildgebungen CT, MRT und PET-CT in der Stichprobe mit Lebermetastasen bei den n = 8 häufigsten malignen Grunderkrankungen sowie den restlichen Erkrankungen zusammengefasst, mit prozentualem Anteil pro maligner Grunderkrankung, n = 446 Patienten; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, Cup-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome.....	93
Tabelle 68 Übersicht über die diagnostische Sicherheit aller bildgebenden Verfahren der Studie; B-Bild = B-Bild-Sonographie, CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, ACC = diagnostische Genauigkeit, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert .....	94



Tabelle 69 Übersicht über einzelne diagnostische Verfahren in der Charakterisierung von Leberinzidentalomen; PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert, DOR = diagnostic Odds Ratio..... 95

# 3 Einleitung

## 3.1 Die Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung

Das Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts prognostiziert für 2018 insgesamt 493600 Krebsneuerkrankungen in Deutschland (Robert Koch-Institut 2017). Krebserkrankungen stellen dabei das deutsche Gesundheitssystem vor große finanzielle Herausforderungen, so fielen 2009 ca. 5% der Ausgaben des deutschen Gesundheitssystems auf Krebserkrankungen, fast 14,9 Milliarden Euro (Luengo-Fernandez et al. 2013).

Die Stadienbestimmung der malignen Grunderkrankung, aus dem Englischen auch Staging genannt, spielt bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung eine entscheidende Rolle für die Therapieplanung. Ein wichtiger Bestandteil des Stagings ist die Suche nach Absiedelungen des Tumors in anderen Geweben und Organen des Körpers, sogenannten Metastasen (altgriechisch μετάστας, „Wanderung“). Dabei wird zwischen einer synchronen und metachronen Metastasierung unterschieden: Synchronen Metastasen treten zeitgleich mit dem Tumor auf (bis zu 6 Monate nach Diagnose), metachrone zeitversetzt (ab 6 Monaten nach Diagnose). Grundsätzlich wird eine Tumormetastasierung nach dem T (Tumor), N (Lymphknoten), und M (Fernmetastasierung) beschrieben (Brierley et al. 2017).

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit synchronen Leberraumforderungen, welche bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung im Ultraschall entdeckt wurden. Die Beurteilung der Dignität dieser Leberraumforderungen hat höchste prognostische Bedeutung; Mit der Diagnose von Fernmetastasen, insbesondere Lebermetastasen, ist bei vielen malignen Erkrankungen eine Therapie in kurativer Absicht nicht mehr möglich, hier stehen palliative Therapiemaßnahmen zur Verfügung.

Die Unterscheidung hinsichtlich kurativer und palliativer Therapieintensivierung wird überwiegend von der Tumorausdehnung und der zugrundeliegenden Krankheitsentität bestimmt. So können bei einer isolierten, begrenzten Lebermetastasierung bei kolorektalen Karzinomen (CRC) und neuroendokrinen Karzinomen (NET) chirurgische Therapiemaßnahmen zum Einsatz kommen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019c; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 2018). In der folgenden Tabelle ist die Unterscheidung in kuratives und palliatives Setting aus den Leitlinien für die 8 häufigsten in der Studie vertretenen Malignome aufgeführt (Leitlinienprogramm Onkologie 2019c, 2018b, 2013; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2019a; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2019b):

Maligne Grunderkrankung	Palliativ bei
kolorektales Karzinom	Multiplen nicht operablen systemischen Metastasen
Lunge	NSCLC: bei multiplen systemischen Metastasen; SCLC bei systemischen Metastasen
Pankreaskarzinom	Systemischen Metastasen
NET	Systemischen nicht operablen Metastasen
Mammakarzinom	Systemischen Metastasen
Ösophaguskarzinom	Systemischen Metastasen
CUP-Syndrom	multiplen systemischen Metastasen
Magenkarzinom	Systemischen Metastasen

*Tabelle 1 Die in der Studie am häufigsten vorkommenden Grunderkrankungen und die Entscheidung zu palliativem Vorgehen nach Staging-Befund mit SCLC = kleinzelliges Lungenkarzinom und NSCLC = nichtkleinzelliges Lungenkarzinom*

In einer palliativen Situation hängt die Überlebenszeit der Patienten von der Histologie der malignen Grunderkrankung und einem eventuellen Ansprechen auf Therapiemaßnahmen wie ab. Die folgende Tabelle zeigt exemplarisch die medianen 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung für das kolorektale Karzinom (CRC), das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) und das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) (Majek et al. 2012; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie 2019a, 2019b):

	Lokal begrenzt	Lokal metastasiert	Solitäre systemische Metastase	Systemische Metastasen
CRC	90%	65%	-	15%
SCLC	52-70%	20-30%	-	<1%
NSCLC	55-80%	35-55%	5-40%	<1%

*Tabelle 2 5-Jahres-Überlebensraten in Prozent nach Tumorausdehnung; CRC = kolorektales Karzinom, SCLC = kleinzelliges Lungenkarzinom, NSCLC = nichtkleinzelliges Lungenkarzinom*

Zur Bestimmung der Tumorausdehnung empfehlen die Leitlinien unterschiedliche bildgebende Verfahren, mit welchen eine thorakale und/oder abdominelle Tumorausbreitung nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie 2019c, 2018b, 2013, 2019a; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie 2018; Leitlinienprogramm Onkologie 2018a, 2019b). Die folgende Tabelle zeigt diese Empfehlungen für die 8 häufigsten malignen Grunderkrankungen der Studienpopulation:

Erkrankung	Staging
CRC	Röntgen Thorax, Sonographie Abdomen
Lungenkarzinom	CT-Thorax & CT-Oberbauch, bei kurativem Ansatz: MRT-Schädel und PET-CT des ganzen Körpers
Pankreaskarzinom	Endosonographie, MRT-Oberbauch, Sonographie Abdomen, Röntgen Thorax, wenn keine Metastasen im Sonographie Abdomen, dann CT-Abdomen
NET	CT-Abdomen / MRT-Abdomen
Mammakarzinom	CT-Thorax / CT-Abdomen
Ösophaguskarzinom	CT-Thorax / CT-Abdomen, Endosonographie, Sonographie Abdomen
CUP-Syndrom	CT-Thorax / CT-Abdomen
Magenkarzinom	CT-Thorax / CT-Abdomen, Sonographie Leber

*Tabelle 3 Die in der Studie häufigsten malignen Grunderkrankungen und die von den Leitlinien vorgeschlagenen Bildgebungen im Rahmen des Stagings; NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrom, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie*

Bei sechs der acht oben aufgeführten Krebsleiden (Lunge, Mamma, NET, Ösophagus, CUP-Syndrom, Magen) sieht das Staging eine CT des Abdomens vor. Beim Pankreaskarzinom wird eine CT Untersuchung des Abdomens empfohlen, wenn in der primären Sonographie keine Lebermetastasen gefunden wurden. Beim kolorektalen Karzinom erfolgt nach den Leitlinien primär eine abdominelle Sonographie. Im Falle eines unklaren Befundes oder des Verdachtes auf Fernmetastasen oder Infiltration von Nachbarorganen oder umgebenden Strukturen soll ein Mehrzeilen-CT des Abdomens und Beckens bzw. im Falle des Verdachtes auf Lungenmetastasen ein CT des Thorax durchgeführt werden.

### 3.2 Bildgebende Diagnostik in der Onkologie mit Hilfe von Strahlen

95% der zivilisatorischen Strahlenbelastung resultieren heute aus medizinischen Strahlenanwendungen, derzeit im Mittel etwa 1.9 mSv effektive Dosis pro Bürger pro Jahr. Dabei macht die CT mit ca. 60% den weitaus größten Teil aus, mit einem Anstieg der Untersuchungen von ca. 40% zwischen 2007 und 2014 (Nekolla et al. 2017). Zum Vergleich: Die natürliche Strahlenbelastung liegt bei ca. 2.1 mSv pro Bundesbürger pro Jahr (Ebermann 2015).

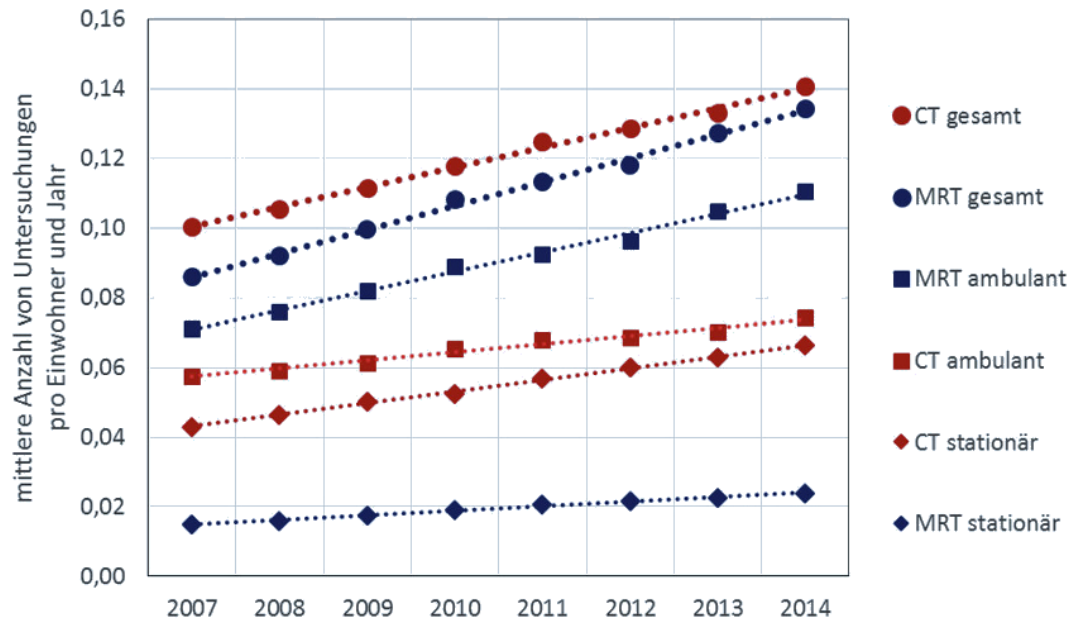


Abbildung 1 Vergleich der Häufigkeiten von CT- und MRT-Untersuchungen für die Jahre 2007 bis 2014 gesamt sowie getrennt für den ambulanten und stationären Bereich aus (Nekolla et al. 2017)

Den gesetzlichen Rahmen ionisierender Strahlung und radioaktiver Stoffe am Menschen wie in der Computertomographie (CT) oder Positronenemissionstomographie (PET) bilden in Deutschland das Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz-StrlSchG) und die EURATOM-Richtlinie. Beide betonen im Rahmen der rechtfertigenden Indikation die Notwendigkeit, den Nutzen der Untersuchung gegenüber den potenziellen Schäden abzuwiegen und den Einsatz soweit wie das mit der „medizinischen Wissenschaft“ zu vereinbaren ist, einzuschränken. Dies impliziert den Einsatz alternativer Verfahren, sofern diese denselben Nutzen erbringen und potenziell weniger Schäden verursachen.

Richtlinie 2013/59/EURATOM des Rates der Europäischen Union zur Festlegung grundlegender Sicherheitsnormen für den Schutz vor den Gefahren einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (Der Rat der Europäischen Union 2013)

„(28) Im medizinischen Bereich haben bedeutende wissenschaftliche und technische Entwicklungen zu einer merklich höheren Exposition der Patienten geführt. Diesbezüglich sollte in dieser Richtlinie die Notwendigkeit der Rechtfertigung der medizinischen Exposition, einschließlich der Exposition asymptomatischer Personen, betont werden, und die Anforderungen an die Information der Patienten, die Erfassung und den Bericht der im Rahmen medizinischer Verfahren auftretenden Dosen, die Verwendung diagnostischer Referenzwerte und die Verfügbarkeit von Geräten zur Anzeige der Dosis sollten verschärft werden. Es sei darauf hingewiesen, dass laut der Weltgesundheitsorganisation unter Gesundheit ein Zustand des körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens einer Person verstanden wird, und nicht nur die bloße Abwesenheit von Krankheit oder Gebrechen.“

**Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz-StrlSchG)** (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz & juris GmbH 2019)

„(2) Die Anwendung (Ionisierender Strahlung und radioaktiver Stoffe am Menschen) muss einen hinreichenden Nutzen erbringen. Bei der Bewertung, ob die Anwendung einen hinreichenden Nutzen erbringt, ist ihr Gesamtpotential an diagnostischem oder therapeutischem Nutzen, einschließlich des unmittelbaren gesundheitlichen Nutzens für den Einzelnen und des Nutzens für die Gesellschaft, gegen die von der Exposition möglicherweise verursachte Schädigung des Einzelnen abzuwägen.

(3) Die Anwendung darf erst durchgeführt werden, nachdem ein Arzt oder Zahnarzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz entschieden hat, dass und auf welche Weise die Anwendung durchzuführen ist (rechtfertigende Indikation). Die rechtfertigende Indikation erfordert bei Anwendungen im Rahmen einer medizinischen Exposition die Feststellung, dass der gesundheitliche Nutzen der einzelnen Anwendung gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt...

(5) Die Exposition durch eine Untersuchung mit ionisierender Strahlung oder radioaktiven Stoffen ist so weit einzuschränken, wie dies mit den Erfordernissen der medizinischen Wissenschaft zu vereinbaren ist...“

Als weiteres Kriterium hinsichtlich des Einsatzes unterschiedlicher medizinischer Verfahren besteht nach dem Sozialgesetzbuch V (SGB V), Paragraph 12 das „Wirtschaftlichkeitsgebot“ zur Vermeidung unnötiger finanzielle Belastung des Gesundheitssystems:

**SGB V, § 12** (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz & juris GmbH 1988)

„(1) Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“

# 4 Grundlagen

## 4.1 Anatomie

### 4.1.1 Hepatobiliäres System

Aufgrund der engen topographischen und funktionalen Beziehungen der Organe zueinander bezeichnet man in der Klinik die Leber, die ableitenden Gallenwege und die Gallenblase als Hepatobiliäres System (Aumüller et al. 2017; Schünke et al. 2018; Feuerbach 2007).

### 4.1.2 Leber

Die Leber liegt intraperitoneal im rechten Oberbauch. Man unterscheidet zwei Leberoberflächen: Die Facies diaphragmatica und die Facies visceralis. Die nicht von Peritoneum überzogene Area nuda der Facies diaphragmatica ist mit dem Zwerchfell verwachsen. Durch Bindegewebssepten wird die Leber in vier Lappen untergliedert, den Lobus hepatis dexter, Lobus hepatis sinister, Lobus quadratus und Lobus caudatus.

### 4.1.3 Vaskularisation der Leber

Die Blutversorgung der Leber geschieht über zwei unterschiedliche vaskuläre Systeme:

- Die portalvenösen Gefäße, d.h. die Pfortader und ihre Äste, führen als Vasa publica nährstoffreiches Blut aus den Verdauungsorganen sowie der Milz zur Leber. Nur Hepatozyten, d.h. lebereigenes Gewebe, werden durch das portalvenöse System versorgt.
- Die arteriellen Gefäße, d.h. die Arteria hepatica propria und ihre Äste, versorgen als Vasa privata die Leber mit Sauerstoff. Sie entspringen über Arteria hepatica communis und den Truncus coeliacus der Aorta abdominalis.

### 4.1.4 Segmenteinteilung der Leber

Im klinischen Alltag etabliert ist die Segmenteinteilung der Leber gemäß der Pfortaderversorgung. Dabei erfolgt eine Unterteilung in 8 Segmente (I bis VIII): Segment I entspricht dem Lobus caudatus, die Segmente II-IV liegen im linken Leberlappen, die Segmente V-VIII im rechten Leberlappen. Segment IV wird in einen kranialen (IVa) sowie einen kaudalen Anteil (IVb) weiter unterteilt.

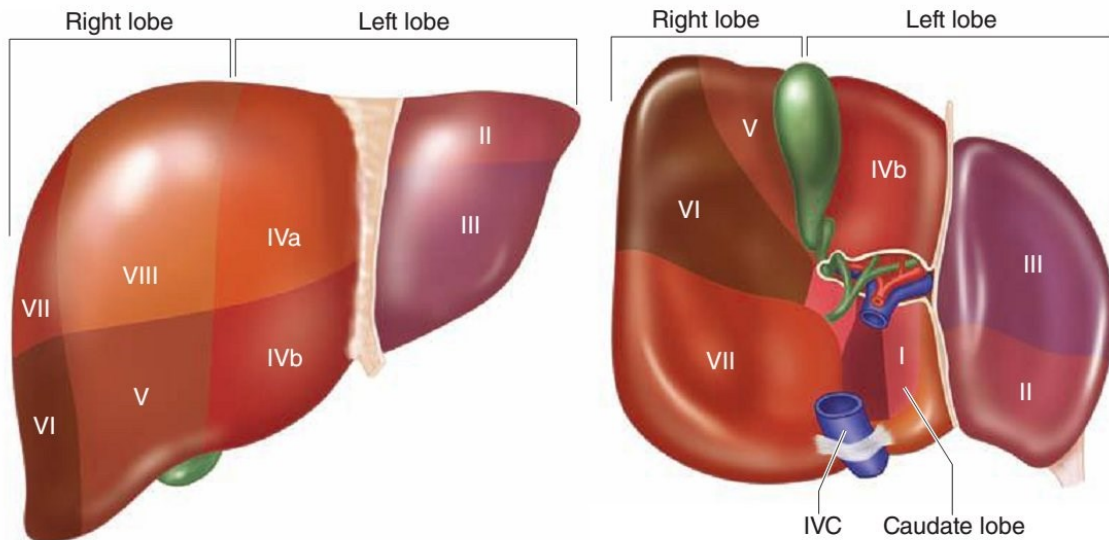


Abbildung 2 Segmenteinteilung der Leber aus (Sibulesky 2013)

#### 4.1.5 Gallenwege

Die Gallenwege sorgen für den Abfluss der in den Leberzellen produzierten Gallenflüssigkeit. Sie entspringen den Periportalfeldern und vereinigen sich über Ductus hepaticus dexter und sinister zum Ductus hepaticus communis. Zusammen mit dem Ductus zysticus aus der Gallenblase bildet er in der Leberpforte den Ductus choledochus. Dieser zieht durch den Pankreaskopf, wo er sich mit dem Ductus pancreaticus verbindet und durch die Papilla duodeni major in das Duodenum mündet.

#### 4.1.6 Gallenblase

Die Gallenblase dient der Speicherung der in der Leber produzierten Gallenflüssigkeit. Sie liegt der Leber in der Fossa vesicae biliaris der Facies visceralis der Leber an und ist mit dieser über Bindegewebszüge fest verbunden.

### 4.2 Diffuse Leberveränderungen

Grundsätzlich werden diffuse Leberparenchymerkrankungen von fokalen Leberveränderungen unterschieden. Bei den diffusen Parenchymerkrankungen spielen im klinischen Alltag die Leberverfettung und die Leberzirrhose eine herausragende Rolle.

#### 4.2.1 Fettleber

Die Fettleber ist eine sehr häufige diffuse Leberveränderung, mit einer Prävalenz von 42.2% in Deutschland (Kühn et al. 2017). Sie ist vor allen Dingen assoziiert mit Diabetes mellitus Typ II und zeigt dort eine Prävalenz von 70% (Targher et al. 2007). Des Weiteren ist sie vergesellschaftet mit Adipositas und Alkoholabusus und zeigt in den Industrienationen eine steigende Prävalenz (Roeb et al. 2015). Sie erhöht sowohl das Risiko für hepatozelluläres Karzinom (HCC) und cholangiozelluläres Karzinom (CCC) als auch die Gesamtmortalität (10 Jahresmortalität 0.11%) der betroffenen Patienten (Younossi et al. 2016).



#### 4.2.2 Leberzirrhose

Eine Leberzirrhose kann die Spätfolge vieler hepatischer und extrahepatischer Erkrankungen sein. Ätiologisch kommen exogen toxische (v.a. Alkohol), infektiöse (v.a. HBV und HCV), toxisch-allergische, immunpathologische beziehungsweise autoimmune (v.a. Autoimmunhepatitis), vaskuläre (Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz, kardiale Zirrhose) oder endogen-metabolische (hereditäre) Prozesse in Betracht. Die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose in Deutschland sind Alkoholismus, chronische Virushepatitis B, C und D, nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) und die kryptogene Leberzirrhose ohne bekannte Ursache (Sepanlou et al. 2020). Insbesondere metabolische Einflüsse werden in Zukunft eine größere Rolle spielen; 18,5% der übergewichtigen Diabetiker haben eine Leberzirrhose (Neuschwander-Tetri und Caldwell 2003). Die Leberzirrhose ist gekennzeichnet durch eine Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber sowie die Ausbildung von bindegewebigen Septen und Regeneratknoten, die Folgen sind Leberinsuffizienz, portale Hypertension und Bildung von intra- und extrahepatischen porto-systemischen Shunts. Weiterhin ist das Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms deutlich erhöht. Das jährliche Risiko hängt ab von der Ätiologie der Leberzirrhose und reicht von 0,5% bei Autoimmunhepatitis, 1,4% bei NASH, 1,8% bei primär biliärer Zirrhose, 3,2% bei Hepatitis B Infektion bis 4,8% bei Hepatitis C Infektion (Tarao et al. 2019).

#### 4.3 Fokale Leberveränderungen

Grundsätzlich werden benigne (gutartige) von malignen (bösartigen) Herdbildungen unterschieden.

##### 4.3.1 Nichtneoplastische („gutartige“) fokale Leberveränderungen

Gutartige fokale Leberveränderungen bilden eine heterogene Gruppe von Leberraumforderungen und gehen aus Zellen unterschiedlichen Ursprunges hervor. Wegen des weit verbreiteten Gebrauchs bildgebender Verfahren werden sie heute oft, im Gegensatz zur vorliegenden Studie, als sogenannte Inzidentalome, als Zufallsbefunde, entdeckt. In selteneren Fällen können sie zu unspezifischer klinischer Symptomatik wie abdominellen Schmerzen führen. Die endgültige Dignitätsbestimmung der Raumforderungen ist von großer diagnostischer und therapeutischer Relevanz.

##### 4.3.1.1 Hämangiom

Hämangiome sind die häufigsten gutartigen lebereigenen Tumore und treten in radiologischen Studien in 3,1-5,1% aller Patienten auf (Horta et al. 2015; Kaltenbach et al. 2016), in Obduktionsstudien in 0,4-20% aller Patienten (Colombo et al. 2016; Marrero et al. 2014). Das Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern wird zwischen 1,2:1 und 6:1 angegeben. Hormonabhängiges Wachstum (Östrogen und Progesteron) wird bei einigen Hämangiomen aufgrund von Größenzunahmen während der Schwangerschaft und aufgrund der Geschlechterverteilung angenommen (Glinkova et al. 2004). Kavernöse Hämangiome bestehen aus weiten, mit Endothel ausgekleideten blutgefüllten Gefäßräumen, kapilläre Hämangiome aus blutgefüllten Kapillaren. 90% der Hämangiome sind < 4cm. Sie treten oft multipel auf (Colombo et al. 2016).

#### 4.3.1.2 Fokal noduläre Hyperplasie

Die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) ist der zweithäufigste benigne Lebertumor und zeigt in Obduktionsstudien eine Prävalenz von 0,4-3% (Colombo et al. 2016), in Bildgebungsserien von 0,2%-1,6% (Kaltenbach et al. 2016; Horta et al. 2015). Sie tritt bei Frauen etwa sechsmal häufiger auf als bei Männern (Kaltenbach et al. 2016). Die Ätiologie ist noch nicht abschließend geklärt, histologisch handelt es sich um polyklonale Leberzellen mit reichlich Blutgefäß- und Gallengangsproliferaten, in manchen Fällen mit einer zentralen Vernarbung, von welcher sich fibrinoide Septen ausbreiten. Als Pathomechanismus wird eine hyperplastische Reaktion auf eine arterielle Malformation angenommen (Colombo et al. 2016; Schmidt und Görg 2015).

#### 4.3.1.3 Leberadenom

Das Leberadenom ist ein gutartiger Tumor der Leber und tritt bei 0,07-0,012% der gesunden Bevölkerung in Obduktionsstudien auf (Marrero et al. 2014). In Bildgebungsserien zeigte sich eine Prävalenz von 0,001-0,04 (Kaltenbach et al. 2016; Horta et al. 2015) mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 5:1 (Kaltenbach et al. 2016). Das Verhältnis des Auftretens von FNH zu Adenom wird mit 20:1 angegeben (Horta et al. 2015). Während einige Studien eine Assoziation bei Frauen mit langjähriger hormoneller Kontrazeption beschrieben, da sich das Adenom nach Absetzen des Kontrazeptivums oft zurückbildete (26-34-faches Risiko) (Chang et al. 2013), konnte eine deutsche Studie diesen Zusammenhang nicht feststellen (Heinemann et al. 1998). Bei Männern konnte ein Zusammenhang von Leberadenomen mit Anabolikaaufnahme gezeigt werden (Chang et al. 2013). Des Weiteren steht das Auftreten sowie das Risiko der malignen Entartung von Leberadenomen mit Übergewicht in Verbindung (Bioulac-Sage et al. 2012; Bunchorntavakul et al. 2011). Histologisch besteht das Adenom aus monoklonalen, trabekulär angeordneten Hepatozyten, welche von Lebersinusoiden getrennt werden, während Zentralvenen, Portalvenen und Gallengänge fehlen (Colombo et al. 2016). Generell besteht im Gegensatz zum Hämangiom und zur FNH bei bestimmten Unterformen des Leberadenoms die Gefahr der malignen Entartung, insbesondere bei solchen mit  $\beta$ -Catenin-Aktivierung (Bioulac-Sage et al. 2007). In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Unterformen des Leberadenoms (HCA) mit Häufigkeiten aufgeführt:

Leberadenom Subtyp	Frequenz	Molekulare Befunde
Inflammatorisch (I-HCA)	40–50%	Interleukin-6-Signaltransducer-Gen (IL6ST) Mutation in 10%
HNF-1 $\alpha$ inaktiviert	30–35%	Mutation im Transkriptionsfaktor-1-Gen (TCF1)
$\beta$ -Catenin aktiviert	10–15%	$\beta$ -Catenin aktivierende Mutationen
Nicht klassifiziert	<5%	Keine spezifischen Mutationen

Tabelle 4 Leberadenom-(HCA) Subtypen mit Häufigkeiten und molekularem Profil aus (Dharmana et al. 2017)

#### 4.3.1.4 Gallenwegsadenom

Vom Leberadenom abzugrenzen werden in seltenen Fällen auch Gallenwegsadenome beschrieben. Gallenwegsadenome sind seltene gutartige epitheliale Lebertumoren, welche aus Gallengangszellen entstehen. Sie machen etwa 1,3% aller primären Lebertumoren aus und

werden hauptsächlich zufällig auf der Oberfläche der Leber bei einer Laparotomie oder Autopsie gefunden (Allaire et al. 1988).

#### 4.3.1.5 Leberzysten

Zystische Leberläsionen bilden eine heterogene Gruppe mit verschiedenen zugrundeliegenden Mechanismen. Während frühere Obduktionsstudien von einer Prävalenz von 0,2-1% ausgingen, zeigten Ultraschallstudien bei 3-5,8% der Normalbevölkerung Zysten (Gaines und Sampson 1989; Caremani et al. 1993; Kaltenbach et al. 2016) und CT Serien 15-24% (Carrim und Murchison 2003; Horta et al. 2015). Die Ätiologie von Leberzysten ist sehr heterogen und abhängig von der geographischen Region: So dominieren weltweit eher sekundäre Zysten im Rahmen von Echinokokkosen, während in westlichen Ländern simple kongenitale oder erworbene Zysten überwiegen.

Simple Zysten besitzen dünne, glatte Wände mit kubischem Epithel, welches Gallenflüssigkeit sezerniert. Die Ursachen sind Veranlagung bei der Geburt (Gallengänge ohne Anschluss an das Gallensystem), Hamartome, polyzystische Lebererkrankung und Caroli Syndrom.

Komplexe Zysten dagegen zeigen Septierungen, verdickte oder knotige Wände. Sie enthalten Blut, eiweiß- oder geweberiche Flüssigkeit. Die Ursachen sind vielgestaltig und reichen von bösartigen Neubildungen über Infektionen bis hin zu Verletzungen. Die häufigsten komplexen Leberzysten sind muzinöse (Schleim produzierende) zystische Neoplasien, welche in 20-30% maligne entarten können zu Zystadenokarzinomen (Dong et al. 2017). Seltener können auch hepatozelluläre Karzinome oder Metastasen als komplexe Zysten erscheinen (Mavilia et al. 2018).

#### 4.3.1.6 Regeneratknoten

Regeneratknoten sind gut abgrenzbare hypertrophierte (vergrößerte) Leberareale. Sie entstehen durch die Vermehrung oder Vergrößerung aller Leberzellen (Hepatozyten, Kupferzellen, Gallengangszellen) und der unterstützenden Gewebe als Antwort auf Nekrose, veränderte Blutversorgung und chronische Entzündung mit Zelluntergang (Hanna et al. 2008; Mannelli und Rosenkrantz 2013). Regeneratknoten sind nach Hämangiomen die zweithäufigsten benignen Lebertumoren und machen ca. 8% aller übrigen benignen Tumoren aus (Hamad und Mukherjee 2020). Zwar sind die meisten Regeneratknoten sind benigne, trotzdem besteht in einer Leberzirrhose das Risiko einer malignen Transformation. Dieses variiert nach Ätiologie der Leberzirrhose und der mikroskopischen Erscheinung der Leberzirrhose. So liegt die Gefahr einer malignen Transformation bei der makronodulären (großknotigen) Form der Leberzirrhose bei 33-55%, wohingegen sie bei der mikronodulären (kleinknotigen) Form bei 3-10% liegt (Kew 2014).

#### 4.3.1.7 Leberverkalkungen

Leberverkalkungen können im Leberparenchym oder in den Gallengängen gelegen sein. Sie entstehen durch postentzündliche Vernarbung, Zystenverkalkung, Abszess, benigne oder maligne Lebertumoren, Traumata, Durchblutungsstörung und sekundäre Erkrankungen der Gallenwege (Schmidt und Görg 2015; Dietrich und Bär 2012). Leberverkalkungen machen 3,2% der benignen Lebertumoren aus (Horta et al. 2015).

#### 4.3.1.8 Fokale Fettverteilungsstörung

Im Gegensatz zur diffusen Leberverfettung oder Fettleber kommt es bei der fokalen Fettverteilungsstörung (FFVST) zu einer ungleichmäßigen Fettverteilung in der Leber. Die FFVST ist ein lokal begrenzter oder fleckenhafter Prozess der Lipidakkumulation in der Leber. Sie hat wahrscheinlich eine andere Pathogenese als die NASH, welche ein diffuser Prozess ist. Gründe für eine FFVST können ein veränderter venöser Blutfluss, eine Gewebhypoxie und eine Malabsorption von Lipoproteinen sein (Décarie et al. 2011). Studien deuten darauf hin, dass FFVSTs in der Regel nicht in einer bereits bestehenden nicht-alkoholischen diffusen homogenen Fettleber auftreten und dass eine neu auftretende fokale Leberläsion in einer NASH eher eine andere Läsion ist. (Wu et al. 2014; Wu et al. 2013).

#### 4.3.2 Neoplastische („böartige“) fokale Leberveränderungen

Malignome der Leber lassen sich in primäre (lebereigene) und sekundäre (leberfremde) Malignome einteilen. Der häufigste maligne Lebertumor ist mit ca. 45% die Lebermetastase extrahepatischer Tumoren (Spangenberg et al. 2009; Kasper et al. 2005). Zweithäufigster Tumor ist mit 28% das hepatozelluläre Karzinome, seltener sind mit 4,5% Cholangiokarzinome, sowie 3,6% Gefäßtumore und 5,7% Lymphome (Kasper et al. 2005).

##### 4.3.2.1 hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit 64% der häufigste maligne lebereigene Tumor (Robert Koch-Institut 2017) und entsteht in mehr als 80% auf Boden einer Leberzirrhose (Marrero et al. 2014). Es tritt histologisch in ungefähr 3,5% der Menschen auf (Kasper et al. 2005). Die häufigste Ursache in Europa ist mit 46% die alkoholische Leberzirrhose (Peter R. Galle et al. 2018). Dabei ist das Risiko für Patienten mit einer Leberzirrhose aufgrund einer chronischen Hepatitis B am höchsten, an einem HCC zu erkranken (Peter R. Galle et al. 2018). Diabetes erhöht das relative Risiko, an einem HCC zu erkranken um 2,3 (Wang et al. 2012). Einen weiteren Risikofaktor bildet die Nicht-alkoholische-Fettleber-Erkrankung (NAFLD), welche mit einer stark ansteigenden Prävalenz weltweit und in Europa in Zukunft einen steigenden Anteil der Ursachen für ein HCC ausmachen wird (Younossi et al. 2016); 59,1% der Patienten mit NAFLD haben eine nichtalkoholische Fettleberentzündung (NASH), welche das Risiko zusätzlich erhöht. Das Risiko an einem HCC in 10 Jahren zu erkranken liegt bei 0,4% bei NAFLD und bei 5,2% bei NASH (Younossi et al. 2016). Weitere Risikofaktoren bilden das Aflatoxin B1 des Schimmelpilzes *Aspergillus Flavus* (Peter R. Galle et al. 2018) und Infektionen z.B. mit Leberegel.

##### 4.3.2.2 Cholangiozelluläres Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom ist ein maligner Tumor, welcher von den intrahepatischen Gallengangsepithelien ausgeht und mit 25% der zweithäufigste primäre (lebereigene) maligne Lebertumor ist (Robert Koch-Institut 2017). In histologischen Serien tritt es in 0,5% der Fälle auf (Kasper et al. 2005). Man unterscheidet intrahepatische Tumoren (ICC) von extrahepatischen (ECC) und unterteilt letztere nochmals in einen peripheren Typ und einem zentral hilären (Klatskin-Tumor). Die wichtigsten Risikofaktoren sind exemplarisch für das ICC aufgeführt, unterscheiden sich aber wenig vom ECC: Gallengangs Zysten Odds Ratio (OR) 36,9, Cholangitis OR 64,2, primär biliäre Zirrhose OR 19,8, chronisches Gallensteinleiden OR 22,5, Cholezystitis OR 13,5 und Leberzirrhose OR 10,0 (Welzel et al. 2007). Weitere wichtige Zusammenhänge bestehen zwischen Diabetes und CCC (Ren et al. 2011) und NAFLD (OR 1,97) (Wongjarupong et al. 2017).

#### 4.3.2.3 Lebermetastasen

Als Lebermetastasen wird die Streuung von extra- und intrahepatischen Primärtumoren in die Leber bezeichnet. Die Streuung kann dabei sowohl hämatogen (über das Blut), lymphogen (über das Lymphsystem) oder als Ausbreitung per continuitatem entlang anatomisch verbundener Strukturen erfolgen. Lebermetastasen sind beim Erwachsenen mit ca. 45% die häufigsten bösartigen fokalen Leberläsionen (Spangenberg et al. 2009) und treten in Histologie Serien in ca. 5% der Patienten auf (Kasper et al. 2005). In einer pathologischen Untersuchung der Universität Köln waren 65,5% der Lebermetastasen histologisch Adenokarzinome, davon die Mehrzahl mit 48,2% Metastasen von kolorektalen Karzinomen, 13,5% von Pankreaskarzinomen und 13% von Mammakarzinomen. Die zweithäufigste histologische Tumorentität war mit 16% das neuroendokrine Karzinom (Kasper et al. 2005).

#### 4.3.2.4 Leberlymphome

Lymphome können grob in Non-Hodgkin-(93%) und Hodgkin-Lymphome (7%) unterteilt werden (Robert Koch-Institut 2016). Man unterscheidet auch nach dem Ort des Primärbefalls zwischen primär nodalen Lymphomen, welche primär die Lymphknoten oder andere lymphatische Gewebe wie Milz, Waldeyer-Ring und Thymus betreffen und primär extranodalen Lymphomen. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind in 27-41% der der Fälle primär extranodal (Krol et al. 2003; d'Amore et al. 1991; Newton et al. 1997; Otter et al. 1989), wobei primäre NHLs der Leber nur <1% davon ausmachen (El-Fattah 2017; Laroia et al. 2015; Leng-Kit Lei et al. 1995). Primär extranodale Manifestationen von Hodgkin Lymphomen sind extrem selten (Ma et al. 2014; Williams et al. 2020). Die Beteiligung so genannter extranodaler Organe ist jedoch nach der Staginguntersuchung ein häufiger Befund bei Lymphomen, vor allem bei NHL mit 26-40% (Chabner et al. 1976; Castellani et al. 1977). Sowohl das Hodgkin-Lymphom als auch die allermeisten Non-Hodgkin-Lymphome werden nach der Ann-Arbor-Klassifikation eingeteilt, wobei eine Lebermanifestation von primär nodalen Lymphomen immer ein Stadium IV nach Ann-Arbor darstellt; Die Abklärung von Lebermanifestationen bei Lymphomen ist deshalb im Rahmen des Stagings von herausragender Bedeutung.

### 4.4 Beurteilung und Wertung fokaler Leberveränderungen im klinischen Alltag

Grundsätzlich werden fokale Leberherde in variablen klinischen Situationen und abhängig vom klinischen Hintergrund in unterschiedlicher Häufigkeit gefunden und gewertet. Der klinische Hintergrund eines Patienten spielt für die Dignitätsbeurteilung einer fokalen Läsion deshalb eine herausragende Rolle und muss evaluiert werden. So sind zufällig entdeckte Leberherde in den allermeisten Fällen benigne, während Leberherde bei vorbestehender Leberzirrhose bis zum Beweis des Gegenteils als HCC verdächtig anzusehen. Grundsätzlich kann unterschieden werden in

1. Leberherde als Zufallsbefund in der Normalbevölkerung, ohne Vorliegen einer Grunderkrankung, sogenannte Leberinzidentalome,
2. Leberherde bei Vorliegen einer benignen Grunderkrankung oder Systemerkrankung, wie einer Leberzirrhose oder Sarkoidose,
3. Leberherde bei Primärdiagnose einer malignen Grunderkrankung, sogenannte synchrone Leberherde.
4. Leberherde bei seit mehr als sechs Monaten bekannter maligner Grunderkrankung, sogenannte metachrone Leberherde.

#### 4.4.1 Inzidenz von Leberläsionen in der Normalbevölkerung

Unter einem Leberinzidentalom versteht man eine fokale Leberläsion, welche zufällig bei einem Patienten ohne zugrundeliegenden Verdacht oder leberspezifische Symptome entdeckt wurde. Aufgrund der stark zunehmenden und sich ständig verbessernden Bildgebungen nimmt auch die Anzahl der zufällig entdeckten fokalen Leberläsionen deutlich zu (Kaltenbach et al. 2016). Dabei schwanken die Angaben über die Dignität sowie die Differentialdiagnosen der Leberinzidentalome je nach Studienpopulation und Studiendesign deutlich.

In einer großen deutschen Ultraschallstudie an n = 45319 Patienten aus dem Jahr 2016 zeigten 15,9% der Patienten eine inzidentelle fokale Leberraumforderung. Dabei lag der Anteil inzidenteller benigner Läsionen bei 99,96%, der Anteil maligner Läsionen bei 0,04% (Kaltenbach et al. 2016). Die Inzidenz der jeweiligen Raumforderungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

	Anzahl	% der Studienpopulation	% der Raumforderungen
FFVST	2839	6,26%	39,36%
Hämangiom	1640	3,62%	22,74%
Zyste	2631	5,81%	36,48%
FNH	81	0,18%	1,12%
HCC	3	0,01%	0,04%
Adenom	19	0,04%	0,26%
Ohne Raumforderung	38109	84,08%	
Gesamtpopulation	45322	100,00%	

*Tabelle 5 Inzidenz von Leberläsionen in der deutschen Normalbevölkerung mit n = 45322 Patienten aus (Kaltenbach et al. 2016), FFVST = fokale Fettverteilungsstörung, FNH = fokale noduläre Hyperplasie, HCC = hepatozelluläres Karzinom*

In einer großen asiatischen Ultraschallstudie mit 3398 Patienten aus dem Jahr 2008 zeigten nur 4,2% der Patienten eine fokale Leberraumforderung. Dabei lag die Anzahl inzidenteller benigner Läsionen bei 96,7%, der Anteil maligner Läsionen bei 3,3% (Rungsinaporn und Phaisakamas 2008). Die Inzidenz der einzelnen Raumforderungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

	Männer		Frauen		Gesamtpopulation		
	n	%	n	%	n	%	% Inzidentalome
Zyste	65	3,4	59	4,0	124	3,6	59,3
Hämangiom	17	0,9	34	2,3	51	1,5	24,4
Unbestimmter Knoten	11	0,6	5	0,3	16	0,5	7,7
Kalzifizierung	8	0,4	3	0,2	11	0,3	5,3
Bösartiger Tumor	3	0,2	4	0,3	7	0,2	3,3
Keine Raumforderung	1826	94,6	1363	92,8	3189	93,8	
Gesamtpopulation	1930		1468		3398		

*Tabelle 6 Inzidenz von Leberläsionen in der thailändischen Normalbevölkerung mit n = 3398 Patienten aus (Rungsinaporn und Phaisakamas 2008)*

In einer Pathologiestudie von Koea waren mehr als 91,4% der obduzierten fokalen Leberläsionen benigne (Koea 2013):

Leberraumforderung	Anzahl	%
fokal noduläre Hyperplasie	40	19,8
Hämangiom	24	11,9
Zyste	18	8,9
fokale Fettverteilungsstörung	12	5,9
Adenom	8	4,0
Cholangiozelluläres Karzinom	5	2,5
hepatozelluläres Karzinom	5	2,5
Einzelner nekrotischer Knoten	4	2,0
Neuroendokriner Tumor	4	2,0
Fetale Läppchenbildung	1	0,5
Gesamt	121	100,0

*Tabelle 7 Inzidenz von zufällig entdeckten Leberraumforderungen in der Pathologie mit n = 121 Patienten aus (Koea 2013)*

#### 4.4.2 Inzidenz von Leberläsionen bei vorbestehender benigner Grunderkrankung

Die Inzidenz bei Patienten mit Leberzirrhose (als benigne hepatische Grunderkrankung) und ohne Leberzirrhose wurde von Seitz et. al. untersucht (Seitz et al. 2011). Bei dem Kollektiv hatte allerdings eine Vorauswahl stattgefunden, es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei welchen die reine Brightness-Modulation-Mode-Sonographie keine eindeutige Diagnose ergab. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Leberraumforderung	Anzahl	%
FFVST	1	0,4
Metastasen	12	4,3
Hämangiom	8	2,9
FNH	0	0,0
Andere benigne Entitäten	16	5,7
HCC	216	77,4
CCC	7	2,5
Andere maligne Entitäten	2	0,7
Adenom	1	0,4
Regeneratknoten	16	5,7

*Tabelle 8 Inzidenz von Leberraumforderungen bei Patienten mit Leberzirrhose mit n = 279 Patienten aus (Seitz et al. 2011); FFVST = fokale Fettverteilungsstörung, FNH = fokale noduläre Hyperplasie, HCC = hepatozelluläres Karzinom, CCC = cholangiozelluläres Karzinom*

#### 4.4.3 Inzidenz von Leberläsionen bei vorbestehender maligner Grunderkrankung

Die Inzidenz und Dignität von Leberläsionen bei bekannter maligner extrahepatischer Grunderkrankung unterscheidet sich grundsätzlich von der von Leberinzidentalomen. Die Wahrscheinlichkeit für Malignität ist dabei wesentlich höher, variiert aber auch je nach zugrundeliegender maligner Erkrankung.

Heller und Görg untersuchten die Inzidenz von Leberraumforderungen bei zugrundeliegender maligner hämatologischer Grunderkrankung (Heller und Görg 2013) Dabei wurden n = 61 Patienten mit lymphatischen und myeloischen Systemerkrankungen und dem sonographischen Nachweis eines Leberherdes eingeschlossen:



Leberräumforderung	Anzahl	%
Lymphom	16	26,2
Zysten	13	21,3
Mikroabszesse	12	19,7
FFVST	7	11,5
Hämangiom	5	8,2
Metastase	3	4,9
FNH	2	3,3
Adenom	1	1,6
Sonstige	1	1,6
HCC	1	1,6
Gesamt	61	100,0

*Tabelle 9 Inzidenz von Leberräumforderungen bei zugrundeliegender maligner hämatologischer Grunderkrankung mit n = 61 Patienten aus (Heller und Görg 2013); FFVST = fokale Fettverteilungsstörung, FNH = fokal noduläre Hyperplasie, HCC = hepatozelluläres Karzinom*

Die Dignität synchroner Leberräumforderungen bei bestehender maligner Grunderkrankung lag in CT-Studien gemittelt zwischen 19,9% und 49% (Jones et al. 1992; Schwartz et al. 1999).

#### 4.5 Sonographie

Die Sonographie stellt im klinischen Alltag bei Fragestellungen hinsichtlich des Nachweises bzw. Ausschlusses von fokalen Leberherden die primäre Bildgebung dar und wird auf der Ebene von Hausarzt, Facharzt und universitärer Diagnostik breitflächig eingesetzt. Vielfach gelingt mit primärer sonographischer Befunderhebung eine sichere Diagnosestellung und eine weitere invasive, kostenintensive und strahlenbelastende Bildgebung kann vermieden werden.

##### 4.5.1 Grundlagen

Als Ultraschall werden Schallwellen bezeichnet, die oberhalb des vom Menschen wahrnehmbaren Frequenzbereiches liegen, d.h. >20.000 Hz. Ultraschallwellen breiten sich im menschlichen Gewebe nahezu ausschließlich als Longitudinalwellen aus. Sie werden an Grenzflächen von Medien ganz oder teilweise reflektiert, der Reflexionsgrad hängt dabei vom Wellenwiderstand, der sog. Impedanz beider Medien ab. Streuung, Brechung und Absorption sind weitere Wechselwirkungen zwischen Schallwellen und Materie und können für Artefakte und Verzerrungen sorgen.

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Ultraschallwellen im menschlichen Gewebe ist relativ niedrig, so dass sich über die Laufzeitdifferenz sehr präzise Entfernungen berechnen lassen. Es wird das sog. Echo-Impuls-Verfahren angewandt: Nach Aussendung eines Schallimpulses wird der Zeitverzug des reflektierten Echos gemessen und daraus die Entfernung der reflektierenden Grenzfläche vom Schallkopf berechnet.

Die übliche Schallfrequenz für die Abdomen Sonographie reicht von 1 MHz bis 10 MHz. Je niedriger die Frequenz ist, desto tiefer dringt der Ultraschall in das Gewebe vor; eine höhere Frequenz ermöglicht dagegen aufgrund der kürzeren Wellenlänge ein besseres Auflösungsvermögen (Schmidt und Görg 2015).

#### 4.5.2 Brightness-Modulation-Mode

Im B-Mode (Brightness-Modulation-Mode) bzw. B-Bild-Modus werden unterschiedlichen Echointensitäten der reflektierten Schallwellen bestimmte Graustufen zugeordnet. Der Grauwert des Bildpunktes ist ein Maß für die Stärke der Reflexion. Der Computer errechnet aus Laufzeitdifferenzen und Reflexionsintensität ein zweidimensionales Schnittbild mit ca. 120 Bildzeilen. Das so entstandene Bild wird in der Klinik als B-Bild bezeichnet (Schmidt und Görg 2015).

#### 4.5.3 Farbkodierte Doppler-Sonographie

Bewegen sich Schallsender und Schallempfänger aufeinander zu oder voneinander weg, so verändert sich die Frequenz der empfangenen Schallwellen. Dieser Effekt ist nach dem Erstbeschreiber Christian Doppler auch „Doppler-Effekt“ genannt. Im medizinischen Ultraschall macht man sich diesen Effekt zunutze, um die relative Geschwindigkeit schallreflektierender Teilchen zum Schallkopf zu bestimmen, wie zum Beispiel die Erythrozyten im Blutfluss. Die gemessenen Frequenzverschiebungen werden rot kodiert, wenn sich die Teilchen auf den Schallkopf zu bewegen und blau, wenn sie sich vom Schallkopf entfernen. Die Methode wird deshalb als farbkodierte Doppler-Sonographie bezeichnet (FKDS). Sie ermöglicht es, qualitative und auch quantitative Aussagen über die (makroskopische) Vaskularisierung eines Organs und seine grobe Durchblutung zu treffen (Schmidt und Görg 2015).

#### 4.5.4 Elastographie

Die Eigenelastizität eines Gewebes verändert sich durch Alters-, Entzündungs- und Tumorprozesse. Sie wird beschrieben durch das Elastizitätsmodul  $E$  eines Gewebes (oder Young'sches Modul), welches die nötige Spannung (Druck) pro Verformung (Dehnung oder Zerrung) des Gewebes beschreibt. Früher war die einzige Möglichkeit, eine Elastizitätsveränderung eines Gewebes zu erkennen, die Palpation. Die medizinische Ultraschallanwendung bietet mit der Elastographie zwei Möglichkeiten, die Eigenelastizität eines Gewebes zu erfassen: Die Strain-Elastographie oder Kompressionselastographie und die Shear-Wave-Elastographie oder Scherwellenelastographie (Dietrich et al. 2017; Bamber et al. 2013).

#### 4.5.5 Kontrastverstärkter Ultraschall

Eine Darstellung kapillarer Flüsse, wie sie insbesondere bei Tumoren mit komplexer Gefäßarchitektur zur Beurteilung nötig wäre, ist mit der FKDS nicht möglich. Eine vollständige Beurteilung der Durchblutung eines Gewebes unabhängig von Geschwindigkeit und Flussrichtung des Blutes ist in der Sonographie nur mit Kontrastmittel möglich.

Die im Ultraschall eingesetzten Kontrastmittel sind keine Kontrastmittel im klassischen Sinne, sie verstärken vielmehr das Echosignal und sollten deshalb korrekterweise Echosignalverstärker genannt werden. In der klinischen Diagnostik hat sich für die echosignalverstärkte Sonografie die Bezeichnung kontrastmittelverstärkter Ultraschall (Contrast Enhanced Ultrasound = CEUS) etabliert. Wenn in der vorliegenden Arbeit in Zusammenhang mit Ultraschall von

„Kontrastmitteln“ die Rede ist, so ist damit immer ein Echosignalverstärker gemeint (Schmidt und Görg 2015; Görg 2006).

#### 4.5.5.1 Ultraschallkontrastmittel

Signalverstärker bestehen in der Regel aus kleinen Bläschen, welche mit Luft (1. Generation) oder schwer wasserlöslichen Gasen (z.B. Perflourcarbone, 2. Generation) gefüllt sind. Sie sind entweder von einer harten Schale (z.B. Galaktose-Mikropartikel, denaturiertes Albumin) oder einer flexiblen Schale (z.B. Phospholipidhülle) umgeben. Der Durchmesser der Gasbläschen ist zwischen 2-10  $\mu\text{m}$ , in etwa die Größe eines Erythrozyten. Dadurch sind sie kappilargängig. Aufgrund ihrer Eigenschaften sind die Ultraschallsignalverstärker ausschließlich intravasale Kontrastmittel (Blood-Pool-Kontrastmittel), im Gegensatz zu Röntgen- und MRT-Kontrastmitteln, welche im Laufe der Zeit ins Gewebe diffundieren.

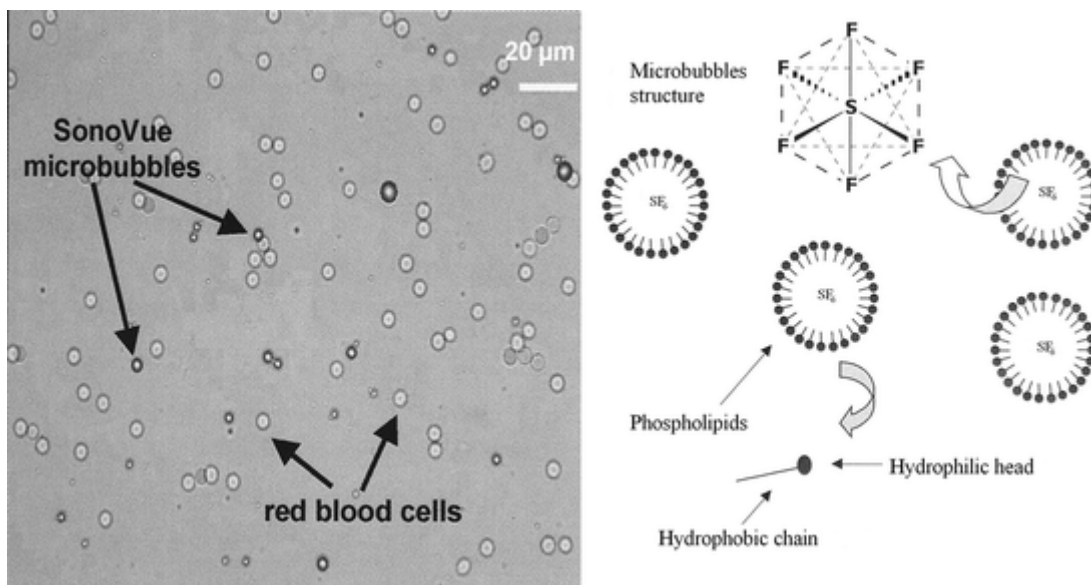


Abbildung 3 Mikroskopisches Bild und schematische Darstellung des in der vorliegenden Studie verwendeten Schwefelhexafluorids SonoVue® aus (Petelska et al. 2012)

Signalverstärker werden in der Regel durch einen normalen venösen Zugang in eine Armvene appliziert und mit 5-10ml 0,9% NaCl nachgespült. Innerhalb von ca. 10 Minuten diffundieren die Gase der Bläschen ins Blut und die Hüllbestandteile werden danach zügig metabolisiert (Schmidt und Görg 2015).

#### 4.5.5.2 Physikalische Grundlagen

Die signalverstärkende Wirkung der Ultraschallkontrastmittel beruht auf mehreren physikalischen Effekten:

Die Grenzfläche des Gewebes zur Luft oder dem inerten Gas der Signalverstärker ist ein starker Reflektor für die Ultraschallwellen. Die Rückstreuung bei niedrigem Schalldruck (Backscatter) besitzt dieselbe Wellenlänge wie die eingestrahlte Schallwelle, man bezeichnet das Rückstreuverhalten der Mikrobläschen deshalb auch als lineares Verhalten. Mit zunehmendem Schalldruck tritt aber mehr oder weniger nichtlineares Verhalten der Mikrobläschen in den Vordergrund: Signalverstärker werden durch Ultraschallwellen mit zunehmender Energie in Schwingung versetzt und emittieren dabei Frequenzen, die meistens einem Vielfachen der Sendefrequenz entsprechen. Es handelt sich dabei um sog. harmonische Wellen, „Harmonic

Imaging“. Durch hohe Energien im Sendeimpuls können die Gasbläschen zum Platzen gebracht werden und emittieren dabei einmalig ein Empfangssignal mit hoher Intensität. Dieses Verfahren wird auch als „Stimulated acoustic Emission, SAE“ bezeichnet.

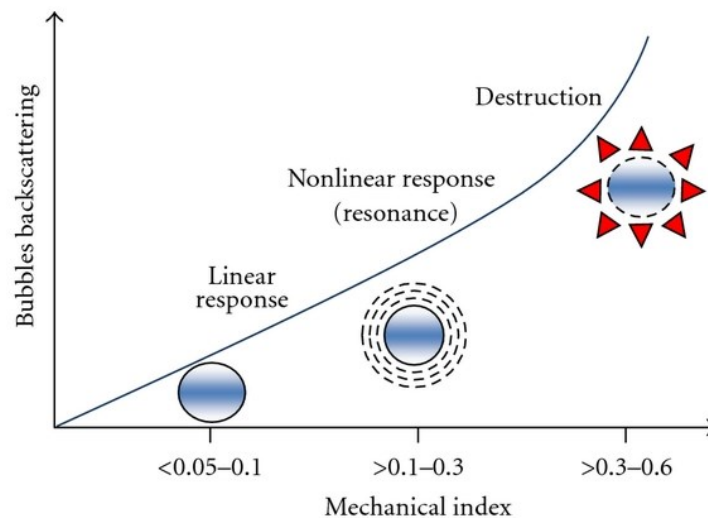


Abbildung 4 Verhalten der Mikrobläschen bei zunehmendem mechanischen Index aus (Greco et al. 2012)

Jedes Ultraschallkontrastmittel zeigt im Prinzip diese Verhalten mit zunehmenden Schallenergien, allerdings lassen sich solche mit flexiblerer Hülle (z.B. SonoVue®) besonders gut in Schwingung versetzen und solche mit starrer Hülle (z.B. Levovist®) senden beim Zerplatzen ein sehr gutes SAE Signal (Görg 2006; Schmidt und Görg 2015; Greco et al. 2012).

#### 4.5.5.3 Qualitative Auswertung

Mit Hilfe der CEUS können im B-Mode-Ultraschall die arteriellen und venösen Gefäße mit hoher Auflösung, überstrahlungsfrei und richtungsunabhängig dargestellt werden. Bei fokalen Läsionen können die Gefäßgeometrie und die zeitliche Abfolge deren Füllung (z.B. zentrifugal versus zentripetal) einen wichtigen Beitrag zur Charakterisierung der Läsion liefern. Grad der Vaskularisierung bzw. Gefäßdichte im Vergleich zur Kontrastierung zum umliegenden Gewebe sind von großer Bedeutung, insbesondere im Zusammenhang mit Tumoren, da diese über Wachstumsfaktoren (z.B. VEGF (Furuya und Yonemitsu 2008)) die Gefäßneubildung fördern. Der Grad der Vaskularisierung kann auch zum Therapie Monitoring bei malignen Läsionen herangezogen werden. Des Weiteren hilft die Beurteilung von Perfusionsabnormalitäten (Hyper- oder Hypoperfusion) bei der Beurteilung von fokalen Läsionen (z.B. bei hypovaskulären Metastasen) (Görg 2006).

#### 4.5.5.4 Quantitative Auswertung

Das An- und Abfluten oder Boluskinetik des Kontrastmittels nach einer Injektion (Wash-in/Wash-out) kann auch quantitativ gemessen werden. Die Erfassung folgt dem Prinzip der Indikator-Verdünnungstheorie, für welche sich Ultraschallkontrastmittel besonders gut eignen, weil es sich um echte Blood-Pool-Kontrastmittel handelt (Görg 2006). Weitere wichtige Informationen liefert die Transitzeitanalyse, welche für die Durchströmung des jeweiligen Organs benötigt wird. Kurze Transitzeiten können ein Hinweis auf einen Shunt sein, welcher bei Metastasen auftreten kann (Zhou et al. 2010; Bernatik et al. 2002).

#### 4.5.5.5 Sicherheitsaspekte

Bei Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln sind vor allem zwei Sicherheitsaspekte zu berücksichtigen: Zum einen die Höhe des Energieeintrags der US-Wellen bei der klinischen Anwendung, die durch den mechanischen Index (MI) und den thermischen Index (TI) abgeschätzt werden kann; zum anderen Kavitationseffekte (Bildung von gasgefüllten Hohlräumen), welche abhängig von der Stabilität der Mikrobläschen auftreten (Krestan 2005).

Generell sind Ultraschallkontrastmittel gut verträgliche Substanzen ohne nephrotoxische Nebenwirkungen. Gelegentliche (einstelliger Prozentbereich) unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Hypotonie, Gesichtsrötung, Geschmackssensationen oder Wärmegefühl sowie Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle wurden bei der Anwendung aller Ultraschallkontrastmittel berichtet (Krestan 2005).

Zu dem in der vorliegenden Studie verwendeten Kontrastmittel SonoVue® wurde eine große retrospektive Studie an n = 23188 Patienten durchgeführt. Es kam zu insgesamt n = 29 schwerwiegenden Ereignissen, was 0,0086% der Studienpopulation entspricht. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen niedriger ist als in Röntgen- oder MRT-Kontrastmitteln (Piscaglia und Bolondi 2006).

#### 4.5.5.6 Kontraindikationen

„SonoVue® darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Schwefelhexafluorid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie einen Rechts-Links-Shunt im Herzen haben,
- an schwerem pulmonalen Bluthochdruck leiden (Pulmonalarteriendruck ist höher als 90mmHg),
- wenn Sie unbehandelten Bluthochdruck haben,
- wenn Sie an Atemnotsyndrom des Erwachsenen leiden (eine schwere Erkrankung gekennzeichnet durch eine ausgedehnte Entzündung der Lungen),
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Dobutamin (Arzneimittel zur Stimulierung der Herzleistung) bei Ihnen aufgrund Ihrer schweren Herzkrankheit nicht angewendet werden darf.“

(European Medicines Agency 2020)

#### 4.5.6 Limitationen von B-Bild-US und CEUS

Die Limitationen von B-Bild und Kontrastmittelunterstützter Sonographie sind weitestgehend identisch: So gestaltet sich insbesondere die Untersuchung kleiner, in der Tiefe liegender Strukturen bei adipösen Patienten und in der Leber bei Steatosis hepatis als schwierig. Darmgasüberlagerungen und respiratorische Bewegungsartefakte behindern die Sonographie zusätzlich. Subdiaphragmale Läsionen, insbesondere in Segment VIII, können für Ultraschall nicht zugänglich sein. Die Untersuchung ist von der Compliance und Mitarbeit des Patienten abhängig (Colombo et al. 2016). In einer Studie zum Einfluss eingeschränkter Untersuchungsbedingungen auf die Kontrastverstärkte Sonographie zur Charakterisierung von Leberläsionen mit n = 75 Patienten wurde unter guten Untersuchungsbedingungen die Malignität eines Tumors in 98,0% der Fälle von CEUS korrekt diagnostiziert, unter eingeschränkten Untersuchungsbedingungen (z.B. Adipositas, Meteorismus) sank die

Genauigkeit auf 92,6% (Putz et al. 2019). In der CEUS liegen die kleinsten noch erfassbaren Läsionen bei 3-5 mm, kleinere Läsionen könnten übersehen werden (Claudon et al. 2013). Nicht zuletzt ist die Untersuchung ein subjektives Verfahren und stark von der Erfahrung und den Fertigkeiten des Untersuchers abhängig (Colombo et al. 2016).

#### 4.6 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist ein überlagerungsfreies radiologisches Schnittbildverfahren, welches auf der Durchstrahlung eines Körpers mit Röntgenstrahlung basiert. Moderne Computertomographen erstellen eine Serie von Schnittbildern aus einer kontinuierlichen Rotation der Strahlenquelle um den Körper und einem kontinuierlichen Vorschub des Körpers durch die rotierende Strahlenquelle. Durch überlappende Bildrekonstruktion und Schichtdicken von 0,4-0,6mm ist die Auflösung der CT heute in jeder beliebigen Raumachse identisch, die CT ist dadurch zu einem multiplanaren überlagerungsfreien radiologischen Schnittbildverfahren geworden (Stäbler 2005). Die diagnostischen Referenzwerte des Bundesamtes für Strahlenschutz empfehlen für eine CT des oberen Abdomens ein Dosislängenprodukt von 360 mGy·cm (Bundesamt für Strahlenschutz 2016). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Strahlenbelastung durch die typischen effektiven Dosen (vor der Überarbeitung der diagnostischen Referenzwerte durch das Bundesamt für Strahlenschutz):

Diagnoseverfahren	Typische effektive Dosis (mSv)	Anzahl von Röntgenaufnahmen des Thorax, die zu einer vergleichbaren Exposition führt
Thorax (p.a.)	0,02	1
Extremitäten und Gelenke	0,01	0,5
Schädel	0,07	3,5
Brustwirbel	0,7	35
Lendenwirbel	1,3	65
Hüfte	0,3	15
Becken	0,7	35
Abdomen	1,0	50
Mammografie beids. in 2 Ebenen	0,5	25
Intravenöse Urografie	2,5	125
CT-Kopf	2,3	115
CT-Thorax	8	400
CT-Abdomen oder Becken	10	500
Nierenfunktionsszintigrafie	0,8	40
Schilddrüsenszintigrafie	0,9	45
Lungenperfusionsszintigrafie	1,1	55
Skelettszintigrafie	4,4	220
Hirnszintigrafie	5,1	255
Myokardperfusionsszintigrafie	6,8	340
Positronenemissionstomografie	7,2	360
Myokardszintigrafie	17	865

*Tabelle 10 Typische effektive Dosen durch medizinische Strahlenexposition aus (Shannoun et al. 2008)*

Eine kontrastmittelunterstützte Computertomographie dient der gleichzeitigen Darstellung der arteriellen, portalvenösen und venösen Gefäßversorgung und wird als Angio-CT oder CTA bezeichnet. Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen von den verwendeten iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln gehören vor allen Dingen allergische Reaktionen in 0,2-2,1% (Gottumukkala et al. 2018; Kobayashi et al. 2013), das Risiko für eine Schilddrüsenüberfunktion ist um das 1,22-fach erhöht, das Risiko für eine Schilddrüsenunterfunktion um das 2-fache (Kornelius et al. 2015). Ein erhöhtes Risiko für akute und chronische Nierenschädigung konnte eine große Metaanalyse nicht bestätigen (Aycok et al. 2018).

#### 4.7 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Schnittbildverfahren ohne den Einsatz ionisierender Strahlung. Es beruht auf der Ausrichtung der Protonen des Körpers in einem sehr starken Magnetfeld und der darauffolgenden Relaxation. Aus der Messung der Relaxation können Schnittbilder in allen Ebenen errechnet werden. Die MRT eignet sich insbesondere zur Darstellung von Weichteil- und Nervengewebe. Langfristige Folgeschäden des MRT sind bis heute nicht bekannt. Einschränkung erfährt diese Bildgebung vor allem durch die relativ lange Untersuchungsdauer und durch elektromagnetische Gegenstände in und am Körper der Patienten, welche eine Untersuchung unmöglich machen (Moser et al. 2006).

#### 4.8 Positronenemissionstomographie

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren zur Darstellung der Stoffwechselaktivität unterschiedlicher Gewebe. In der Regel werden sogenannte Positronen Strahler mit sehr kurzer Halbwertszeit appliziert und die freigesetzte Positronen Strahlung mittels einer Gammakamera aufgenommen. Das so entstandene Bild wird häufig mit einer normalen CT-Aufnahme überlagert (PET-CT), um eine genaue Lokalisation des mehranreichernden Gewebes in der CT zu ermöglichen. In der Tumordiagnostik wird heute als Positronen Strahler überwiegend <sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose verwendet, da Tumoren aufgrund ihrer hohen Glucose-Stoffwechsel-Rate damit besonders gut zu markieren sind (Stäbler 2005).

#### 4.9 Diagnostische Bildgebung bei Leberläsionen

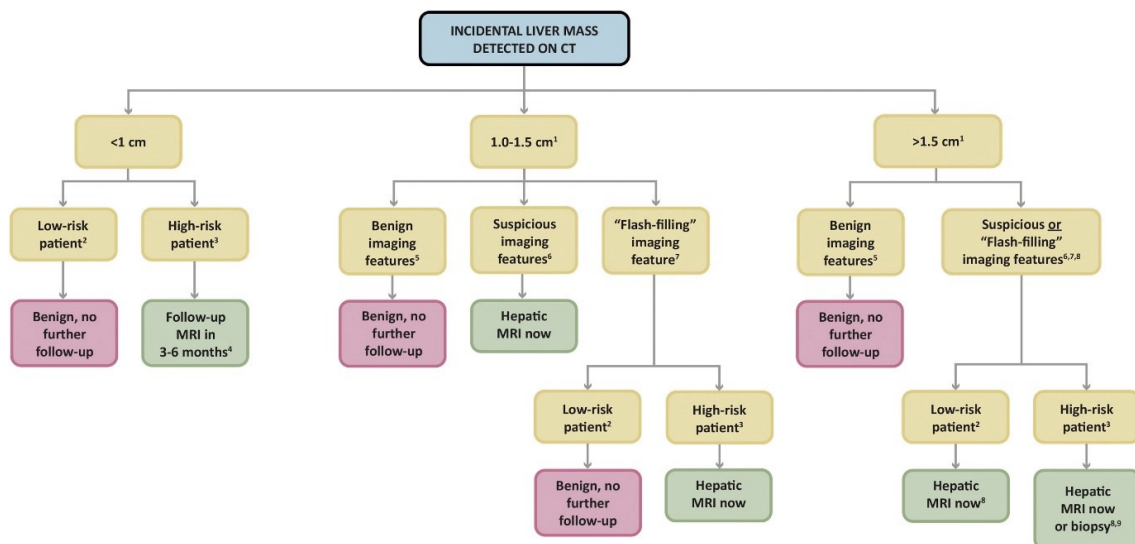
Mit Zunahme der und Weiterentwicklung der Bildgebungen in den letzten Jahren steigt auch die Anzahl zufällig entdeckter Leberläsionen, den sogenannten Leberinzidentalomen. Die Einschätzung eines Leberinzidentaloms setzt das Wissen um die Patientengeschichte und Symptome des Patienten voraus (Gore et al. 2017). Große Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass sowohl CEUS, als auch CT und MRT sehr gute diagnostische Parameter in der korrekten Diagnose einer inzidentellen Leberläsion, insbesondere in der Einstufung in benigne und maligne, aufweisen (Seitz et al. 2009; Seitz et al. 2010; Guang et al. 2011; Leen et al. 2003; Wu et al. 2018; Baltzer et al. 2004; Strobel et al. 2008). In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse dieser Studien aufgelistet:



Quelle	Läsionen	Bildgebung	Sens	Spez	PPV	NPV	DOR
(Leen et al. 2003)	134	B-Bild US	28	35			
(Baltzer et al. 2004)	154	B-Bild US	29,8	11,2			
(Baltzer et al. 2004)	154	FKDS	40,4	37,4			
(Strobel et al. 2008)	1349	CEUS	95,8	83,1	95,4	95,7	
(Wu et al. 2018)	MA	CEUS	92	87			104,2
(Guang et al. 2011)	MA	CEUS	88	81			38,62
(Guang et al. 2011)	MA	CT	90	77			30,84
(Seitz et al. 2009)	267	CT	90,7	81,5	91,5	80	
(Seitz et al. 2010)	262	MRT	81,8	63	86,5	81	
(Guang et al. 2011)	MA	MRT	86	81			27,63

Tabelle 11 Übersicht über einzelne diagnostische Verfahren in der Charakterisierung von Leberinzidentalomen; Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert, DOR = diagnostic Odds Ratio, MA = Metaanalyse, US = Ultraschall, FKDS = farbkodierter Doppler-Ultraschall, CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie

Während es seit 2016 die erste Leitlinie zum Umgang mit Inzidentalomen der Nebenniere gibt (Fassnacht et al. 2016), gibt es für Leberinzidentalome noch keine Leitlinie der Fachgesellschaften. Es gibt allerdings schon mehrere Empfehlungen, beispielhaft ist die Empfehlung von Gore et al. im Folgenden dargestellt:



Dabei wird das Risiko des Patienten in niedriges oder hohes Risiko eingestuft:

Abbildung 5 Empfehlung für die Aufarbeitung eines Leberinzidentaloms im CT aus (Gore et al. 2017)

Niedriges Risiko*	Hohes Risiko
Keine maligne Grunderkrankung	Bekannte maligne Grunderkrankung mit Neigung zu hepatischer Metastasierung
Keine Leberfunktionsstörung	Leberzirrhose
Keine hepatischen Risikofaktoren	Hepatische Risikofaktoren†
* In der Kategorie mit niedrigem Risiko haben ältere Patienten (> 40 Jahre) ein höheres Malignitätsrisiko als jüngere Patienten.	
† Hepatische Risikofaktoren: Hepatitis, nichtalkoholische Steatohepatitis, Alkoholismus, sklerosierende Cholangitis, primäre biliäre Zirrhose, Choledochalzysten, Hämochromatose und andere erbliche hepatische Erkrankungen sowie anabole Steroide.	

Tabelle 12 Einteilung der Patienten in Patienten mit niedrigem Risiko und Patienten mit hohem Risiko nach (Gore et al. 2017)

Eine bekannte maligne Grunderkrankung ändert den von Gore et al. vorgeschlagenen Algorithmus.

In der folgenden Tabelle sind die statistischen Maßzahlen für B-Bild Ultraschall, CEUS und CT in der Charakterisierung fokaler Leberläsionen bei zugrundeliegender extrahepatischer maligner Erkrankung aufgeführt:

Quelle	Bildgebung	Sens	Spez	ACC
(Dietrich et al. 2006)	B-Bild US	84,6	78	81,4
(Dietrich et al. 2006)	CEUS	88,5	94	91,2
(Dietrich et al. 2006)	CT	92,3	89,2	89,2

Tabelle 13 Übersicht über einzelne diagnostische Verfahren in der Charakterisierung von Leberläsionen bei zugrundeliegender maligner Grunderkrankung; Sens = Sensitivität, Spez = Spezifität, ACC = diagnostische Genauigkeit, US = Ultraschall, CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie

#### 4.9.1 Ultraschall der Leber

##### 4.9.1.1 B-Bild-Ultraschall der Leber

Die Ultraschalluntersuchung der Leber erfolgt in standardisierten Schnittebenen und zusätzlicher Fächerungen der Leber. Dabei werden Leberform und-kontur, Lebergröße, Echotextur und Echogenität des Leberparenchyms im Vergleich zum Nierenparenchym, die Beschaffenheit der Lebergefäße und der Pfortader sowie fokale Inhomogenitäten beschrieben (Schmidt und Görg 2015).

##### 4.9.1.2 Elastographie der Leber

Die Kompressionselastographie eignet sich besonders gut zur Charakterisierung einer Leberzirrhose und stellt eine nichtinvasive Alternative mit einem normalen Ultraschallgerät zur Biopsie dar mit einer Sensitivität von 0,83 und einer Spezifität von 0,89. Bei einer Leberfibrose sind Sensitivität mit 0,79 und Spezifität mit 0,78 etwas niedriger (Tsochatzis et al. 2011). Die

Scherwellenelastographie mit einem Spezialgerät zeigt eine noch höhere Korrelation mit dem Histologie Ergebnis von 0,78 zu 0,34 in der Kompressionselastographie (Friedrich-Rust et al. 2009). Eine Studie zum Einsatz der Scherwellenelastographie zur Charakterisierung der Dignität fokaler Leberläsionen konnte einen signifikanten Unterschied zwischen dem Elastizitätsmodul von Hämangiomen und FNHs sowie Hämangiomen und Metastasen zeigen, nicht jedoch von Hämangiomen und HCC (Akdoğan und Yılmaz 2018). Sie wäre deshalb nur geeignet für die Unterscheidung bestimmter fokaler Leberraumforderungen, aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität der CEUS spielt sie aktuell dabei keine Rolle (Akdoğan und Yılmaz 2018).

#### 4.9.1.3 CEUS der Leber

In der Regel wird die Kontrastmittelsonographie Leber (und des gesamten Abdomens) heute mit Hilfe von Kontrastmitteln mit flexibler Hülle (z.B. SonoVue®) und mit niedrigem mechanischem Index (MI) durchgeführt, da dies eine Betrachtung der Kontrastmittelpänomene in Echtzeit erlaubt. Man bezeichnet diese Technik auch als „low-MI-Technik“.

Aufgrund der dualen Blutversorgung der Leber durch die A. hepatica (25–30%) und die Pfortader (70–75%) können vier überlappende vaskuläre Phasen in der CEUS dargestellt werden: Die früharterielle Phase tritt, je nach Herzzeitvolumen, ca. 5 bis 15 Sekunden nach der peripheren venösen Applikation des Kontrastmittels auf und ist durch die Anflutung erster KM-Bläschen in den Ästen der A. hepatica gekennzeichnet. In der arteriellen Phase, nach 10 bis 20 Sekunden werden die Äste der A. hepatica komplett gefüllt dargestellt, es erscheinen einzelne KM-Bläschen in den Pfortaderästen. In der portalvenösen Kontrastierungsphase, nach 30 bis 45 oder maximal 120 Sekunden, kommt es zu einer kontinuierlich zunehmenden bis kompletten Kontrastierung des Leberparenchyms. Diese Phase entspricht der Füllung der Leber mit venösem Blut aus der Pfortader und tritt nur bei lebereigenem Gewebe auf. Leberfremdes Gewebe zeigt in dieser Phase ein sogenanntes „Wash-Out“. In der Spätphase, nach mehr als 120 bis 180 Sekunden, nimmt die Kontrastierung des Leberparenchyms ab, allerdings zeigt leberfremdes Gewebe auch in dieser Phase ein Hypoenhancement.

Phase	Start (Sekunden)	Ende (Sekunden)
Arterielle Phase	10-20	30-45
Portalvenöse Phase	30-45	120
Spätphase	>120	Verschwinden der Blasen (ca. 4-6 Minuten)

Tabelle 14 Vaskuläre Phasen der Leber mit Zeiten aus (Claudon et al. 2013)

Die Spätphase unterscheidet sich von der Equilibrium-Phase der extrazellulären CT- und MRT-Kontrastmittel. Ihr Zustandekommen ist weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion; mögliche Mechanismen sind sinusoidales Pooling der Gasbläschen oder Aufnahme durch das RES/Kupffer-Zellen (Schmidt und Görg 2015; Claudon et al. 2013; Claudon et al. 2008).

#### 4.9.1.4 Malignitätskriterien von Lebertumoren in der CEUS

Maligne Leberläsionen können sowohl ein arterielles Hyper-, Iso- oder Hypoenhancement zeigen. Die Füllung der Läsion kann sich sowohl homogen als auch heterogen darstellen, häufig gibt es Areale ohne Durchblutung, Tumorgefäße zeigen oft eine chaotische Architektur und Kalibersprünge. Aufgrund der fehlenden portalvenösen Blutversorgung der malignen Leberläsionen (außer gut differenzierten HCCs), zeigen diese in der portalvenösen Phase und

nachfolgenden Parenchymphase ein Wash-Out gegenüber dem umliegenden Lebergewebe. Die Geschwindigkeit und Stärke des Wash-Outs kann sehr unterschiedlich sein und innerhalb weniger Sekunden auftreten oder aber erst in der späten Portalvenösen Phase und nachfolgenden Parenchymphase. Benigne Leberläsionen stellen sich dagegen in der Portalvenösen Phase und nachfolgenden Parenchymphase gewöhnlich iso-bis hyperechogen dar (Quaia et al. 2004; Weskott 2013).

#### 4.9.1.5 Hämangiom

Im B-Bild stellen sie sich gut abgrenzbar, homogen, echoreich, rundlich, glatt begrenzt und ohne echoarmen Randsaum dar. In der FKDS kann bei ca. 20% der Hämangiome ein Gefäßstiel dargestellt werden. In der CEUS zeigen Hämangiome arterielles Enhancement von außen nach innen im Sinne eines Irisblendenphänomens und venöses Pooling, d.h. kein Wash-out. Atypische Hämangiome sind teilweise thrombosiert und können deshalb sowohl wegen Inhomogenität im B-Bild als auch unvollständiges Enhancement in der CEUS manchmal schwer von malignen Prozessen abgegrenzt werden (Feuerbach 2007; Schmidt und Görg 2015).

#### 4.9.1.6 Fokal noduläre Hyperplasie

Im B-Bild stellt sich die FNH als wolkige echoarme oder isoechogene einigermaßen gut abgrenzbare Struktur dar. Durch Verdrängung des umliegenden Gewebes entsteht mitunter eine Pseudokapsel, einige FNHs besitzen eine echoarme sternförmige zentrale Narbe. In der FKDS zeigt sich oft ein typisches Radspeichenmuster der versorgenden Gefäße und größerer abführender Venen in der Pseudokapsel. In der CEUS gelingt nicht selten der Nachweis einer raschen kräftigen zentrifugalen Füllung in der arteriellen Phase (soggenanntes „Glühbirnenzeichen“) und isoechogenem Enhancement in der Portalvenösen Phase. (Schmidt und Görg 2015; Colombo et al. 2016)

#### 4.9.1.7 Adenom

In der B-Bild Sonographie stellt sich das Leberadenom isoechogen oder leicht echärmer als das umgebende Lebergewebe dar, meist durch einen echoarmen Randsaum begrenzt. In der CEUS zeigt es in der arteriellen Phase eine etwas verzögerte zentripetale, isoechogene Kontrastmittelaufnahme durch kleine Gefäße (sog. „Sparlampenzeichen“) und isoechogenes bis leicht hyperechogenes Enhancement in der Parenchym Phase. Gelegentlich wird ein leichtes „Wash-out“ beobachtet. Im Unterschied zur FNH zeigt es kein Radspeichenphänomen. (Schmidt und Görg 2015; Colombo et al. 2016)

#### 4.9.1.8 Leberzysten

Sonographisch stellen sie sich in der Regel echofrei dar und zeigen die für Zysten typischen Schallphänomene der relativen dorsalen (untersucherfernen) Schallverstärkung und des lateralen Schallschattens auf. In der Regel reicht ein normaler B-Bild-Ultraschall vollkommen zur abschließenden Dignitätsbeurteilung einer Leberzyste aus (Dietrich et al. 2006). Bei multiplen Zysten (> 20), sehr großen Zysten (> 4-5 cm), Septen-, Fenster-, oder Taschenbildung, Verkalkungen, Tocherzysten oder sehr unterschiedlichen Zysten sollte eine weitere Abklärung stattfinden (Marrero et al. 2014). Manchmal können Zysten auch eingeblutet oder mit Galle gefüllt sein, dann stellen sie sich echoarm dar. In der CEUS zeigen Zysten kein Enhancement (Schmidt und Görg 2015). Maligne Läsionen können in der B-Bild-Sonographie manchmal als einfache Zysten missinterpretiert werden, insbesondere bei Metastasen von Melanomen, Sarkomen, NETs und Ovarialkarzinomen (Weskott 2013). Insgesamt hat die B-Bild-Sonographie

mit einer Sensitivität und Spezifität von ca. 0,90 eine ausreichende Sicherheit in der Charakterisierung von simplen Leberzysten (Lantinga et al. 2013).

#### 4.9.1.9 *Regeneratknoten*

Im B-Bild imponieren Regeneratknoten oft echoarm und sind damit eine wichtige Differentialdiagnose zum HCC. In der CEUS ist die Kontrastmittelaufnahme der Regeneratknoten in ca. 60% isoechogen zum umliegenden Lebergewebe, in 30% echoarm und in 10% nehmen sie gar kein Kontrastmittel auf. (Schmidt und Görg 2015; Julia Westendorff 2010)

#### 4.9.1.10 *Leberverkalkung*

Sonographisch zeigt eine Leberverkalkung im B-Bild einen echoreichen „Kuppelreflex“ und eine dorsale Schallauslöschung (Schmidt und Görg 2015). In der Regel reicht ein normaler B-Bild-Ultraschall vollkommen zur abschließenden Dignitätsbeurteilung einer Leberverkalkung aus (Dietrich et al. 2006).

#### 4.9.1.11 *Fokale Fettverteilungsstörung*

Fokale Minderverfettungen sind echoarm und liegen in der Regel entweder periportal oder im Gallenblasenbett, sind dreieckförmig oder längsoval und haben flammen- oder landkartenartige Ausläufer. Fokale Verfettungen sind echoreich und können auch ohne feste Lagebeziehung auftreten. Im Unterschied zu echoreichen Metastasen, primären Lebertumoren oder Hämangiomen zeigen fokale Fettverteilungsstörungen keine Verdrängungserscheinungen, keine Vorwölbungen und infiltrieren die Lebergefäße nicht, sondern werden oft von diesen begrenzt. In der CEUS reichern zonale Fettverteilungsstörungen in allen Kontrastmittelpfasen homogen und isoechogen zum umgebenden Lebergewebe an (Herbay et al. 2004; Schmidt und Görg 2015; Venkatesh et al. 2017).

#### 4.9.1.12 *hepatozelluläres Karzinom*

Das Erscheinungsbild des hepatozellulären Karzinoms (HCC) wird morphologisch und makroskopisch in vier Typen unterteilt: den infiltrativen, den expansiven, den gemischt infiltrativ-expansiven und den diffusen Typ. In der Bildgebung zeigt sich das HCC vielgestaltig: solide oder vornehmlich solide Tumoren, mit oder ohne Kapsel, mit Einblutungen, Narben und Verkalkungen, mit oder ohne Satelliten oder zystisch-nekrotische Tumoren mit intratumorösen Septen sowie diffus wachsende Tumoren. Auf Boden einer Leberzirrhose kann es sehr schwer sein, einen Regeneratknoten von einem HCC zu unterscheiden. Tumorthromben in der Pfortader oder den Lebervenen sind als Hinweis auf eine Gefäßinvasion des Tumors anzusehen. In der B-Bild-Sonographie kann sich HCC als solitärer oder multiokulärer Tumor darstellen, sowohl echoreich, isoechogen als auch echoarm, homogen oder inhomogen, manchmal mit Verkalkungsstrukturen. In der nicht zirrhotischen Leber sind sie nicht von Metastasen zu unterscheiden, in der zirrhotischen Leber ist ein diffus wachsendes HCC oft nicht zu erkennen. In der FKDS zeigt sich eine hypervaskularisierte Läsion mit Shunts, welche aber oft nicht von kleinen Hämangiomen oder Metastasen zu unterscheiden sind. In der CEUS zeigt das HCC ein arterielles Hyperenhancement mit chaotischem Gefäßmuster und je nach Differenzierungsgrad kein bis ein leichtes Wash-out in der portalvenösen und späten Parenchymphase (Schmidt und Görg 2015; Jang et al. 2015; Feuerbach 2007).

#### 4.9.1.13 cholangiozelluläres Karzinom

Im B-Bild zeigt es sich meist echoreich, inhomogen und unscharf begrenzt. In der CEUS zeigt das CCC ein arterielles häufig inhomogenes Hyperenhancement mit chaotischem Vaskularisierungsmuster sowie portalvenösem und parenchymalem Wash-Out. (Quaia et al. 2004; Schmidt und Görg 2015; Feuerbach 2007).

#### 4.9.1.14 Lebermetastasen

Lebermetastasen verdrängen oft umgebendes Lebergewebe und-Gefäße und komprimieren letztere. In der Sonographie können sie echoarm bis echoreich imponieren, oft mit echoarmem Randsaum (Halo) aufgrund des Begleitödems und ggfs. zentraler echoarmer Nekrose. In der CEUS zeigen sie ein irreguläres arterielles Enhancement. Dabei gibt es sowohl hyper-als auch hypovaskularisierte Metastasen; Hypervaskularisierte Metastasen stammen zum Beispiel von Karzinoid, Mamma- und Bronchialkarzinomen, hypovaskularisierte Metastasen sind typisch für Gastrointestinale Tumoren. Ein metastasentypisches portalvenöses und parenchymales Wash-Out zeigen vor allen Dingen Metastasen leberfremder Tumoren. Metastasen lebereigener Primärtumoren können überlappende Perfusionsmuster zeigen und die Abgrenzung erschweren (Feuerbach 2007; Schmidt und Görg 2015; Quaia et al. 2004).

#### 4.9.1.15 Fettleber

Sonographisch zeigt sich die Fettleber mit homogen verdichteter Struktur im Vergleich zum Nierenparenchym und schallkopfferner Schallabschwächung infolge von vermehrter Schallreflexion- und Absorption an den Grenzflächen der fettspeichernden Zellen. Außerdem zeigen sich abgerundete und vermehrt konvexe Leberländer durch die prall elastisch vergrößerte Leber (Schmidt und Görg 2015).

#### 4.9.1.16 Leberzirrhose

Sonographisch zeigt sich die Leberzirrhose durch eine Vergrößerung des linken Leberlappens und einer Verkleinerung des rechten, sowie eine Verplumpung des Lobus Caudatus. Die Leber hat einen welligen bis höckerigen Rand mit abgerundeter Leberspitze. Es zeigt sich eine Rarefizierung der Lebervenen sowie eine Kaliberzunahme der Leberarterien. Je nach Ätiologie der Leberzirrhose zeigen sich unterschiedliche sonographische Strukturmuster: die hepatische Zirrhose zeigt eine eher grobe Struktur mit höckerigem Rand, die alkoholtoxische ist reflexreich vergrößert, die kardiale Zirrhose ist von echoarmer Struktur und weist glatte Konturen und verbreiterte Gefäße auf. Indirekte Zirrhosezeichen können Pfortadererweiterung, Milzvergrößerung, Aszites und Gallenblasenwandverdickung sein (Schmidt und Görg 2015). Da in einer Leberzirrhose kaum Metastasen vorkommen, ist ein Tumor auf Boden einer Leberzirrhose immer HCC verdächtig (Ronot et al. 2017; Schmidt und Görg 2015; Brancatelli et al. 2001; Seitz et al. 2011). Insbesondere die Elastographie bietet mit einer Sensitivität von 0,83 und einer Spezifität von 0,89 eine sehr gute nicht invasive Methode zur Erkennung einer Leberzirrhose (Tsochatzis et al. 2011).

### 4.10 Ultraschallgesteuerte Histologiegewinnung

Trotz sensitiver und relativ spezifischer Bluttests sowie Fortschritten bildgebender Verfahren spielt die histologische Aufarbeitung von Leberpräparaten nach wie vor eine zentrale Rolle in der Diagnose und Therapie vieler Lebererkrankungen.

Wegen der mit einer Leberpunktion verbundenen Risiken (s.u.) muss die Indikation kritisch gestellt werden. In der folgenden Tabelle sind die Indikationen gelistet aus (Tannapfel et al. 2012):

	Diagnose	Staging/Prognose	Therapie
Hepatitis B	---	+++	++
Hepatitis C	---	+++	+++
Autoimmunhepatitis	+++	+++	+++
primär sklerosierende Cholangitis	+++	+++	---
primär biliäre Zirrhose	++	+++	+
Overlap	+++	+++	++
Nutritiv-toxisch/alkoholische Steatohepatitis	+	+++	+
NAFLD/NASH	+++	+++	+
Medikamentös-toxisch	+++	+	+
Hämochromatose	+++	+++	+++
Morbus Wilson	+++	+++	---
A1AT-Mangel	+	++	---
Akutes Leberversagen	+++	+++	---
Z. n. Lebertransplantation (Abstoßung, Reinfektion)	+++	++	+++
Tumor			
HCC	++	---	---
LCA	+++	---	+++
Metastasen	+++	---	---
Das Ergebnis einer Biopsie ist für Diagnose bzw. Staging/Prognose bzw. Therapie --- = nicht relevant, + = in Einzelfällen relevant, ++ = überwiegend relevant, +++ = sehr relevant			

*Tabelle 15 Leberbiopsie: Indikation getrennt nach Diagnose, Stadieneinteilung/Staging/Prognose und Therapie aus (Tannapfel et al. 2012); NAFLD = nichtalkoholische Fettlebererkrankung, NASH = nichtalkoholische Steatohepatitis, A1AT = Alpha-1-Antitrypsin, HCC = hepatozelluläres Karzinom, LCA = Leberzelladenom*

Die Indikation zur Punktion fokaler Leberläsionen ist abhängig davon, ob bei dem Patienten eine Leberzirrhose vorliegt oder nicht. Bei Patienten ohne Leberzirrhose sollten in der Bildgebung eindeutig eingeordnete benigne Läsionen wie Hämangiome und FNH nicht biopsiert werden, da sie keine Therapienotwendigkeit darstellen. Adenome können manchmal schwer von HCCs in der Bildgebung unterschieden werden, hier sollte bei Unklarheit die Indikation zur Punktion großzügiger gestellt werden. Die Punktion maligner Läsionen ist im Rahmen der Diagnose und des Stagings einer malignen Grunderkrankung unerlässlich und kann bei der

immunhistochemischen Aufarbeitung für spezifische Tumortherapien hilfreich sein (Tannapfel et al. 2012). Nur wenn sich aus dem Ergebnis der Leberhistologie keine Therapieänderung ergibt, sollte darauf verzichtet werden.

Bei zugrundeliegender Leberzirrhose und eindeutigen Verdacht auf ein HCC in mehreren Bildgebungen kann auf eine Leberbiopsie verzichtet werden. Sollte sich eine palliative Situation ergeben, kann eine Biopsie dennoch zur Diagnosesicherung erwogen werden (Tannapfel et al. 2012).

Eine Biopsie der Leber kann durch ultraschallgeleitete Feinnadel-(Nadeldurchmesser 0,6-1,0 mm) oder Grobnadelpunktion (Nadeldurchmesser > 1,0 mm) gewonnen werden. Bei der Feinnadelaspiration wird das gewonnene Gewebsaspirat auf Objektträger ausgestrichen und zytologisch beurteilt. Durch die Grobnadelpunktion werden ganze Gewebszylinder gewonnen, welche histologisch und immunhistochemisch aufgearbeitet werden können. Ein Op-Resektat kann ebenso histologisch und immunhistochemisch aufgearbeitet werden (Dietrich, Christoph F. et al. 2011). Die diagnostische Genauigkeit liegt bei der Grobnadelpunktion mit 96,9% signifikant höher als bei der Feinnadelaspiration mit 85% (Aribaş et al. 2012). Insbesondere bei schlechten Schallbedingungen kann eine CEUS-gestützte Stanzbiopsie notwendig sein (Partovi et al. 2017).

In einer Studie mit n = 5903 Patienten lag die Rate von schweren Komplikationen bei 0,43% (Strobel et al. 2015). Damit bietet die ultraschallgeleitete Stanzbiopsie eine sehr sichere Methode zur Histologiegewinnung bei fokalen Leberläsionen.

N	Schwere Komplikation	Schwere Blutung	Laparotomie	Coiling	Tod
5903	23 (0,4%)	13 (0,2%)	6 (0,1%)	1 (0,02%)	3 (0,05%)

*Tabelle 16 Komplikationen bei n = 5903 perkutanen Leberbiopsien aus (Strobel et al. 2015)*

Bei der Punktion maligner Läsionen besteht die Gefahr von Impfmetastasen im Stichkanal, sie wird in einer Metaanalyse zum HCC mit 2,7% geschätzt (Silva et al. 2008).



## 5 Ziele der Studie

- Angaben zur Inzidenz und Häufigkeitsverteilung unterschiedlicher synchroner Leber Raumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen nicht hämatologischen Grunderkrankung.
- Vergleich mit Häufigkeitsangaben von Lebertumoren a) in der Normalbevölkerung (Leberherd als Zufallsbefund), b) bei zugrundeliegender maligner hämatologischer Erkrankung und c) bei Vorliegen einer Leberzirrhose.
- Beschreibung und Wertung der bildgebenden Verfahren zur definitiven Dignitätsbeurteilung dieser Lebertumoren: B-Bild-Sonographie, kontrastmittelunterstützte Sonographie (CEUS), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positronenemissionstomographie mit Computertomographie (PET-CT).
- Errechnung der diagnostischen Genauigkeit der verwendeten bildgebenden Verfahren.

# 6 Patienten, Material, Methoden

## 6.1 Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die am interdisziplinären Ultraschallzentrum des Universitätskrankenhauses der Philipps-Universität Marburg durchgeführt wurde. Die verwendeten Daten stammen aus den digitalen Patientenakten des Universitätsklinikums und gehen nicht über die im Rahmen der klinischen Routine erhobenen Daten hinaus. Alle Daten der B-Bild Sonographie und der CEUS wurden durch Bildmaterial und zum Teil durch Clips dokumentiert.

### 6.1.1 Patientenkollektiv

Zwischen Juni 2013 und Januar 2017 wurden bei  $n = 479$  Patienten mit Verdacht auf oder bestätigter Neudiagnose einer nicht hämatologischen malignen Systemerkrankung eine B-Bild-Sonographie angefertigt und dadurch eine fokale Leberläsion diagnostiziert. Die Einschlusskriterien für die retrospektive Datenauswertung waren:

- Verdacht auf eine nicht hämatologische maligne Systemerkrankung oder bestätigte Neudiagnose einer nicht hämatologischen malignen Systemerkrankung zum Zeitpunkt der Indexuntersuchung in der B-Bild-Sonographie.
- Sonographischer Nachweis mindestens einer fokalen Leberläsion.
- Vorhandene Ultraschallbefunde und klinische Daten.

### 6.1.2 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden all diejenigen Patienten, bei denen eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Es handelte sich nicht um die Erstdiagnose, sondern um ein vorbekanntes Malignom oder einen Progress der malignen Grunderkrankung. Das galt für all diejenigen Patienten, bei denen die Diagnose länger als drei Monate vor dem ersten Sonographiebefund lag ( $n = 15$ ).
- Der Verdacht einer malignen Grunderkrankung wurde nicht histologisch gesichert ( $n = 3$ ).
- Der initiale Verdacht auf eine maligne Grunderkrankung bestätigte sich nicht ( $n = 15$ ).

Nach Anwendung o.g. Ausschlusskriterien wurden  $n = 446$  Patienten in die definitive Endauswertung eingeschlossen.

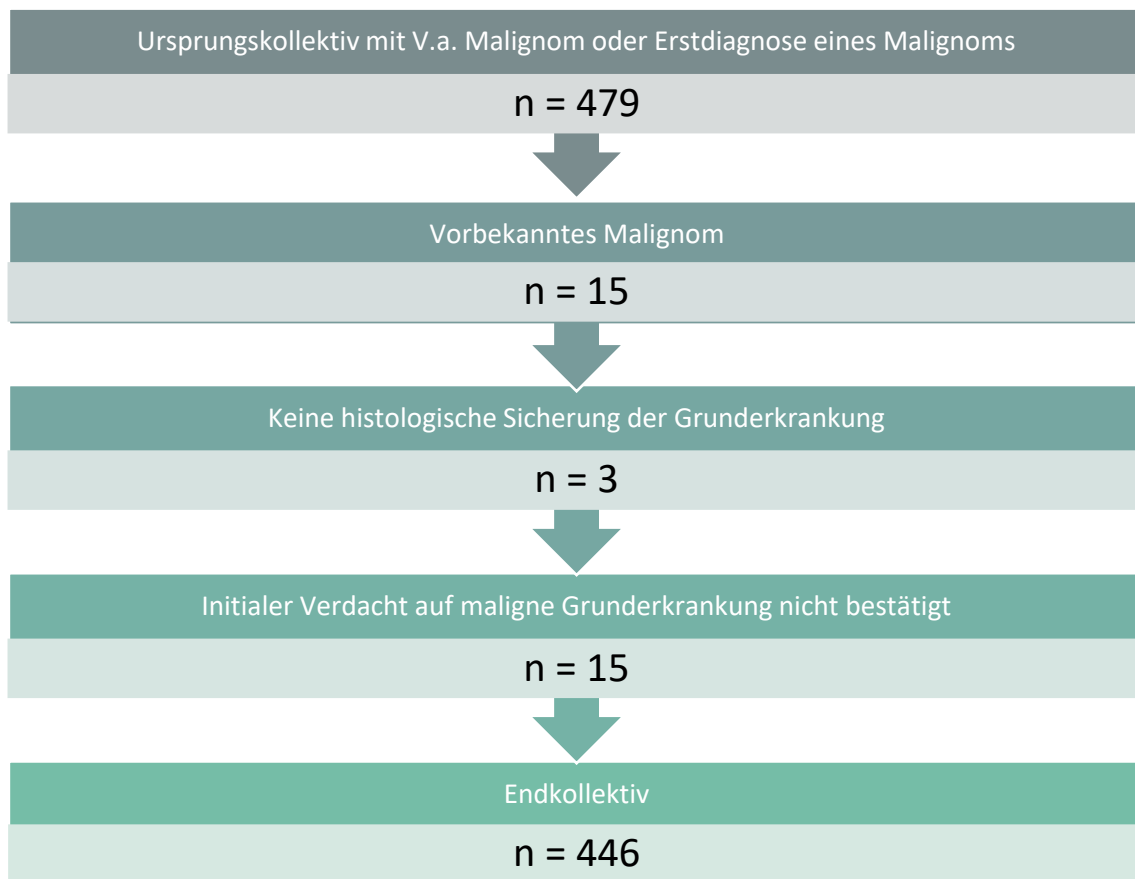


Abbildung 6 Anwendung der Ausschlusskriterien, Ursprungskollektiv  $n = 479$ , Endkollektiv  $n = 446$

## Ultraschall

### 6.1.3 Untersucher

Die Ultraschalluntersuchung erfolgte durch Prof. Dr. med. C. Görg, einem Untersucher mit 40-jähriger Ultraschallerfahrung (DEGUM Stufe 3). Die Durchführung der CEUS erfolgte nach den Richtlinien der EFSUMB (Claudon et al. 2013). Der Untersucher war nicht verblindet gegenüber klinischer Patientendaten und anderen apparativ-diagnostischen Ergebnissen zum Zeitpunkt der sonographischen Untersuchung.

### 6.1.4 B-Bild US

Alle Patienten wurden mit einem Ultraschalgerät ACUSON 3000 der Firma Siemens untersucht. In der B-Bild-Sonographie der Leber wurde vorrangig ein Konvexschallkopf (3-6 MHz) verwendet.

### 6.1.5 Kontrastmittelverstärkter Ultraschall

Das in der vorliegenden Studie verwendete Ultraschallkontrastmittel SonoVue® der Firma Bracco Imaging S.p.A., Mailand, Italien, ist ein Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation. Für den kontrastmittelverstärkten Ultraschall wurden 1-5 ml SonoVue® als venöse Injektion mit anschließender, zügiger Nachspülung mit 10 ml 0,9% NaCl-Lösung verabreicht.

Die Untersuchung wurde mit Cadence Contrast Pulse Sequencing (CPS) Technologie bei 1,5 MHz durchgeführt.

## 6.2 Demographische und klinische Daten

Die demographischen und klinischen Daten stammen aus den digitalen Patientenakten und wurden im Zeitraum 01.12.2017-01.04.2018 anonymisiert erhoben. Folgende Daten wurden erhoben:

1 Demographische Daten		
1.1	Geschlecht	weiblich, männlich
1.2	Alter	Jahre
2 Klinische Daten		
2.1	Maligne Grunderkrankung	
2.2	Vorliegen einer weiteren aktiven malignen Erkrankung	ja, nein
2.3	Zustand nach Zweitkarzinom	ja, nein
2.4	Vorliegen einer viralen Hepatitis	ja, nein
2.5	Ätiologie der viralen Hepatitis	Hepatitis B / C
2.6	Vorliegen einer Steatosis hepatis	ja, nein
2.7	Vorliegen einer Leberzirrhose	ja, nein
2.8	Bestimmung von Tumormarkern	ja, nein
2.9	Erhöhung Tumormarker	ja, nein
2.10	Vorliegen von lokoregionären Lymphknotenmetastasen	ja, nein
2.11	Vorliegen von Fernmetastasen vor Abklärung der Leberräumforderung	ja, nein
2.12	Anzahl weiterer Fernmetastasierungsregionen vor Abklärung der Leberräumforderung	0-5
2.13	Orte der Metastasierung vor Abklärung der Leberräumforderungen	
3 Dignität und Diagnose der Leberräumforderungen		
3.1	Dignität der Leberräumforderungen nach Arztbrief	benigne, maligne
3.2	Diagnose der Leberräumforderungen nach Arztbrief	
3.3	Fernmetastasierung einschließlich Leberräumforderung	

4 Diagnostische Abklärung der Leber Raumforderungen		
4.1	Ergebnisse der B-Bild-Sonographie	
4.2	Durchführung von CEUS	ja, nein
4.3	Ergebnisse der CEUS	
4.4	Sonographie-Voruntersuchung	ja, nein
4.5	Zeitraum zwischen Sonographie-Voruntersuchung und Indexsonographie	Tage
4.6	Befund der Sonographie-Voruntersuchung	
4.7	Sonographie-Follow-Up	ja, nein
4.8	Länge des Sonographie-Follow-Ups	Tage
4.9	Befund des Sonographie-Follow-Ups	
4.10	Gewinnung einer Histologie	ja, nein
4.11	Befund der Histologie	
4.12	Durchführung einer CT	ja, nein
4.13	Befunde der CT	
4.14	Durchführung einer MRT	ja, nein
4.15	Befunde der MRT	
4.16	Durchführung einer PET-CT	ja, nein
4.17	Befunde der PET-CT	
4.18	Anzahl der verwendeten Bildgebungen pro Patienten	1-5
4.19	Zeit der bildgebenden Verfahren zur Indexsonographie	Tage

*Tabelle 17 Erhobene Daten aus den n = 446 Patientenakten; CEUS = Kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie*

### 6.3 Diagnostisches „Work-up“ zur Einordnung fokaler Leberläsionen

Im diagnostischen „Work-up“ wurden die Leberläsionen hinsichtlich Dignität bewertet. Dabei erfolgte die klinische Diagnosesicherung

- allein durch B-Bild Ultraschall
- durch zusätzliche CEUS
- durch Histologie
- durch weitere Bildgebung
- durch klinisch / sonographischen Verlauf.

## 6.4 Referenz zur Errechnung der Sicherheit der bildgebenden Verfahren

Als Referenzdiagnose der fokalen Leberläsion galt die definitive Wertung der Leberraumforderung nach Abschluss der gesamten Diagnostik im Arztbrief. Sie wurde zur Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, diagnostischer Genauigkeit, positivem prädiktivem Wert und negativem prädiktivem Wert der bildgebenden Verfahren herangezogen.

## 6.5 Statistische Verfahren

Alle Analysen und Tabellen wurden in R, Version 4.0.2 (R Core Team 2020) durchgeführt, die Abbildungen wurden in R mit den Paketen ggplot2 (Wickham 2016), ggeffects (Lüdtke 2018) und dotwhisker (Solt und Hu 2018) erstellt.

### 6.5.1 Wahl des Konfidenzniveaus

Zur Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, diagnostischer Genauigkeit, positivem prädiktivem Wert, negativem prädiktivem Wert und Modelgenauigkeit wurde immer ein Konfidenzintervall von 95% gewählt, wenn nicht explizit anders erwähnt.

### 6.5.2 Testsensitivität, Testspezifität, positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert

Für die Testsensitivität, die Testspezifität sowie den positiven prädiktiven Wert (positiven Vorhersagewert) und den negativen prädiktiven Wert (negativer Vorhersagewert) werden exakte binomiale Konfidenzgrenzen berechnet (Collett 2003). Die Konfidenzintervalle für positive und negative Wahrscheinlichkeitsquotienten basieren auf Formeln von Simel et al. (Simel et al. 1991; Stevenson 2020).

### 6.5.3 Diagnostische Genauigkeit

Die diagnostische Genauigkeit ist definiert als der Anteil aller Tests, die ein korrektes Ergebnis liefern. Das diagnostische Odds Ratio ist definiert als die Frage, wie viel wahrscheinlicher der Test bei Patienten mit der Krankheit eine korrekte Diagnose liefert als eine falsche Diagnose (Scott et al. 2008; Stevenson 2020).

### 6.5.4 Kontingenztafeln, Chi-Quadrat-Test und Exakter Test nach Fisher

Mit  $\chi^2$ -Test bzw. Kontingenztafeltest wird statistisch überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen zwei unabhängigen nominalskalierten Merkmalen besteht (Bortz und Döring 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde als  $\chi^2$ - bzw. Kontingenztafeltest entweder der exakte Test nach Fisher oder der Chi-Quadrat-Test verwendet. Der Chi-Quadrat-Test fordert statistische Unabhängigkeit der Variablen sowie erwartete Häufigkeiten größer als 5. Die Nullhypothese „es besteht kein Zusammenhang zwischen den Merkmalen“ sollte dann verworfen werden und die Alternativhypothese „es besteht ein Zusammenhang zwischen den Merkmalen“ angenommen werden, wenn ein p-Wert kleiner 0,05 erreicht wird (Bortz und Döring 2006). Liegen in einem oder mehreren Feldern sehr kleine Fallzahlen bzw. zu erwartete Häufigkeiten vor, dann ist zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier nominaler Merkmale der exakte Test nach Fisher dem Chi-Quadrat-Test vorzuziehen, denn letzterer kann bei zu geringen Fallzahlen zu einer Erhöhung des Fehlers erster Art führen; Unter einem Fehler erster Art versteht man, wenn die Nullhypothese zurückgewiesen wird, obwohl sie in Wirklichkeit wahr ist. (Szucs und Ioannidis 2017).

### 6.5.5 Korrelationsanalysen

In der Statistik ist Korrelation oder Abhängigkeit jede statistische Beziehung, ob kausal oder nicht, zwischen zwei Zufallsvariablen. Der Korrelationstest wird zur Bewertung der Assoziation zwischen zwei oder mehr Variablen verwendet. Es gibt verschiedene Methoden zur Durchführung der Korrelationsanalyse:

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson misst eine lineare Abhängigkeit zwischen zwei Variablen. Er kann nur verwendet werden, wenn die Variablen normalverteilt sind.

Kendall's tau und Spearman's rho sind dagegen rangbasierte, nicht parametrische Korrelationskoeffizienten, sie messen, wie gut eine beliebige monotone Funktion die Beziehung zwischen zwei Variablen beschreiben kann, ohne Annahmen über die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variablen zu treffen. Die namensgebende Eigenschaft dieser beiden Maße ist, dass sie nur den Rang der beobachteten Werte berücksichtigen, d.h. nur ihre Position in einer geordneten Liste (Bortz und Döring 2006).

In der vorliegenden Arbeit werden die Richtlinien zur Interpretation der Korrelationskoeffizienten  $|r|$  von Cohen für die Interpretation verwendet (Cohen 1988):

geringe / schwache Korrelation  $|r| = 0,10$

mittlere / moderate Korrelation  $|r| = 0,30$

große / starke Korrelation  $|r| = 0,50$

### 6.5.6 Einfache und Multiple Lineare Regression

Die einfache lineare Regression versucht, den Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variablen  $y$ , z.B. der Dignität einer Leberräumforderung, und einer unabhängigen Variablen  $x$ , z.B. dem Geschlecht zu erklären. Die multiple Lineare Regression versucht das für mehrere unabhängige Variablen  $x_1-x_n$ . Jeder unabhängigen Variablen kann dabei ein Regressionskoeffizient  $\beta_1-\beta_n$  zugeteilt werden, so dass gilt:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$$

Für jede unabhängige Variable kann auch die statistische Signifikanz bestimmt werden. (Rencher und Schaalje 2008). In der vorliegenden Arbeit sollte die Nullhypothese „es besteht kein Zusammenhang zwischen der abhängigen Variablen  $y$  und der unabhängigen Variable  $x_n$ “ dann für eine unabhängige Variable verworfen werden, wenn ein  $p$ -Wert kleiner 0,05 erreicht wird.

### 6.5.7 Einfache und Multiple Logistische Regression

Die logistische Regression wird verwendet, um die Kategorie von Individuen basierend auf einer (einfache logistische Regression) oder mehreren (multiple logistische Regression) unabhängigen Prädiktorvariablen vorherzusagen. Sie modelliert ein binäres Ergebnis, d.h. eine Variable, die nur zwei mögliche Werte haben kann, wie zum Beispiel die Dignität einer Leberräumforderung (James et al. 2013).

Die logistische Regression liefert nicht direkt die Kategorie der Beobachtungen, sie erlaubt nur, die Wahrscheinlichkeit der Kategoriezugehörigkeit zu schätzen. Die Wahrscheinlichkeit liegt zwischen 0 und 1. Es muss deshalb eine Schwellenwahrscheinlichkeit festgelegt werden, bei der die Kategorie von einer zur anderen wechselt, der sogenannte Cutoff (Rencher und Schaalje

2008). Die Wahl dieses Cutoffs erfolgt in der vorliegenden Studie so, dass das logistische Model die höchste Modelgenauigkeit erreicht. Die Nullhypothese „es besteht kein Zusammenhang zwischen der abhängigen Variablen  $y$  und der unabhängigen dichotomen Variable  $x_n$ “ soll in der vorliegenden Arbeit dann für eine unabhängige Variable verworfen werden, wenn ein  $p$ -Wert kleiner 0,05 erreicht wird.



# 7 Ergebnisse

## 7.1 Demographische Daten

### 7.1.1 Geschlechterverteilung

Die Studienpopulation (n = 446) besteht aus n = 193 (43,3%) weiblichen und n = 253 (56,7%) männlichen Patienten.

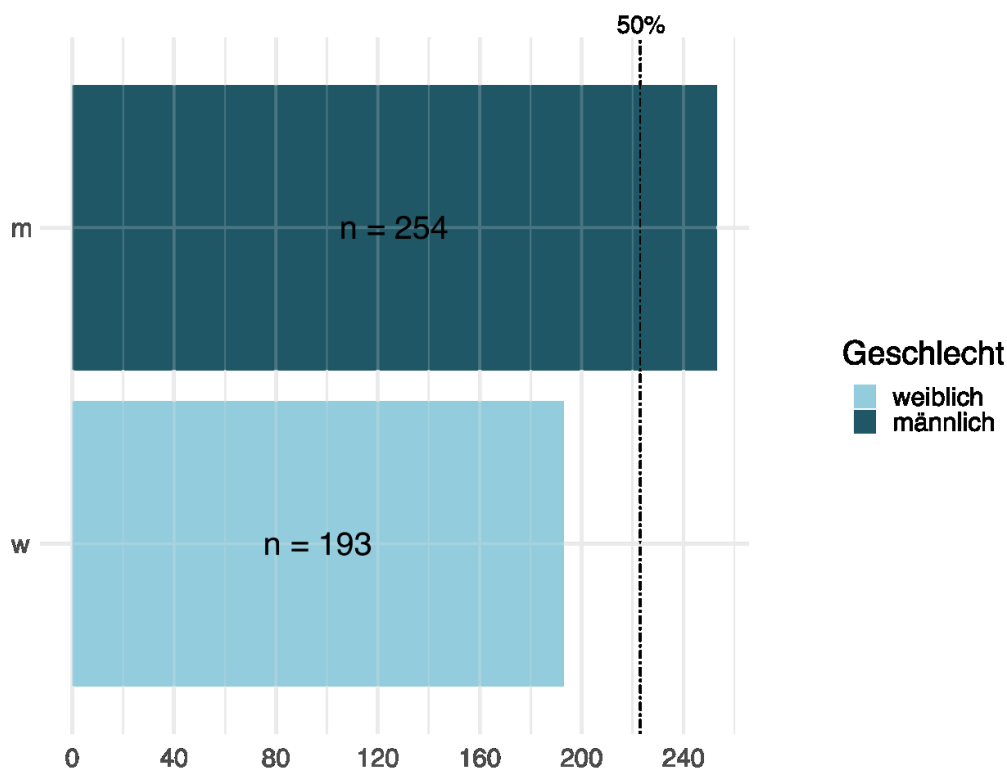


Abbildung 7. Geschlechterverteilung der Studienpopulation mit n = 446

### 7.1.2 Altersverteilung

Die Verteilung des Alters der Patienten zur Zeit der Indexsonographie stellte sich wie folgt dar

Stichprobe	n	Median	Mittel	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Frauen	193	64	63,9	12,7	32	91
Männer	253	68	67,1	11,4	20	92
Gesamt	446	66	65,7	12,1	20	92

Tabelle 18 Altersverteilung der Stichprobe der Frauen mit n = 193, der Stichprobe der Männer mit n = 253 und der gesamten Studienpopulation mit n = 446 zum Zeitpunkt der Indexsonographie

In der folgenden Grafik sind die Altersverteilungskurven für die Gesamtpopulation (gestrichelte Linie), die weiblichen und die männlichen Patienten dargestellt:

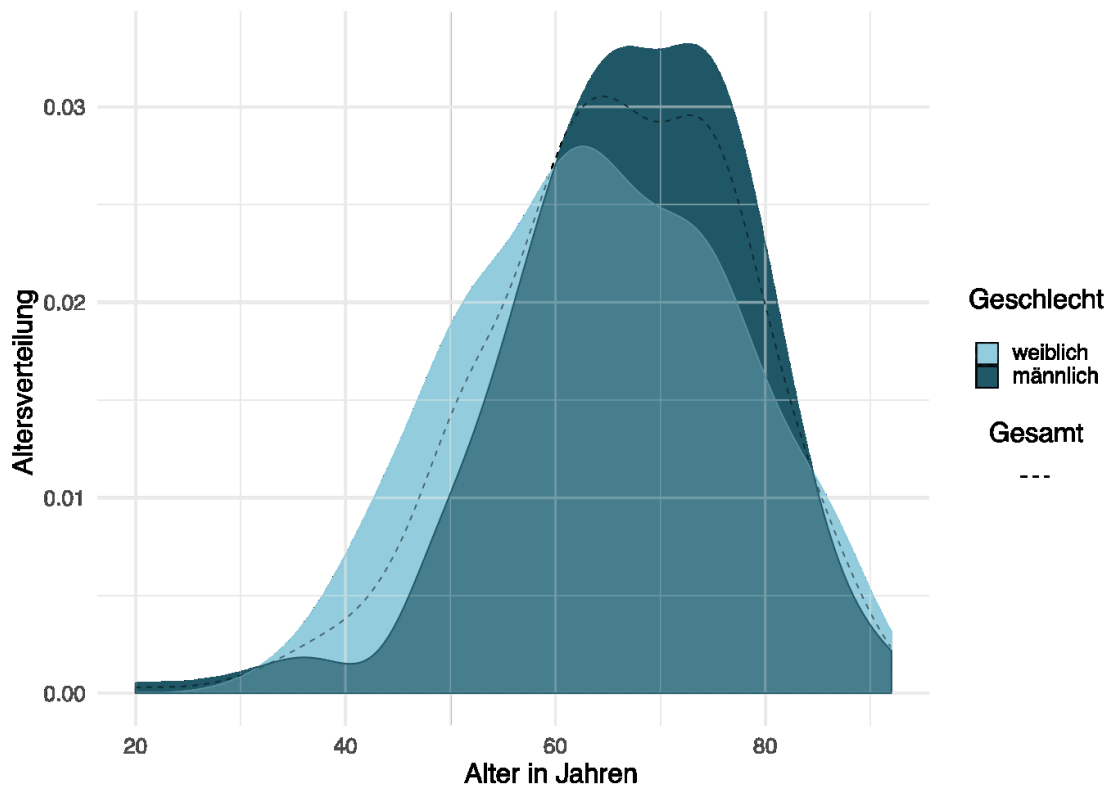


Abbildung 8 Altersverteilungskurven der Gesamtpopulation mit  $n = 446$  (gestrichelte Linie), der männlichen (dunkelgrün) und der weiblichen (hellgrün) Patienten

## 7.2 Klinische Daten

### 7.2.1 Maligne Grunderkrankungen

In der Studienpopulation waren insgesamt 30 verschieden neu diagnostizierte maligne nicht hämatologische Grunderkrankungen vertreten. Diese sind in der folgenden Tabelle mit Anzahl und prozentuaem Anteil an der Gesamtpopulation aufgeführt:

Grunderkrankung	Anzahl	Prozent
Kolorektales Karzinom	90	20,2
Lungenkarzinom	90	20,2
Pankreaskarzinom	51	11,4
NET	34	7,6
Mammakarzinom	27	6,1
Ösophaguskarzinom	25	5,6
Cup-syndrom	19	4,3
Magenkarzinom	15	3,4
Nierenzellkarzinom	12	2,7
Malignes Melanom	11	2,5
Urothelkarzinom	11	2,5
Pharynxkarzinom	10	2,2
Cholangiozelluläres Karzinom	9	2,0
Maligner Hodentumor	7	1,6
Endometriumkarzinom	5	1,1
Hepatozelluläres Karzinom	5	1,1
Gallenblasenkarzinom	3	0,7
Gallenwegskarzinom	3	0,7
Ovariakarzinom	3	0,7
Prostatakarzinom	3	0,7
Analkarzinom	2	0,4
Maligner Speicheldüsentumor	2	0,4
Vaginakarzinom	2	0,4
Angiosarkom der Leber	1	0,2
Karzinom der Nasennebenhöhlen	1	0,2
Larynxkarzinom	1	0,2
Mesotheliom	1	0,2
Oligodendrogliom	1	0,2
Peritonealkarzinom	1	0,2
Zervixkarzinom	1	0,2

*Tabelle 19 Neu diagnostizierte maligne Grunderkrankungen mit Anzahl und prozentualem Anteil an der Gesamtpopulation (n = 446)*

Die beiden häufigsten malignen Grunderkrankungen waren mit jeweils  $n = 90$  (20,2%) das kolorektale Karzinom und das Lungenkarzinom. Darauf folgte mit  $n = 51$  (11,4%) das Pankreaskarzinom. Das folgende Kreisdiagramm veranschaulicht grafisch den Anteil aller neu diagnostizierten Grunderkrankungen mit  $n \geq 10$  an der Gesamtpopulation:

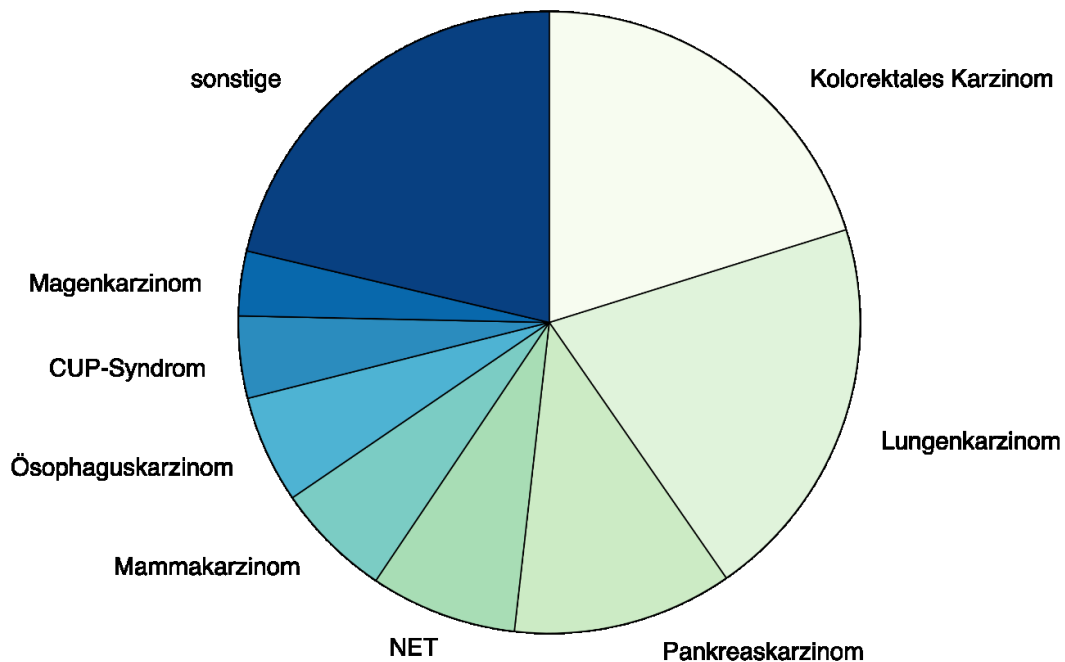


Abbildung 9 Anteil der malignen Grunderkrankungen mit  $n \geq 15$  an der Gesamtpopulation von  $n = 446$  Patienten; CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome, NET = Neuroendokriner Tumor

#### 7.2.2 Vorliegen einer weiteren aktiven malignen Erkrankung

Bei  $n = 41$  (9,2%) Patienten lag ein synchrones aktives Zweitkarzinom bei Neudiagnose der malignen Grunderkrankung vor.

#### 7.2.3 Zustand nach Zweitkarzinom

Bei  $n = 21$  (4,7%) Patienten fand sich ein als geheilt geltendes Zweitkarzinom in der Vorgeschichte („Zustand nach Karzinom“).

#### 7.2.4 Vorliegen einer viralen Hepatitis

Eine Hepatitis lag bei  $n = 6$  (1,3%) Patienten vor

#### 7.2.5 Ätiologie der viralen Hepatitis

$N = 2$  (0,4%) Patienten hatten eine Hepatitis B und  $n = 4$  (0,9%) eine Hepatitis C.

#### 7.2.6 Vorliegen einer Steatosis hepatis

Eine Steatosis hepatis wurde bei  $n = 103$  (23,1%) Patienten beschrieben.

### 7.2.7 Vorliegen einer Leberzirrhose

Eine Leberzirrhose wurde bei n = 8 (1,8%) Patienten beschrieben.

### 7.2.8 Bestimmung von Tumormarkern

Bei n = 329 (73,8%) Patienten wurden Tumormarker bestimmt.

### 7.2.9 Erhöhung der Tumormarker

Bei n = 236 (52,9%) Patienten waren ein oder mehrere der bestimmten Tumormarker außerhalb des jeweiligen Normbereiches erhöht. Das entspricht 71,7% der Patienten mit Tumormarkerbestimmung.

### 7.2.10 Vorliegen von lokoregionären Lymphknotenmetastasen (N-Stadium)

Bei n = 217 (48,7%) Patienten lagen lokoregionäre Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Indexsonographie vor.

### 7.2.11 Vorliegen von Fernmetastasen (M-Stadium) vor Abklärung der Leberraumforderung

Zum Zeitpunkt der Indexsonographie, vor Abklärung der Leberraumforderung, galt die maligne Grunderkrankung bei n = 273 (61,2%) Patienten als lokal begrenzt ohne Fernmetastasen (M0). Bei n = 126 Patienten mit lokalisierter maligner Grunderkrankung lagen lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vor (M0 N1), bei n = 147 nicht (M0 N0). Bei n = 173 (38,8%) Patienten lagen Fernmetastasen vor (M1). Bei n = 83 Patienten mit Fernmetastasen lagen keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen vor (M1 N0), bei n = 90 Patienten mit Fernmetastasen lagen auch lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vor (M1 N1).

		Fernmetastasen (M-Stadium)				Gesamt	
		M0		M1			
		n	%	n	%	n	%
Lymphknotenmetastasen (N-Stadium)	N0	146	63,8	83	36,2	229	100
	N1	127	58,5	90	41,5	217	100
	Gesamt	273	61,2	173	38,8	446	100

Tabelle 20 MN-Stadium der malignen Grunderkrankungen vor Abklärung der Leberraumforderung in der gesamten Studienpopulation mit n = 446

### 7.2.12 Anzahl weiterer Fernmetastasierungsregionen vor Abklärung der Leberraumforderung

Bei n = 123 (27,6%) Patienten lagen Fernmetastasen in einer weiteren Region vor, bei n = 38 (8,5%) in zwei weiteren Regionen, bei n = 10 (2,2%) in drei und bei n = 2 (0,4%) in vier Regionen. Bei den malignen Grunderkrankungen mit n ≥ 10 schwankt der Prozentsatz von Fernmetastasen zwischen 58,9% beim Lungenkarzinom und 20% beim Ösophaguskarzinom:

Metastasenregionen	0		1		2		3		4		Gesamt
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sonstige	57	60,0	27	28,4	10	10,5	0	0,0	1	1,1	95
Kolorektales Karzinom	65	72,2	17	18,9	6	6,7	2	2,2	0	0,0	90
Lungenkarzinom	37	41,1	35	38,9	13	14,4	4	4,4	1	1,1	90
Pankreaskarzinom	37	72,5	10	19,6	4	7,8	0	0,0	0	0,0	51
NET	22	64,7	10	29,4	0	0,0	2	5,9	0	0,0	34
Mammakarzinom	18	66,7	7	25,9	2	7,4	0	0,0	0	0,0	27
Ösophaguskarzinom	20	80,0	4	16,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	25
CUP-Syndrom	8	42,1	8	42,1	1	5,3	2	10,5	0	0,0	19
Magenkarzinom	9	60,0	5	33,3	1	6,7	0	0,0	0	0,0	15
Gesamt	273	61,2	123	27,6	38	8,5	10	2,2	2	0,4	446

*Tabelle 21 Anzahl und prozentualer Anteil weiterer Fernmetastasierungsregionen vor Abklärung der Leberraumforderung bei den malignen Grunderkrankungen mit  $n \geq 15$  sowie allen malignen Grunderkrankungen mit  $n < 15$  zusammengefasst („Sonstige“),  $n = 446$  Patienten; CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome;  $n$  = Anzahl von 0-4 Metastasen Lokalisationen;  $N$  = Anzahl von Patienten*

Der prozentuale Anteil der Fernmetastasierungsregionen bei den 12 häufigsten malignen Grunderkrankungen ist im folgenden Diagramm graphisch dargestellt. Dabei kamen  $n = 446$  Patienten in die Auswertung:

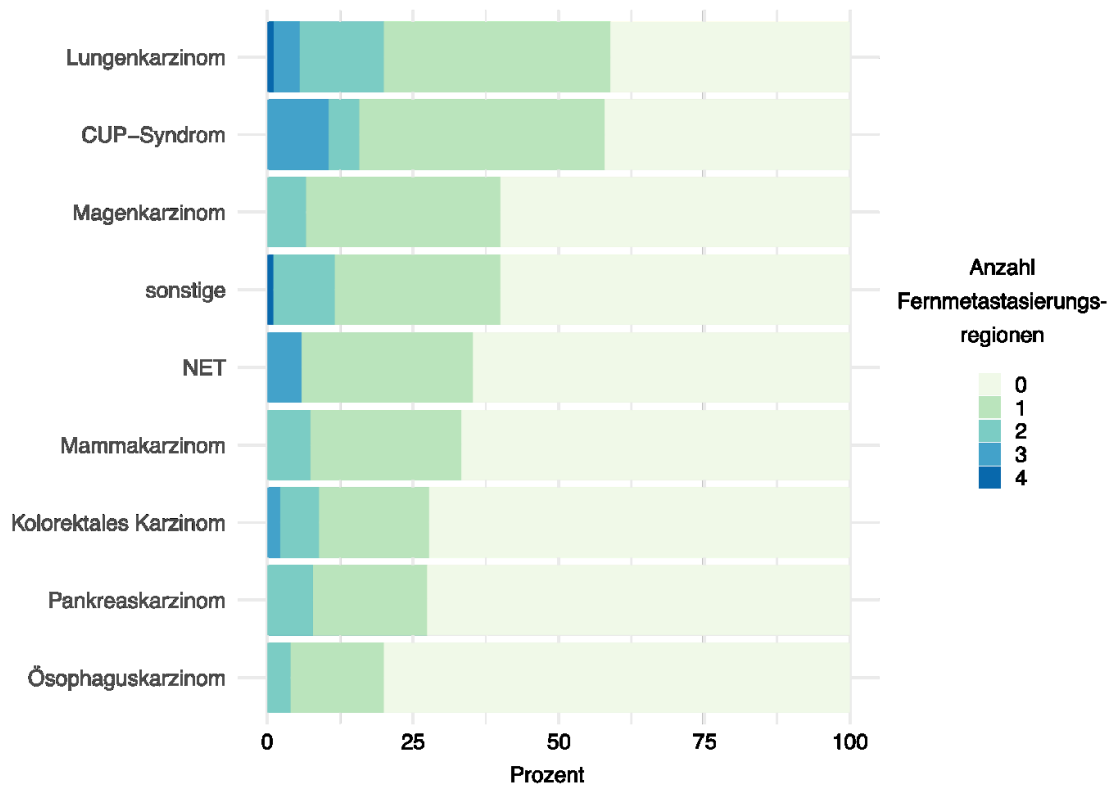


Abbildung 10 Prozentualer Anteil der Fernmetastasierungsregionen vor Abklärung der Leberräumforderung in den Stichproben der malignen Grunderkrankungen mit  $n \geq 15$ ; NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome;  $n = 446$  Patienten.

### 7.2.13 Orte der Fernmetastasierung vor Abklärung der Leberräumforderungen

Die weiteren Fernmetastasen vor Abklärung der Leberräumforderungen bei  $n = 446$  Patienten verteilten sich auf folgende Körperregionen:

Fernmetastasierungsregion	Anzahl der Patienten mit Metastasen in der Region	Prozentualer Anteil der Gesamtpopulation
Lunge	75	16,8
Knochen	55	12,3
Peritoneum	36	8,1
Gehirn	20	4,5
Nebenniere	14	3,1
Pleura	10	2,2
Niere	4	0,9
Ovar	4	0,9
Mediastinum	4	0,9
Milz	3	0,7
Pankreas	3	0,7
Haut	3	0,7
Retroperitoneum	2	0,4
Hypophyse	1	0,2
Mesenterium	1	0,2
Darm	1	0,2
Nebenschilddrüse	1	0,2

*Tabelle 22 Regionen der weiteren Metastasen vor Abklärung der Leberräumforderungen bei n = 446 Patienten*

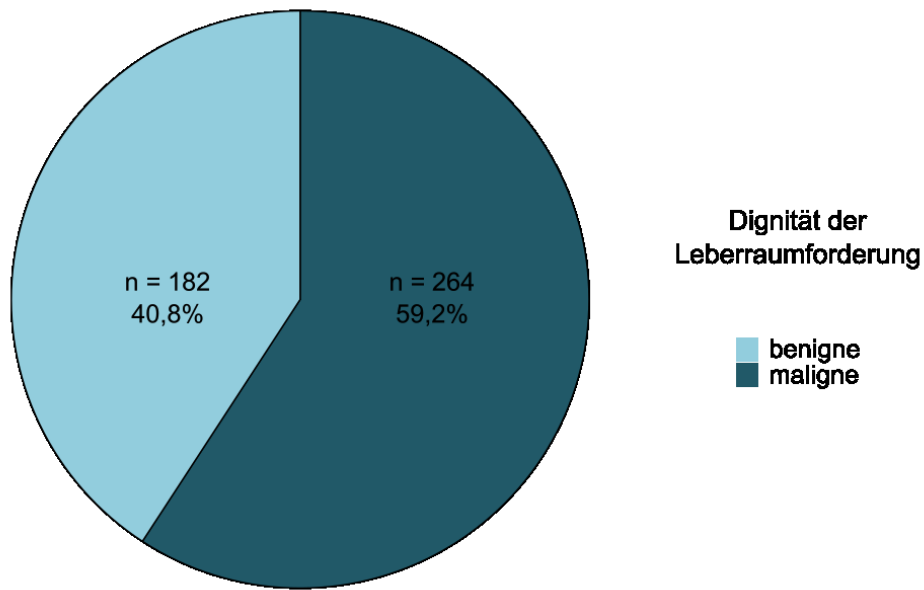
Dabei waren Lungenmetastasen bei n = 75 (16,8%) Patienten die häufigsten Metastasen, gefolgt von Knochenmetastasen bei n = 55 (12,5%) Patienten und Peritonealmetastasen bei n = 36 (8,1%) Patienten.

### 7.3 Dignität und Diagnose der Leberräumforderungen

#### 7.3.1 Dignität der Leberräumforderungen nach Arztbrief

Von den n = 446 synchronen Leberräumforderungen waren nach definitiver Bewertung im abschließenden Arztbrief n = 264 (59,2%) Herdbildungen maligne und n = 182 (40,8%) benigne.





*Abbildung 11 Endgültige Dignität der Leberraumforderungen von n = 446 Patienten laut Arztbrief*

Der Anteil benigner und maligner Leberraumforderungen bei den malignen Grunderkrankungen mit  $n \geq 10$  ist in der folgenden Grafik dargestellt. Dabei sind alle malignen Leberraumforderungen Lebermetastasen, außer in der Stichprobe „Sonstige“, welche eine Zusammenfassung aller malignen Grunderkrankungen mit  $n < 10$  und damit auch lebereigene Tumoren enthält.

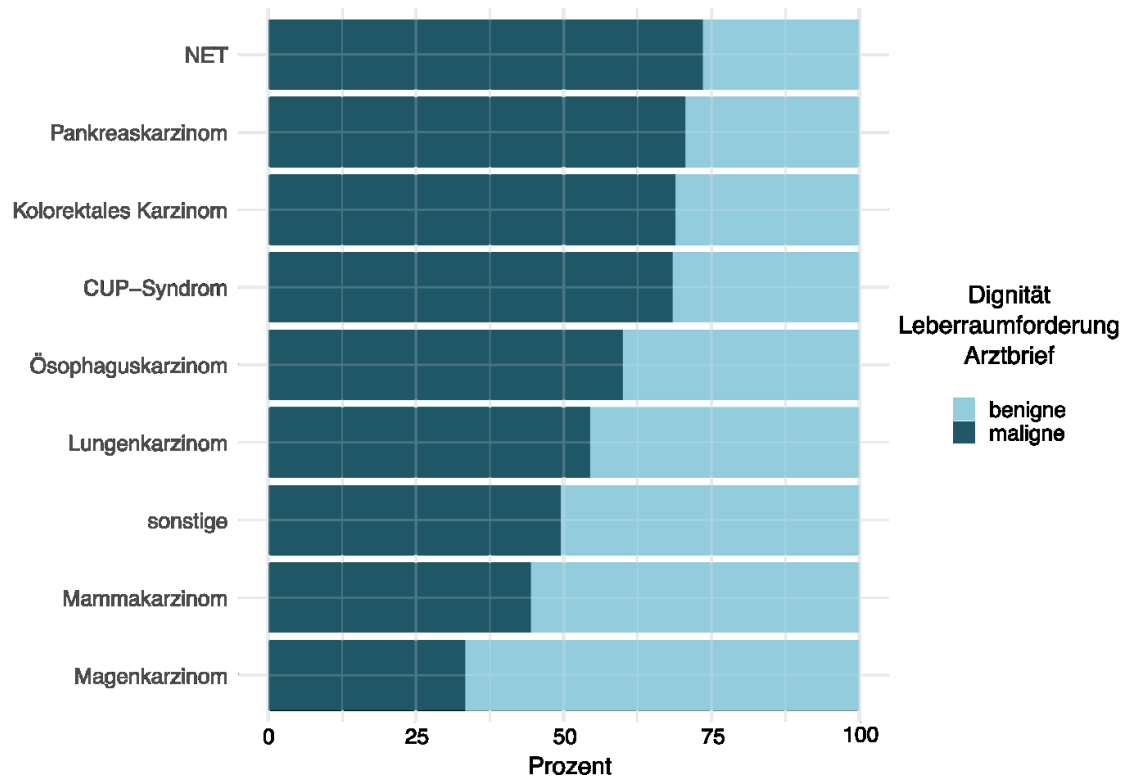


Abbildung 12 Anteil benigner und maligner Leber Raumforderungen bei den malignen Grunderkrankungen mit  $n \geq 10$  sowie bei allen malignen Grunderkrankungen mit  $n < 10$  zusammengefasst („Sonstige“),  $n = 446$  Patienten; CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrom, NET = neuroendokriner Tumor

### 7.3.2 Diagnose der Leber Raumforderungen nach Arztbrief

Die folgende Tabelle zeigt die definitiven Befunde der Leberläsionen aus dem Arztbrief mit prozentualem Anteil an der Gesamtpopulation:

Definitiver Befund	benigne		maligne		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Metastase	0	0,0	250	94,7	250	56,1
Zyste	94	51,6	0	0,0	94	21,1
Hämangiom	55	30,2	0	0,0	55	12,3
FFVST	21	11,5	0	0,0	21	4,7
Primarius	0	0,0	14	5,3	14	3,1
FNH	4	2,2	0	0,0	4	0,9
gutartig	3	1,6	0	0,0	3	0,7
Regeneratknoten	2	1,1	0	0,0	2	0,4
Verkalkung	2	1,1	0	0,0	2	0,4
Adenom	1	0,5	0	0,0	1	0,2
Gesamt	182	100,0	264	100,0	446	100,0

Tabelle 23 Befunde der Leberläsionen von n = 182 benignen und n = 264 malignen Herdbildungen bei n = 446 Patienten mit prozentualen Anteilen an benignen und malignen Läsionen sowie der Gesamtpopulation

Dabei wurden n = 3 (0,7%) Läsionen als benigne eingestuft und nicht weiter spezifiziert.

Es gab n = 14 (3,1%) Primärtumoren der Leber unter den Leberraumforderungen. Die folgende Grafik zeigt die Aufteilung der n = 14 lebereigenen Tumoren:

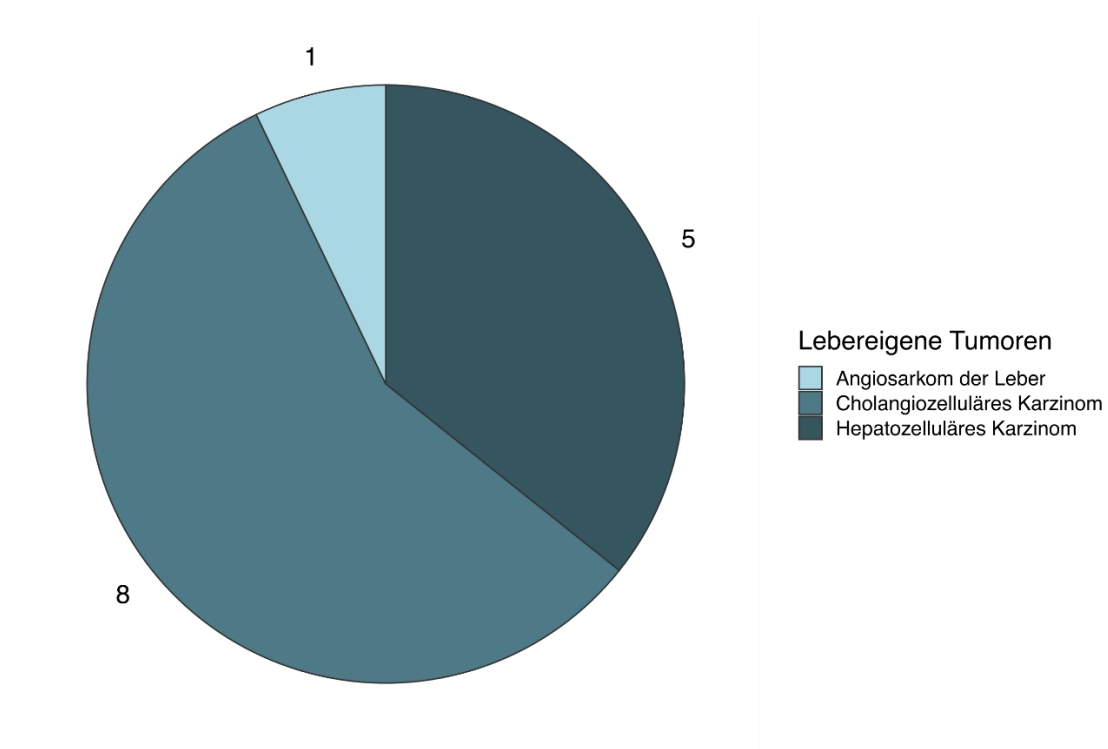


Abbildung 13 n = 14 lebereigene Tumoren und deren Aufteilung

In der Stichprobe ohne lebereigene Tumoren (n = 432) waren damit n = 250 (57,9%) maligne Grunderkrankungen in die Leber metastasiert.

7.3.3 Vorliegen von Fernmetastasen (M-Stadium) einschließlich Leberraumforderung

Nach Abschluss der Leberdiagnostik war die maligne Grunderkrankung bei n = 303 (67,9%) Patienten fernmetastasiert in mindestens eine Region (M1), entweder hepatisch oder extrahepatisch, n = 143 (32,1%) hatten keine Fernmetastasen (M0). Bei n = 62 Patienten mit lokalisierter maligner Grunderkrankung lagen lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vor (M0 N1), bei n = 83 nicht (M0 N0). Bei n = 148 Patienten mit Fernmetastasen waren keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen beschrieben (M1 N0), bei n = 155 Patienten mit Fernmetastasen lagen auch lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vor (M1 N1).

		Fernmetastasen (M-Stadium)				Gesamt	
		M0		M1		n	%
		n	%	n	%		
Lymphknotenmetastasen (N-Stadium)	N0	81	35,4	148	64,6	229	100
	N1	62	28,6	155	71,4	217	100
Gesamt		143	32,1	303	67,9	446	100

Tabelle 24 MN-Stadium der malignen Grunderkrankungen nach Abklärung der Leberraumforderung in der gesamten Studienpopulation mit n = 446

7.3.4 Anzahl weiterer Fernmetastasierungsregionen nach Abklärung der Leberraumforderung

Nach Abklärung der Leberraumforderung lagen bei n = 303 (67,9%) Patienten Fernmetastasen in mindestens einer weiteren Region vor, bei n = 143 (32,1%) nicht. Bei den malignen Grunderkrankungen mit n ≥ 15 schwankt nach Abklärung der Leberraumforderung der Prozentsatz von Fernmetastasen zwischen 89,5% beim CUP-Syndrom und 51,9% beim Mammakarzinom:

	Metastasenregionen												Gesamt
	0		1		2		3		4		5		
Grunderkrankung	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
sonstige	45	47,4	26	27,4	16	16,8	7	7,4	0	0,0	1	1,1	95
Lungenkarzinom	22	24,4	32	35,6	20	22,2	11	12,2	4	4,4	1	1,1	90
CRC	26	28,9	41	45,6	15	16,7	6	6,7	2	2,2	0	0,0	90
Pankreaskarzinom	14	27,5	24	47,1	9	17,6	4	7,8	0	0,0	0	0,0	51
NET	6	17,6	18	52,9	8	23,5	1	2,9	1	2,9	0	0,0	34
Mammakarzinom	13	48,1	7	25,9	5	18,5	2	7,4	0	0,0	0	0,0	27
Ösophaguskarzinom	9	36,0	12	48,0	3	12,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	25
CUP-Syndrom	2	10,5	10	52,6	4	21,1	1	5,3	2	10,5	0	0,0	19
Magenkarzinom	6	40,0	6	40,0	3	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	15
Gesamt	143	32,1	176	39,5	83	18,6	33	7,4	9	2,0	2	0,4	446

*Tabelle 25 Anzahl und prozentualer Anteil weiterer Fernmetastasierungsregionen inklusive der Leberraumforderung bei den malignen Grunderkrankungen mit  $n \geq 10$  sowie allen malignen Grunderkrankungen mit  $n < 10$  zusammengefasst („sonstige“),  $n = 446$  Patienten; NET = Neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome;  $n$  = Anzahl von 0-4 Metastasen Lokalisationen;  $N$  = Anzahl von Patienten*

### 7.3.5 Orte der Fernmetastasierung nach Abklärung der Leberraumforderung

Nach Abklärung der Leberraumforderungen waren  $n = 303$  (67,9%) der Leberraumforderungen in mindestens eine Körperregion fernmetastasiert. Die Orte der Fernmetastasierung und der prozentuale Anteil der an der Gesamtpopulation sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Fernmetastasierungsregion	Anzahl der Patienten mit Metastasen in der Region	Prozentualer Anteil der Gesamtpopulation
Leber	250	56,1
Lunge	75	16,8
Knochen	55	12,3
Peritoneum	36	8,1
Gehirn	20	4,5
Nebenniere	14	3,1
Pleura	10	2,2
Niere	4	0,9
Ovar	4	0,9
Mediastinum	4	0,9
Milz	3	0,7
Pankreas	3	0,7
Haut	3	0,7
Retroperitoneum	2	0,4
Hypophyse	1	0,2
Mesenterium	1	0,2
CRC	1	0,2
Nebenschilddrüse	1	0,2

*Tabelle 26 Fernmetastasierungsregionen nach Abklärung der Leberräumforderungen und einschließlich der Leberräumforderungen, Anzahl und prozentualer Anteil an der Studienpopulation mit n = 446 Patienten*

Dabei waren mit n = 250 (56,1% der Studienpopulation) die häufigsten Fernmetastasen Lebermetastasen, gefolgt von n = 75 (16,8%) Lungenmetastasen und n = 55 (12,3%) Knochenmetastasen.

Die folgende Grafik zeigt die Anteile von Leber-, Lungen-, Knochen-, Peritoneal- und Gehirnmastasen bei den Stichproben der malignen Grunderkrankungen mit n ≥ 15:

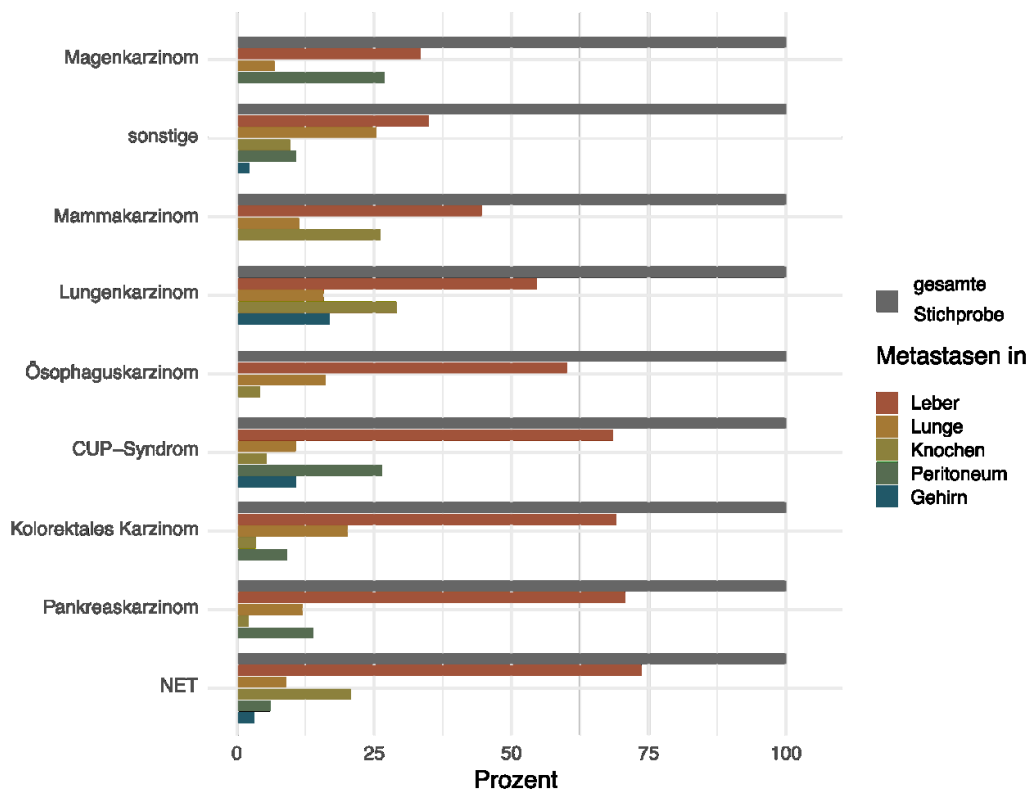


Abbildung 14 Anteile von Leber-, Lungen-, Knochen-, Peritoneal- und Gehirnetastasen bei den Stichproben der malignen Grunderkrankungen mit  $n \geq 15$  bei  $n = 446$  Patienten; CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome, NET = Neuroendokriner Tumor

## 7.4 Diagnostische Abklärung der Leberraumforderungen

Entsprechend den Einschlusskriterien wurde bei allen  $n = 446$  Studienpatienten eine B-Bild Sonographie durchgeführt und das Datum der B-Bild-Sonographie als Indextag festgelegt.

### 7.4.1 Befunde der B-Bild-Sonographie

Es wurden  $n = 220$  (49,3%) der Sonographien als alleinige B-Bild-Sonographie ohne CEUS durchgeführt. Von den  $n = 220$  reinen B-Bild-Untersuchungen zeigten  $n = 158$  (71,8%) einen malignen und  $n = 62$  (28,2%) einen benignen Befund:

Befund B-Bild-Sonographie	Anzahl	Prozent der B-Bild-Sonographie
Metastase	154	70,0
Zyste	51	23,2
Hämangiom	8	3,6
Primarius	4	1,8
Verkalkung	2	0,9
FFVST	1	0,5
Gesamt	220	100,0

*Tabelle 27 Befunde der reinen B-Bild-Sonographie ohne Kontrastmittelverstärkte Sonographie mit Anteil an allen B-Bild-Befunden bei n = 220 Patienten; FFVST = fokale Fettverteilungsstörung*

#### 7.4.2 Durchführung von CEUS

Es wurden n = 226 (50,7%) Patienten zusätzlich zur B-Bild-Sonographie mit Kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS) untersucht.

#### 7.4.3 Befunde der CEUS

Von den n = 226 CEUS-Untersuchungen zeigten n = 106 (46,9%) einen malignen und n = 120 (53,1%) einen benignen Befund. N = 3 (1,3%) Befunde wurden als benigne eingestuft und nicht weiter spezifiziert. Die folgende Tabelle zeigt die Befunde und deren prozentualen Anteil an allen Befunden der Kontrastmittelunterstützten Sonographie:

Befund CEUS	Anzahl	Prozent der CEUS
Metastase	96	42,5
Hämangiom	47	20,8
Zyste	43	19
FFVST	20	8,8
Primarius	10	4,4
FNH	4	1,8
Benigne	3	1,3
Regeneratknötchen	2	0,9
Adenom	1	0,4
Gesamt	226	100,0

*Tabelle 28 Befunde der Kontrastmittelunterstützten Sonographie mit prozentualen Anteil an allen Kontrastmittelunterstützten Sonographien bei n = 226 Patienten; CEUS = Kontrastmittelunterstützte Sonographie, FFVST = fokale Fettverteilungsstörung, FNH = fokale noduläre Hyperplasie*



#### 7.4.4 Sonographie-Voruntersuchung

Bei n = 80 (17,9%) Patienten lag das Ergebnis einer Sonographie-Voruntersuchung (>89 Tage vor der Indexsonographie) vor.

#### 7.4.5 Zeitraum zwischen Sonographie-Voruntersuchung und Indexsonographie

Der Zeitraum zwischen der ersten Sonographie-Voruntersuchung und der Indexsonographie lag zwischen 97 und 9215 Tagen bei einer mittleren Dauer von 2212,7 Tagen:

	Minimum	1. Quartile	Mittelwert	3. Quartile	Maximum
Tage	97	636,8	2212,7	3368,8	9215
Monate	1,9	12,2	42,3	64,5	176,4
Jahre	0,3	1,7	6,1	9,2	25,2

Tabelle 29 Zeitraum zwischen Sonographie-Voruntersuchung und Indexsonographie bei n = 80 Patienten

#### 7.4.6 Befund der Sonographie-Voruntersuchung

Aus der Sonographie-Voruntersuchung waren n = 18 (22,5%) Befunde vorbekannt und n = 62 (77,5%) nicht. Dabei waren 50% der benignen Befunde vorbeschrieben und 50% nicht. Von den malignen Befunden waren 100% nicht vorbeschrieben. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Befunde der Voruntersuchung und der definitiven Diagnose der Leber Raumforderung nach Arztbrief:

Befund Arztbrief	Befund vorbeschrieben		Befund nicht vorbeschrieben		Gesamt
	n	%	n	%	
FFVST	1	25,0	3	75,0	4
Hämangiom	7	70,0	3	30,0	10
Metastase	0	0,0	43	100,0	43
Primarius	0	0,0	1	100,0	1
Regeneratknoten	1	100,0	0	0,0	1
Zyste	9	42,9	12	57,1	21
Gesamt	18	22,5	62	77,5	80

Tabelle 30 Definitive Befunde nach Arztbrief und Befunde der Sonographie-Voruntersuchung bei n = 80 Patienten; FFVST = fokale Fettverteilungsstörung

#### 7.4.7 Sonographie-Follow-Up

Eine sonographische Follow-Up-Untersuchung (>89 Tage nach der Indexsonographie) wurde bei n = 162 (36,3%) Patienten durchgeführt.

#### 7.4.8 Länge des Sonographie-Follow-Ups

Die Länge des Follow-Ups zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag zwischen 90 Tagen und 2372 Tagen bei einer mittleren Dauer von 511 Tagen:

	Minimum	1. Quartile	Mittelwert	3. Quartile	Maximum
Tage	90	203	511	671	2372
Monate	3	6,8	17	22,4	79,1
Jahre	0,2	0,6	1,4	1,8	6,5

Tabelle 31 Sonographie-Follow-Up bei n = 162 Patienten mit Länge in Tagen, Monaten und Jahren bei n = 162 Patienten.

#### 7.4.9 Befund des Sonographie-Follow-Ups

Von den Sonographie-Follow-Up-Untersuchungen fanden n = 74 (45,7% der Follow-up-Untersuchungen) bei benignen Indexsonographiebefunden statt, n = 88 (54,3% der Follow-up-Untersuchungen) bei malignen.

	Befund des Sonographie-Follow-ups						Gesamt
	Befund nicht mehr beschrieben		Veränderung zu maligne		Keine Veränderung		
Befund Arztbrief	n	%	n	%	n	%	n
FFVST	2	20,0	2	20,0	6	60,0	10
FNH	1	33,3	0	0,0	2	66,7	3
Hämangiom	3	12,5	2	8,3	19	79,2	24
Metastase	9	10,3	1	1,1	77	88,5	87
Primarius	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2
Regeneratknoten	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1
Verkalkung	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2
Zyste	2	6,1	4	12,1	27	81,8	33
Gesamt	17	10,5	9	5,6	136	84,0	162

Tabelle 32 Definitive Befunde nach Arztbrief und Befunde des Sonographie-Follow-Ups; Anzahl und prozentualer Anteil der Follow-Up-Befunde an den jeweiligen endgültigen Arztbriefdiagnosen, n = 162 Patienten

Bei n = 136 (84,0%) Follow-up-Untersuchungen veränderte sich der Befund während den Nachuntersuchungen nicht, bei n = 17 (10,5%) Follow-up-Untersuchungen wurde die Leberaumforderung nicht mehr gesehen, davon bei n = 7 benignen Raumforderungen und n = 10 malignen Raumforderungen. Bei den n = 10 malignen Raumforderungen handelte es sich um unter Chemotherapie nicht mehr darstellbare Metastasen. N = 9 in der Indexsonographie als benigne beschriebene Leberaumforderungen wurden im Follow-up als maligne beschrieben.

#### 7.4.10 Gewinnung einer Histologie

Bei n = 240 (53,8%) Patienten wurde eine Biopsie der Leberaumforderung gewonnen und histologisch aufgearbeitet. Von n = 185 benignen Befunden in der Indexsonographie wurden n

= 11 (5,9%) Histologien gewonnen. Von den n = 261 malignen Befunden der Indexsonographie wurden n = 229 (87,7%) Histologien gewonnen, wie folgend als Tabelle aufgeführt:

Befund Indexsonographie	Keine Histologie		Histologiegewinnung		Gesamt n
	n	%	n	%	
benigne	174	94,1	11	5,9	185
maligne	32	12,3	229	87,7	261
Gesamt	206	46,2	240	53,8	446

Tabelle 33 Gewinnung einer Histologie. Anzahl und prozentualer Anteil der Histologiegewinnung an der jeweiligen Dignität des Indexsonographiebefundes, n = 446 Patienten

Die Biopsien waren n = 226 (94,2%) Grobnadelpunktate, n = 1 (0,4%) Feinnadelaspiration und n = 13 (5,4%) OP-Resektate. In der folgenden Grafik ist die Entscheidung zur Histologiegewinnung in Abhängigkeit der Dignität des Indexsonographiebefundes grafisch dargestellt:

### Dignität der Indexsonographie

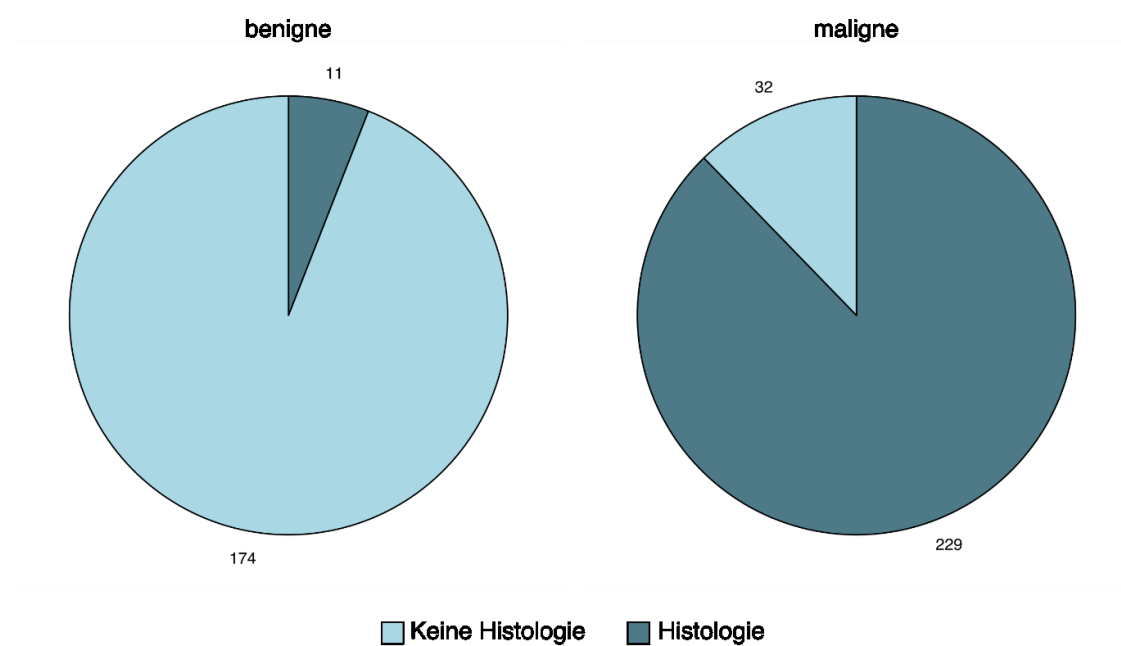


Abbildung 15 Histologische Aufarbeitung der Leberläsionen in Abhängigkeit der Dignität der Indexsonographie, n = 446 Patienten

#### 7.4.11 Befund der Histologie

Die Befunde der Histologie waren n = 223 (92,9%) maligne Befunde, n = 12 Normalbefunde und n = 5 benigne Befunde. Histologiebefunde waren n = 209 (87,1%) Metastasen, n = 14 (5,8%) primäre Lebertumoren, n = 3 (1,2%) Hämangiome, n = 1 (0,4%) Regeneratknoten und n = 1 (0,4%) Adenom sowie n = 12 (5%) Normalbefunde. Die nächste Tabelle fasst die Befunde der Histologie zusammen:

Histologiebefund	Anzahl	Prozent der Histologiebefunde
Metastase	209	87,1
Primarius	14	5,8
Normalbefund	12	5,0
Hämangiom	3	1,2
Regeneratknoten	1	0,4
Adenom	1	0,4
Gesamtergebnis	240	100,0

*Tabelle 34 Befunde der Histologie mit Anzahl und prozentualem Anteil an allen Histologiebefunden, n = 240 Patienten*

#### 7.4.12 Durchführung einer CT

Bei n = 247 (55,4%) Patienten wurde eine Computertomographie durchgeführt, davon n = 90 (36,4%) bei benignen und n = 157 (63,6%) bei malignen Leberläsionen nach Arztbrief.

#### 7.4.13 Befunde der CT

Von den n = 247 CT-Untersuchungen zeigten n = 160 (64,7%) einen malignen, n = 51 (20,6%) einen benignen, n = 12 (4,9%) einen unklaren und n = 24 (9,7%) keinen Befund. Die Befunde der CT sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Befund CT	Anzahl	Prozent der CT-Befunde
Metastase	154	62,3
Zyste	35	14,2
Kein Befund	24	9,7
unklare Dignität	12	4,9
Hämangiom	12	4,9
Primarius	6	2,4
gutartig	2	0,8
Parenchymschaden	1	0,4
FFVST	1	0,4
Gesamtergebnis	247	100,0

*Tabelle 35 Befunde der Computertomographie mit prozentualem Anteil an allen Computertomographie-Befunden; CT = Computertomographie, n = 247 Patienten*

#### 7.4.14 Durchführung einer MRT

Bei n = 67 (15%) Patienten wurde eine Magnetresonanztomographie durchgeführt, davon n = 24 (35,8%) bei benignen und n = 43 (64,2%) bei malignen Leberläsionen nach Arztbrief.

#### 7.4.15 Befunde der MRT

Von den n = 67 MRT-Untersuchungen zeigten n = 42 (62,7%) einen malignen, n = 18 (26,9%) einen benignen, n = 3 (4,5%) einen unklaren und n = 4 (6,0%) keinen Befund, wie in folgender Tabelle aufgeführt:

Befund MRT	Anzahl	Prozent der MRT-Befunde
Metastase	38	56,7
Hämangiom	9	13,4
Zyste	7	10,4
Kein Befund	4	6,0
Primarius	4	6,0
unklare Dignität	3	4,5
FFVST	2	3,0
Gesamtergebnis	67	100,0

*Tabelle 36 Befunde der MRT mit Anteil an allen MRT-Befunden, n = 67 Patienten; MRT = Magnetresonanztomographie*

#### 7.4.16 Durchführung einer PET-CT

Bei n = 65 (14,6%) Patienten wurde eine PET-CT durchgeführt, davon n = 33 (50,8%) bei benignen und n = 32 (49,2%) bei malignen Leberläsionen nach Arztbrief.

#### 7.4.17 Befunde der PET-CT

Von den n = 65 PET-CT-Untersuchungen zeigten n = 30 (46,2%) einen malignen, n = 15 (23,0%) einen benignen, n = 1 (1,5%) einen unklaren und n = 19 (29,2%) keinen Befund, wie in folgender Tabelle aufgeführt:

Befund PET-CT	Anzahl	Prozent der PET-CT-Befunde
Metastase	30	46,2%
Kein Befund	19	29,2%
Zyste	9	13,8%
Hämangiom	6	9,2%
unklare Dignität	1	1,5%
Gesamtergebnis	65	100,0%

*Tabelle 37 Befunde der PET-CT mit Anteil an allen PET-CT-Befunden, n = 65 Patienten; PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie*

#### 7.4.18 Anzahl der verwendeten Bildgebungen pro Patienten

Die Leberaumbefunde von n = 74 (16,6%) Patienten wurden rein sonographisch untersucht, davon n = 33 (44,6%) mit B-Bild-Sonographie und n = 41 (55,4%) mit kontrastmittelverstärkter

Sonographie. N = 66 (14,8%) Leber Raumforderungen wurden sonographisch in Kombination mit sonographischer Stanzbiopsie abgeklärt. Die Anzahl weiterer verwendeter Bildgebungen ist in der folgenden Tabelle aufgeführt, aufgeteilt nach Gewinnung einer Histologie, mit jeweiligem Anteil an der Gesamtpopulation:

Verwendete Bildgebungen	Ohne Histologie		Mit Histologie		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Nur Sonographie	74	16,6	66	14,8	140	31,4
Eine weitere Bildgebung	101	22,6	135	30,3	236	52,9
Zwei weitere Bildgebungen	29	6,5	38	8,5	67	15,0
Drei weitere Bildgebungen	2	0,4	1	0,2	3	0,7
Gesamtergebnis	206	46,2	240	53,8	446	100,0

Tabelle 38 Anzahl der verwendeten Bildgebungen ohne und mit Histologiegewinnung mit prozentualem Anteil an der Gesamtpopulation mit n = 446 Patienten

#### 7.4.19 Zeitliche Abfolge der Bildgebungen

Die zeitliche Verteilung der verschiedenen weiteren Leber bildgebungen um die Indexsonographie an Tag 0 ist in der folgenden Grafik dargestellt:

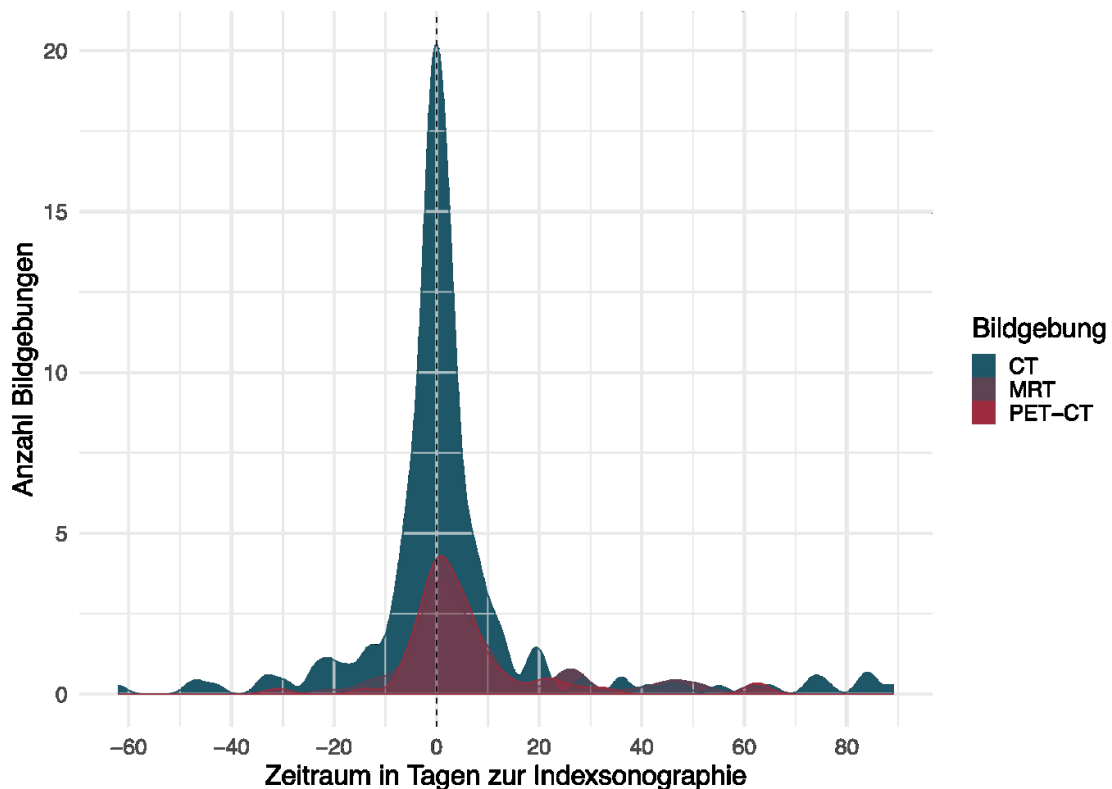


Abbildung 16 Zeitliche Häufigkeit der verschiedenen Bildgebungen bis zu 90 Tage vor und nach der Indexsonographie, 0 Tage entsprechen dem Zeitpunkt der Indexsonographie, n = 446 Patienten; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie

Im Mittel lagen die Bildgebungen zwischen 2,8 Tagen nach der Indexsonographie bei der Computertomographie und 8,5 Tagen nach der Indexsonographie bei der Magnetresonanztomographie, wie in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Bildgebung	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	St.Abw.	Anzahl
CT	-62	0	2,8	89	19,3	247
MRT	-21	3	8,5	63	16,8	67
PET-CT	-31	2	5,4	63	13,9	65

*Tabelle 39 Abstand der Bildgebungen zur Indexsonographie in Tagen, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, St.Abw. = Standardabweichung*

Wie viele weitere Bildgebungen (CT, MRT, PET-CT) vor der Indexsonographie, am selben Tag oder nach der Indexsonographie stattfanden, ist in der nächsten Tabelle bei den Stichproben mit  $n \geq 15$  sowie bei den restlichen Karzinomen aufgeführt:

Bildgebung	maligne Grunderkrankung	Tage zur Indexsonographie			Keine Bildgebung
		< 0	0	>0	
CT	sonstige	25,3	3,2	29,5	42,1
	Lungenkarzinom	23,3	3,3	34,4	38,9
	Kolorektales Karzinom	33,3	6,7	21,1	38,9
	Pankreaskarzinom	33,3	7,8	17,6	41,2
	NET	29,4	2,9	11,8	55,9
	Mammakarzinom	3,7	0,0	11,1	85,2
	Ösophaguskarzinom	32,0	4,0	32,0	32,0
	CUP-Syndrom	26,3	5,3	5,3	63,2
	Magenkarzinom	20,0	13,3	26,7	40,0
MRT	sonstige	8,4	2,1	4,2	85,3
	Lungenkarzinom	2,2	1,1	3,3	93,3
	Kolorektales Karzinom	15,6	0,0	2,2	82,2
	Pankreaskarzinom	13,7	0,0	5,9	80,4
	NET	8,8	5,9	5,9	79,4
	Mammakarzinom	3,7	3,7	3,7	88,9
	Ösophaguskarzinom	16,0	4,0	0,0	80,0
	CUP-Syndrom	10,5	0,0	10,5	78,9
	Magenkarzinom	13,3	0,0	0,0	86,7
PET-CT	sonstige	5,3	0,0	2,1	92,6
	Lungenkarzinom	25,6	4,4	10,0	60,0
	Kolorektales Karzinom	2,2	0,0	0,0	97,8
	Pankreaskarzinom	0,0	0,0	0,0	100,0
	NET	32,4	8,8	17,6	41,2
	Mammakarzinom	0,0	0,0	0,0	100,0
	Ösophaguskarzinom	0,0	0,0	0,0	100,0
	CUP-Syndrom	0,0	0,0	0,0	100,0
	Magenkarzinom	0,0	0,0	0,0	100,0

Tabelle 40 Zeitliches Verhältnis der anderen Bildgebungen zur Indexsonographie bei den Karzinomen mit  $n \geq 15$  und den restlichen Karzinomen mit prozentuaalem Anteil; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit CT, NET = neuroendokriner Tumor, CUP = Cancer of unknown Primary Syndrome



#### 7.4.20 Diagnostische Abklärung nach Befund

Die Verwendung der Diagnoseverfahren unterschied sich je nach Leberbefund. In der folgenden Tabelle sind die prozentualen Anteile von B-Bild-Ultraschall, CEUS, Histologie sowie anderen Bildgebungen (CT, MRT, PET-CT) an der Gesamtzahl des jeweiligen Leberbefundes nach Arztbrief aufgeführt:

Leberraumforderung	Anzahl	B-Bild-US	CEUS	Histologie	Weitere Bildgebung
Metastase	250	61,6	38,4	86,0	70,8
Zyste	94	54,3	45,7	3,2	66,0
Hämangiom	55	14,5	85,5	7,3	69,1
FFVST	21	4,8	95,2	0,0	66,7
Primarius	14	28,6	71,4	100,0	71,4
FNH	4	0,0	100,0	25,0	50,0
gutartig	3	0,0	100,0	33,3	0,0
Regeneratknoten	2	0,0	100,0	50,0	50,0
Verkalkung	2	100,0	0,0	0,0	50,0
Adenom	1	0,0	100,0	100,0	100,0
Gesamt	446	49,3	50,7	53,8	68,6

*Tabelle 41 Befunde der Leberraumforderungen bei n = 446 Patienten nach Arztbrief mit prozentualer Durchführung von B-Bild-Ultraschall, CEUS, Histologie und weiteren Bildgebungen bei dem jeweiligen Befund; B-Bild-US = B-Bild-Ultraschall, CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall*

In der folgenden Tabelle sind die prozentualen Anteile von CT, MRT und PET-CT an der Gesamtzahl der jeweiligen Leberraumforderung nach Arztbrief aufgeführt. Ob dabei durch die Durchführung der Bildgebungen noch weitere Erkenntnisse gezogen wurden, ist dabei nicht berücksichtigt:

Leberraumforderung	Anzahl	CT	MRT	PET-CT
Metastase	250	59,6	14,8	12,8
Zyste	94	54,3	8,5	17,0
Hämangiom	55	43,6	20,0	27,3
FFVST	21	57,1	14,3	9,5
Primarius	14	57,1	42,9	0,0
FNH	4	25,0	25,0	0,0
gutartig	3	0,0	0,0	0,0
Regeneratknoten	2	50,0	0,0	0,0
Verkalkung	2	0,0	50,0	0,0
Adenom	1	100,0	0,0	0,0
Gesamt	446	55,4	15,0	14,6

*Tabelle 42 Befunde der Leberraumforderungen bei n = 446 nach Arztbrief mit prozentualer Durchführung von CT, MRT und PET-CT; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie*

In der folgenden Grafik sind die prozentualen Anteile der einzelnen diagnostischen Abklärungen grafisch bei den 5 häufigsten Leberraumforderungen nach Arztbrief sowie wie allen weiteren Leberraumforderungen zusammengefasst dargestellt:

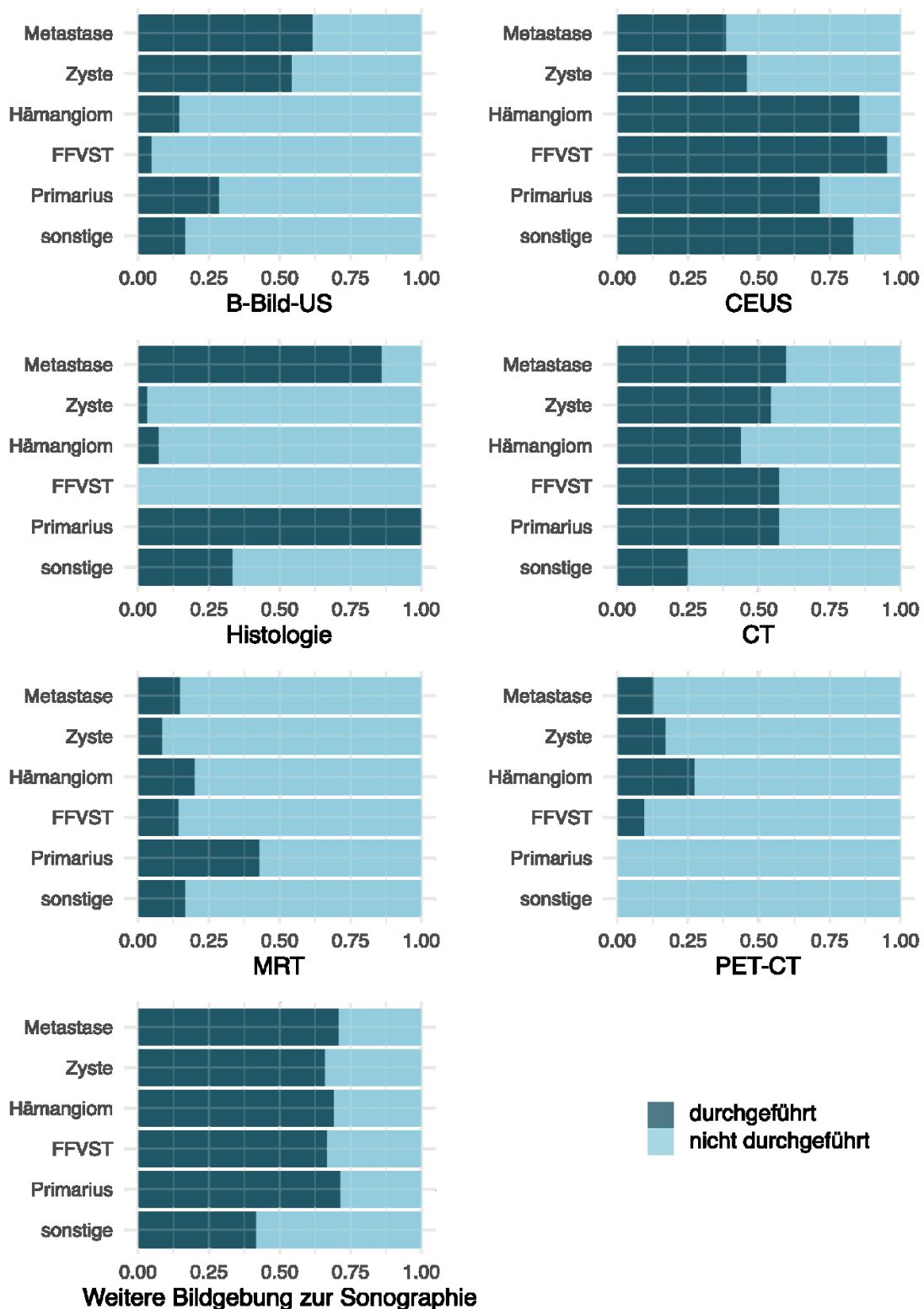


Abbildung 17 Befunde der Leberräumforderungen nach Arztbrief mit prozentualen Anteil der Bildgebungen an der Gesamtzahl der Befunde bei n = 446 Patienten; B-Bild-US = B-Bild-Sonographie, CEUS = Kontrastverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie

#### 7.4.21 Diagnostische Abklärung nach Erkrankung

Um ein Abweichen von den Leitlinien im Staging darzustellen, zeigt die folgende Tabelle die Verwendung von Verfahren zu Abklärung der Leberbefunde bei den 8 häufigsten malignen Grunderkrankungen sowie den restlichen Erkrankungen zusammengefasst:

maligne Grunderkrankung	Anzahl	B-Bild-US	CEUS	CT	MRT	PET-CT
sonstige	95	42,1	57,9	57,9	14,7	7,4
Lungenkarzinom	90	58,9	41,1	61,1	6,7	40,0
Kolorektales Karzinom	90	42,2	57,8	61,1	17,8	2,2
Pankreaskarzinom	51	47,1	52,9	58,8	19,6	0,0
NET	34	61,8	38,2	44,1	20,6	58,8
Mammakarzinom	27	51,9	48,1	14,8	11,1	0,0
Ösophaguskarzinom	25	60,0	40,0	68,0	20,0	0,0
CUP-Syndrom	19	47,4	52,6	36,8	21,1	0,0
Magenkarzinom	15	40,0	60,0	60,0	13,3	0,0
Gesamt	446	49,3	50,7	55,4	15,0	14,6

*Tabelle 43 Prozentuale Verwendung der bildgebenden Verfahren bei den malignen Grunderkrankungen mit  $n \geq 15$  sowie den restlichen Erkrankungen zusammengefasst,  $n = 446$  Patienten; B-Bild-US = B-Bild-Sonographie, CEUS = Kontrastverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome*

Im Folgenden wird die Verwendung der Verfahren CT, MRT und PET-CT in der Stichprobe mit Lebermetastasen betrachtet:

maligne Grunderkrankung	Anzahl	B-Bild-US	CEUS	CT	MRT	PET-CT
sonstige	33	54,5	45,5	63,6	12,1	12,1
Lungenkarzinom	49	75,5	24,5	57,1	12,2	22,4
Kolorektales Karzinom	62	50,0	50,0	69,4	19,4	3,2
Pankreaskarzinom	36	52,8	47,2	63,9	16,7	0,0
NET	25	76,0	24,0	60,0	12,0	60,0
Mammakarzinom	12	75,0	25,0	16,7	16,7	0,0
Ösophaguskarzinom	15	66,7	33,3	60,0	13,3	0,0
CUP-Syndrom	13	53,8	46,2	38,5	15,4	0,0
Magenkarzinom	5	80,0	20,0	60,0	0,0	0,0
Gesamt	250	61,6	38,4	59,6	14,8	12,8

*Tabelle 44 Prozentuale Verwendung der bildgebenden Verfahren bei den malignen Grunderkrankungen mit  $n \geq 15$  sowie den restlichen Erkrankungen zusammengefasst in der Stichprobe mit Lebermetastasen*

= 250; B-Bild-US = B-Bild-Sonographie, CEUS = Kontrastverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome

#### 7.4.22 Überblick über die Verwendeten Verfahren zur Abklärung der Leberraumforderung

Die folgende Tabelle zeigt die Übersicht der verwendeten Verfahren in der Abklärung der Leberraumforderung mit dem Anteil an der Gesamtpopulation:

	Anzahl	CEUS	Histologie	CT	MRT	PET-CT
sonstige	95	57,9	44,2	57,9	14,7	7,4
Kolorektales Karzinom	90	57,8	64,4	61,1	17,8	2,2
Lungenkarzinom	90	41,1	46,7	61,1	6,7	40,0
Pankreaskarzinom	51	52,9	66,7	58,8	19,6	0,0
NET	34	38,2	61,8	44,1	20,6	58,8
Mammakarzinom	27	48,1	40,7	14,8	11,1	0,0
Ösophaguskarzinom	25	40,0	68,0	68,0	20,0	0,0
CUP-Syndrom	19	52,6	47,4	36,8	21,1	0,0
Magenkarzinom	15	60,0	40,0	60,0	13,3	0,0
Gesamt	446	50,7	53,8	55,4	15,0	14,6

*Tabelle 45 Prozentualer Einsatz aller Diagnostiken zur Abklärung der Leberraumforderungen bei den malignen Grunderkrankungen mit  $n \geq 15$ ,  $n = 446$  Patienten; CEUS = Kontrastverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, NET = Neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome*

Die folgende Grafik visualisiert die Aufteilung aller verwendeten Verfahren in der Abklärung der Leberraumforderungen nach Dignität:

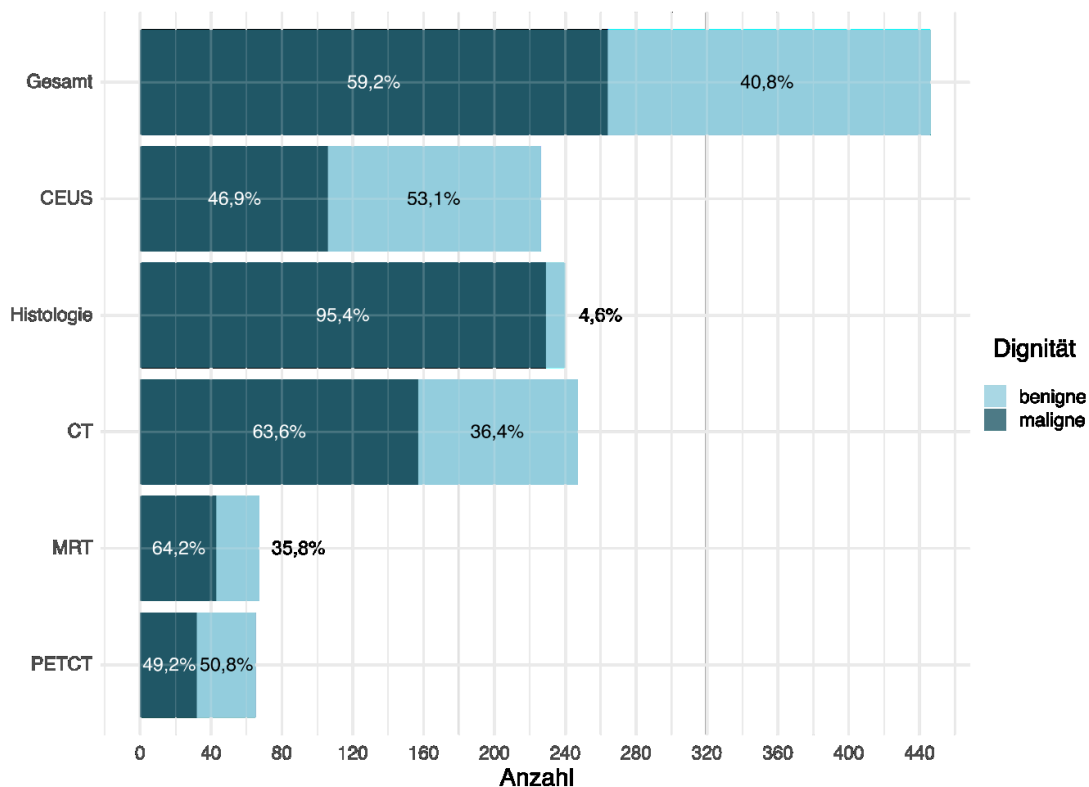


Abbildung 18 Einsatz aller verwendeten Verfahren zur Abklärung der Leberläsionen, aufgeteilt nach Dignität laut Arztbrief, n = 446 Patienten; Gesamt = Gesamtpopulation, CEUS = Kontrastverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie

## 7.5 Sicherheit der diagnostischen Verfahren über alle Befunde

Im Folgenden wird die Sicherheit der bildgebenden Verfahren Sonographie mit CEUS, CT, MRT und PET-CT in der Abklärung von Leber Raumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung errechnet. Dabei wird als Referenz die Diagnose der Leber Raumforderung aus dem endgültigen Arztbrief verwendet. Des Weiteren werden die Befunde der Histologie mit den endgültigen Diagnosen im Arztbrief verglichen.

### 7.5.1 Sicherheit der B-Bild-Sonographie

Da immer dann eine kontrastmittelunterstützte Sonographie angefertigt wurde, wenn in der B-Bild-Sonographie keine sichere Diagnose möglich war bzw. aus anderen Diagnostiken schon sichere Diagnosen vorlagen, lässt sich die Sicherheit der B-Bild-Sonographie in der Abklärung synchroner Leber Raumforderungen in der vorliegenden Studie nicht bestimmen. Der Untersucher der B-Bild-Sonographie hatte immer die Möglichkeit, bei Unsicherheiten eine CEUS anzufertigen. Insgesamt wurden n = 220 (49,3%) der Sonographien als alleinige B-Bild-Sonographie ohne CEUS durchgeführt. Davon wurden n = 139 (31,2%) zusätzlich mit ultraschallgesteuerter Histologie gesichert. Die folgende Kontingenztabelle zeigt die Befunde der reinen B-Bild-Sonographie verglichen mit der endgültigen Diagnose aus dem Arztbrief bei allen Befunden, bei denen nicht nur die B-Bild-Sonographie zum endgültigen Befund beigetragen hat:

Bildgebung	Dignität Bildgebung		Dignität Arztbrief		
			benigne	maligne	gesamt
B-Bild-Sonographie	benigne	n	37	3	40
		%	92,5	7,5	100,0
	maligne	n	0	147	147
		%	0,0	100,0	100,0

Tabelle 46 Kontingenztabelle der reinen B-Bild-Sonographie mit der endgültigen Arztbriefdiagnose als Referenz bei allen Befunden, bei denen nicht nur die B-Bild-Sonographie zur endgültigen Arztbriefdiagnose beigetragen hat

### 7.5.2 Sicherheit der CEUS und der gesamten Sonographie mit Arztbrief als Referenz

Für die Evaluation der CEUS und der gesamten Sonographie wurden all diejenigen Befunde ausgeschlossen, in denen nur die CEUS bzw. die gesamte Sonographie zur endgültigen Diagnose im Arztbrief beigetragen hatte, d.h. kein Referenzverfahren in CT, MRT, PET-CT oder Histologie stattgefunden hatte. In der CEUS waren dies n = 41 (9,2%), in der gesamten Sonographie waren es n = 74 (16,6%).

Im Folgenden sind die Kontingenztabelle für die CEUS sowie die gesamte Sonographie (B-Bild oder B-Bild mit CEUS) mit der Diagnose aus dem Arztbrief als Referenz aufgeführt:

Bildgebung	Dignität Bildgebung		Dignität Arztbrief		
			benigne	maligne	gesamt
CEUS	benigne	n	82	2	84
		%	97,6	2,4	100,0
	maligne	n	2	99	101
		%	2,0	98,0	100,0
Gesamte Sonographie	benigne	n	119	5	124
		%	96,0	4,0	100,0
	maligne	n	2	246	248
		%	0,8	99,2	100,0

Tabelle 47 Kontingenztabelle der CEUS und der gesamten Sonographie mit der endgültigen Arztbriefdiagnose als Referenz, n = 446 Patienten; CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall

Aus den Kontingenztabelle errechnen sich für die CEUS und die gesamte Sonographie folgende statistische Maßzahlen in der Erkennung von Malignität:

Bildgebung	Sensitivität	Spezifität	ACC	PPV	NPV
CEUS	98,0	97,6	97,8	98,0	97,6
	(93,0-99,8)	(91,7-99,7)	(94,6-99,4)	(93,0-99,8)	(91,7-99,7)
Gesamte Sonographie	98,0	98,3	98,1	99,2	96,0
	(95,4-99,4)	(94,2-99,8)	(96,2-99,2)	(97,1-99,9)	(90,8-98,7)

*Tabelle 48 Statistische Maßzahlen für die CEUS und die gesamte Sonographie in der Erkennung von Malignität aus den Kontingenztabelle; CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, ACC = diagnostische Genauigkeit, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert*

### 7.5.3 CT, MRT, PET-CT vs. Arztbrief als Referenz

Im Folgenden sind die Kontingenztabelle für CT, MRT und PET-CT mit der Diagnose aus dem Arztbrief als Referenz aufgeführt:



Bildgebung	Dignität Bildgebung		Dignität Arztbrief		Gesamt	
			benigne	maligne		
CT	benigne	n	49	2	51	
		%	96,1	3,9	100,0	
	maligne	n	10	150	160	
		%	6,2	93,8	100,0	
	Kein Befund	n	20	4	24	
		%	83,3	16,7	100,0	
	unklare Dignität	n	11	1	12	
		%	91,7	8,3	100,0	
	MRT	benigne	n	18	0	18
			%	100,0	0,0	100,0
maligne		n	2	40	42	
		%	4,8	95,2	100,0	
Kein Befund		n	3	1	4	
		%	75,0	25,0	100,0	
unklare Dignität		n	1	2	3	
		%	33,3	66,7	100,0	
PET-CT		benigne	n	15	0	15
			%	100,0	0,0	100,0
	maligne	n	0	30	30	
		%	0,0	100,0	100,0	
	Kein Befund	n	18	1	19	
		%	94,7	5,3	100,0	
	unklare Dignität	n	0	1	1	
		%	0,0	100,0	100,0	

Tabelle 49 Statistische Maßzahlen für CT, MRT und PET-CT in der Erkennung von Malignität aus den Kontingenztabelle; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie

Aus den Kontingenztabelle ergeben sich nach Ausschluss der Befunde unklarer Dignität und der nicht beschriebenen Befunde für die Verfahren mit Arztbriefdiagnose als Referenz folgende statistische Maßzahlen in der Erkennung von Malignität:

Bildgebung	Sensitivität	Spezifität	ACC	PPV	NPV
CT	98,7 (95,3-99,8)	83,1 (71,0-91,6)	94,3 (90,3-97,0)	93,8 (88,8-97,0)	96,1 (86,5-99,5)
MRT	100,0 (91,2-100,0)	90,0 (68,3-98,8)	96,7 (88,5-99,6)	95,2 (83,8-99,4)	100,0 (81,5-100,0)
PET-CT	100,0 (88,4-100,0)	100,0 (78,2-100,0)	100,0 (92,1-100,0)	100,0 (88,4-100,0)	100,0 (78,2-100,0)

Tabelle 50 Statistische Maßzahlen aus den Kontingenztabelle für CT, MRT und PET-CT in der Erkennung von Malignität; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, ACC = diagnostische Genauigkeit, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert

#### 7.5.4 Zusammenfassung der diagnostischen Sicherheit aller bildgebenden Verfahren

In der folgenden Tabelle ist die diagnostische Sicherheit aller Verfahren übersichtlich zusammengefasst:

Bildgebung	Sensitivität	Spezifität	ACC	PPV	NPV
CEUS	98,0 (93,0-99,8)	97,6 (91,7-99,7)	97,8 (94,6-99,4)	98,0 (93,0-99,8)	97,6 (91,7-99,7)
Gesamte Sonographie	98,0 (95,4-99,4)	98,3 (94,2-99,8)	98,1 (96,2-99,2)	99,2 (97,1-99,9)	96,0 (90,8-98,7)
CT	98,7 (95,3-99,8)	83,1 (71,0-91,6)	94,3 (90,3-97,0)	93,8 (88,8-97,0)	96,1 (86,5-99,5)
MRT	100,0 (91,2-100,0)	90,0 (68,3-98,8)	96,7 (88,5-99,6)	95,2 (83,8-99,4)	100,0 (81,5-100,0)
PET-CT	100,0 (88,4-100,0)	100,0 (78,2-100,0)	100,0 (92,1-100,0)	100,0 (88,4-100,0)	100,0 (78,2-100,0)

Tabelle 51 Übersicht über die diagnostische Sicherheit aller bildgebenden Verfahren der Studie; CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, ACC = diagnostische Genauigkeit, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert

#### 7.5.5 Normalbefunde in der Histologie

In der Histologie ergaben sich n = 12 (5% der Histologien) Normalbefunde. Davon hatten n = 6 (2,5% der Histologien) in der Bildgebung einen malignen Befund gezeigt (Metastasen) und n = 6 (2,5% der Histologien) einen benignen Befund (ein Hämangiom, ein benigner Befund, eine FNH, drei Zysten).

## 7.6 Stichprobenuntersuchungen zum Zusammenhang zwischen Dignität der Leberräumforderung, Epidemiologie und Klinik

Zur Bestimmung des statistischen Zusammenhangs zwischen einzelnen unabhängigen Variablen aus Epidemiologie und Klinik und der Dignität der Leberräumforderungen wurden im Folgenden der exakte Test nach Fisher bei dichotomen Variablen sowie der Kendall'sche Rangkorrelationskoeffizient bei diskreten Variablen verwendet. Des Weiteren wurde eine multiple logistische Regression mit allen unabhängigen Variablen durchgeführt. Es wurden folgende unabhängige Variablen untersucht:

Epidemiologie		
Geschlecht	männlich / weiblich	56,7 / 43,3%
Alter	in Jahren	20-92 Jahre
Klinische Daten		
aktives Zweitkarzinom	ja / nein	9,2 / 90,8%
Z.n. Zweitkarzinom	ja / nein	4,7 / 95,3%
Hepatitis	ja / nein	1,3 / 98,7%
Steatosis hepatis	ja / nein	23,1 / 76,9%
Leberzirrhose	ja / nein	1,8 / 98,2%
Erhöhte Tumormarker	ja / nein	71,7 / 28,3%
Metastasen in folgenden Regionen		
Lymphknoten	ja / nein	48,4 / 51,6%
Lunge	ja / nein	16,8 / 83,2%
Knochen	ja / nein	12,3 / 87,7%
Peritoneum	ja / nein	8,1 / 91,9%
Gehirn	ja / nein	4,5 / 95,5%
Nebenniere	ja / nein	3,1 / 96,9%
Pleura	ja / nein	2,2 / 97,8%
Milz	ja / nein	0,7 / 99,3%
Niere	ja / nein	0,9 / 99,1%
Ovar	ja / nein	0,9 / 99,1%
Mediastinum	ja / nein	0,9 / 99,1%
Pankreas	ja / nein	0,7 / 99,3%
Retroperitoneum	ja / nein	0,4 / 99,6%
Haut	ja / nein	0,7 / 99,3%
Hypophyse	ja / nein	0,2 / 99,8%
Mesenterium	ja / nein	0,2 / 99,8%
Darm	ja / nein	0,2 / 99,8%
Nebenschilddrüse	ja / nein	0,2 / 99,8%

*Tabelle 52 Unabhängige Variablen, welche in allen Stichprobenvergleichen verwendet wurden, prozentuale Anteile bei n = 446 Patienten*

## 7.6.1 Stichprobe ohne lebereigene Tumore

### 7.6.1.1 Einfacher Zusammenhang

In der Stichprobe ohne lebereigene Tumore ( $n = 425$ ) zeigte sich im exakten Test nach Fisher ein signifikanter Zusammenhang zwischen Malignität der Leber Raumforderung und Knochenmetastasen, erhöhten Tumormarkern, Lungenmetastasen und männlichem Geschlecht. Im Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall (Kendalls  $\tau$ ) zeigte sich ein schwach positiver Zusammenhang zwischen Malignität der Leber Raumforderung und dem Alter.

Klinik	Odds	Kendalls $\tau$	p-Wert	Test
Knochenmetastasen	6,86		3,99e-07	Fishers Exakt
Erhöhte Tumormarker	4,4		1,54e-08	Fishers Exakt
Lungenmetastasen	3,88		8,91e-06	Fishers Exakt
Männliches Geschlecht	1,52		3,79e-02	Fishers Exakt
Alter		0,12	2,72e-03	Kendalls $\tau$

Tabelle 53 Einfache signifikante Zusammenhänge zwischen Malignität der Leber Raumforderung und Klinik bzw. Epidemiologie in der Stichprobe ohne lebereigene Tumoren ( $n = 425$ ); Fishers Exakt = exakter Test nach Fisher, Kendalls  $\tau$  = Kendall'scher Rangkorrelationskoeffizient

### 7.6.1.2 Multiple logistische Regression

In der Stichprobe ohne lebereigene Tumore zeigte sich in der multiplen logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen Malignität der Leber Raumforderung und Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und dem Alter der Patienten. In der folgenden Tabelle sind die Regressionskoeffizienten, die Odds sowie die jeweiligen p-Werte des multiplen logistischen Regressionsmodells aufgeführt:

Klinik	Regressionskoeffizienten	Odds	Standardfehler	z-Wert	p-Wert
(Intercept)	-1,677	0,187	0,587	-2,855	4,31e-03
Knochenmetastasen	1,984	7,272	0,454	4,371	1,24e-05
Lungenmetastasen	1,411	4,100	0,333	4,242	2,22e-05
Alter	0,025	1,025	0,009	2,828	4,68e-03

Tabelle 54 Multiples logistisches Regressionsmodell zur Malignität der Leber Raumforderung in der Stichprobe ohne lebereigene Tumoren ( $n = 425$ ) mit Regressionskoeffizienten, Odds, Standardfehler, z-Wert und p-Wert aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen

In der folgenden Graphik sind die Ergebnisse des logistischen Modells als Effektplots der einzelnen Variablen auf den Anteil maligner Leber Raumforderungen sowie Dot-Whisker-Plot der Regressionskoeffizienten aller signifikanten Variablen dargestellt:

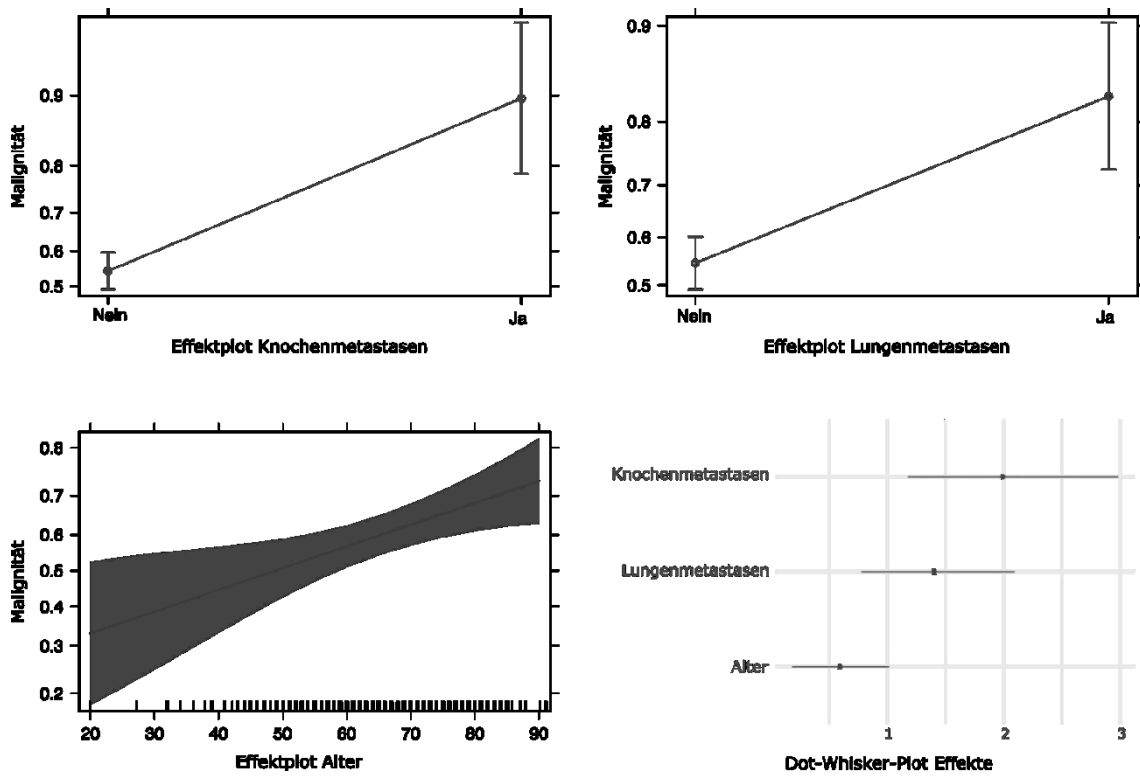


Abbildung 19 Effektplots und Dot-Whisker-Plot aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen in der Gesamtpopulation, Zusammenhang mit der Malignität der Leberraumforderung; Malignität = Anteil maligner Leberraumforderungen

Die ROC-Kurve (ROC englisch für receiver operating characteristic, deutsch Operationscharakteristik eines Beobachters) oder Grenzwertoptimierungskurve des Modells ist in der folgenden Grafik dargestellt:

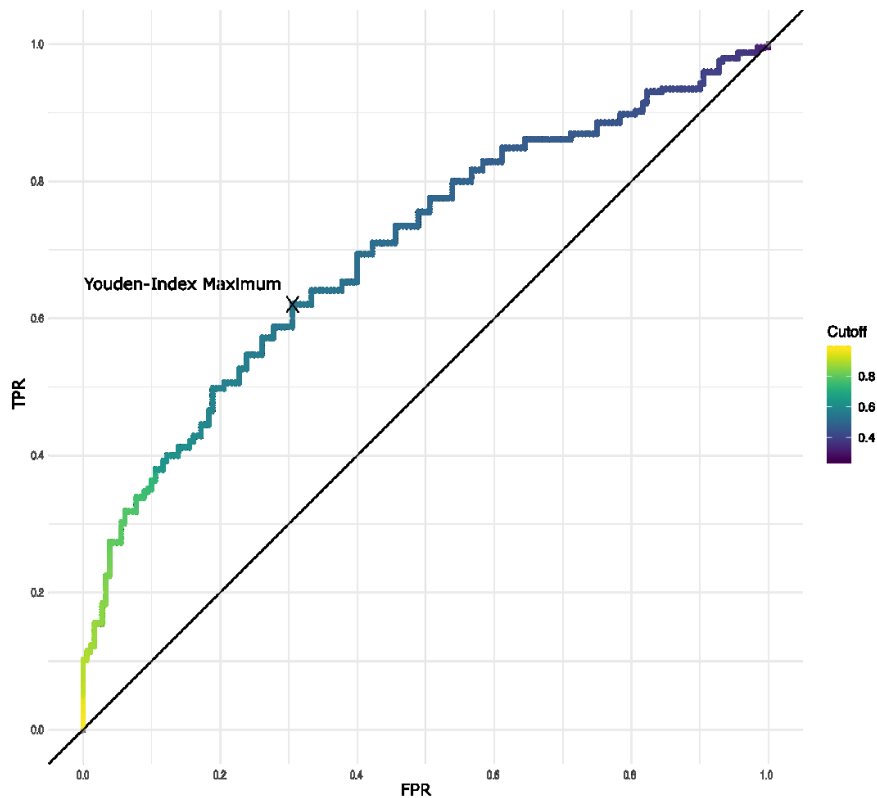


Abbildung 20 ROC- oder Grenzwertoptimierungskurve des logistischen Modells des Zusammenhanges der Malignität der Leberraumforderung mit Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und Alter; TPR = Richtig-Positiv-Rate = Sensitivität, FPR = Falsch-Positiv-Rate = 1 – Spezifität, Cutoff = Cutoff des Modells

Das Model hat eine area under the curve (AUC) von 0,7.

In der Stichprobe der nicht lebereigenen Tumoren mit Tumormarkerbestimmung (n = 317) zeigte sich in der multiplen logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen Malignität der Leberraumforderung und Lungenmetastasen, erhöhten Tumormarkern und Knochenmetastasen. In der folgenden Tabelle sind die Regressionskoeffizienten, die Odds sowie die jeweiligen p-Werte des multiplen logistischen Regressionsmodells aufgeführt:

Klinik	Regressionskoeffizienten	Odds	Standardfehler	z-Wert	p-Wert
(Intercept)	-1,1	0,3	0,3	-4,4	1,07e-05
Lungenmetastasen	1,6	4,9	0,4	3,8	1,23e-04
Erhöhte Tumormarker	1,5	4,6	0,3	5,4	5,94e-08
Knochenmetastasen	1,5	4,6	0,5	3,1	1,89e-03

Tabelle 55 Multiples logistisches Regressionsmodell zur Malignität der Leberraumforderung mit Regressionskoeffizienten, Odds, Standardfehler, z-Wert und p-Wert aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen

In der folgenden Graphik sind die Ergebnisse des logistischen Modells als Effektplots der einzelnen Variablen auf den Anteil maligner Leber Raumforderungen in der Stichprobe mit Tumormarkerbestimmung sowie Dot-Whisker-Plot der Regressionskoeffizienten aller signifikanten Variablen dargestellt:

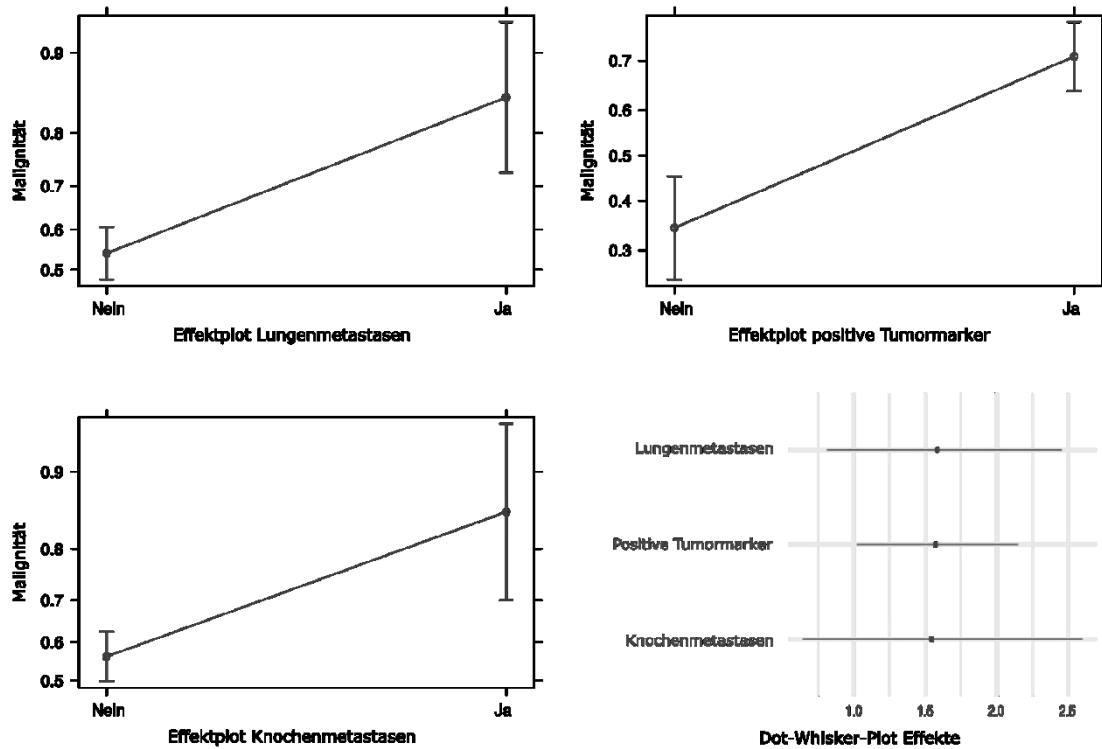


Abbildung 21 Effektplots und Dot-Whisker-Plot aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen in der Stichprobe mit Tumormarkerbestimmung, Zusammenhang mit der Malignanz der Leber Raumforderung; Malignanz = Anteil maligner Leber Raumforderungen

Die ROC-Kurve oder Grenzwertoptimierungskurve des Modells ist in der folgenden Grafik dargestellt:



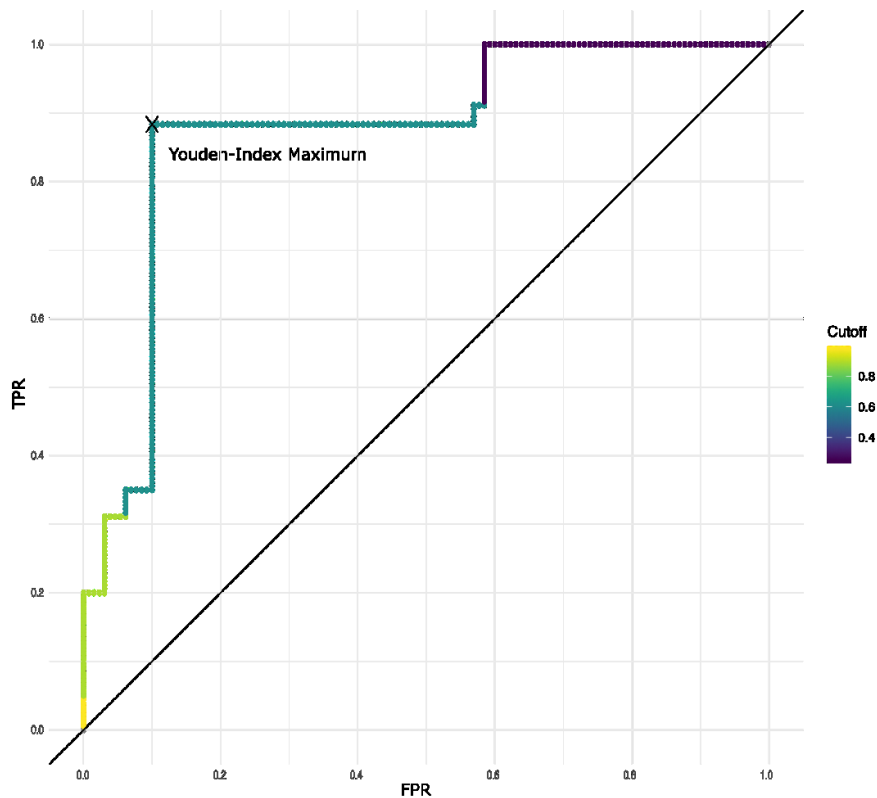


Abbildung 22 ROC- oder Grenzwertoptimierungskurve des logistischen Modells des Zusammenhanges der Malignität der Leberraumforderung mit Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und Alter; TPR = Richtig-Positiv-Rate = Sensitivität, FPR = Falsch-Positiv-Rate = 1 – Spezifität, Cutoff = Cutoff des Modells

Das Model hat eine area under the curve von 0,75.

## 7.6.2 Kolorektales Karzinom

### 7.6.2.1 Einfacher Zusammenhang

In der Stichprobe mit Kolorektalem Karzinom (n = 90) zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen Malignität der Leberraumforderung und dem Vorliegen von Lungenmetastasen sowie erhöhten Tumormarkern im Exakten Test nach Fisher:

Klinik	Odds	p-Wert	Test
Lungenmetastasen	10,02	9,30e-03	Fishers Exakt
Erhöhte Tumormarker	7,83	3,86e-04	Fishers Exakt

Tabelle 56 Einfache signifikante Zusammenhänge zwischen Malignität der Leberraumforderung und Klinik bzw. Epidemiologie beim Kolorektalen Karzinom; Fishers Exakt = exakter Test nach Fisher

### 7.6.2.2 Multiple logistische Regression

In der Stichprobe der Patienten mit kolorektalem Karzinom (n = 90) zeigte sich in der multiplen logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen Malignität der Leberraumforderung und Lungenmetastasen. Das Model hat eine area under the curve von 0,69.

Klinik	Regressionskoeffizienten	Odds	Standardfehler	z-Wert	p-Wert
(Intercept)	0,5	1,7	0,2	2,1	3,59e-02
Lungenmetastasen	2,3	10,2	1,1	2,2	2,81e-02

*Tabelle 57 Multiples logistisches Regressionsmodell zur Malignität der Leber Raumforderung mit Regressionskoeffizienten, Odds, Standardfehler, z-Wert und p-Wert aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen*

In der Stichprobe mit kolorektalem Karzinom und Tumormarkerbestimmung (n = 75) zeigte sich in der multiplen logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen Malignität der Leber Raumforderung und einer Erhöhung der Tumormarker.

Klinik	Regressionskoeffizienten	Odds	Standardfehler	z-Wert	p-Wert
Erhöhte Tumormarker	2,1	8,1	0,6	3,6	2,97e-04

*Tabelle 58 Multiples logistisches Regressionsmodell zur Malignität der Leber Raumforderung mit Regressionskoeffizienten, Odds, Standardfehler, z-Wert und p-Wert aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen*

### 7.6.3 Lungenkarzinom

#### 7.6.3.1 Einfacher Zusammenhang

In der Stichprobe mit Lungenkarzinom (n = 90) zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Malignität der Leber Raumforderung und Knochenmetastasen im exakten Test nach Fisher sowie ein leichter Zusammenhang zwischen dem Alter und Malignität der Leber Raumforderungen im Kendalls Rangkorrelationskoeffizient:

Klinik	Odds	Kendalls $\tau$	p-Wert	Test
Knochenmetastasen	10,91		4,29e-05	Fishers Exakt
Alter		0,18	3,90e-02	Kendalls $\tau$

*Tabelle 59 Einfache signifikante Zusammenhänge zwischen Malignität der Leber Raumforderung und Klinik bzw. Epidemiologie beim Lungenkarzinom; Fishers Exakt = exakter Test nach Fisher, Kendalls  $\tau$  = Kendall'scher Rangkorrelationskoeffizient*

#### 7.6.3.2 Multiple logistische Regression

In der Stichprobe mit Lungenkarzinom (n = 90) zeigte sich in der multiplen logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen Malignität der Leber Raumforderung und Knochenmetastasen sowie dem Alter der Patienten. In der folgenden Tabelle sind die Regressionskoeffizienten, die Odds sowie die jeweiligen p-Werte des multiplen logistischen Regressionsmodells aufgeführt:

Klinik	Regressionskoeffizienten	Odds	Standardfehler	z-Wert	p-Wert
(Intercept)	-4,16	0,02	1,72	-2,42	1,54e-02
Knochenmetastasen	2,72	15,16	0,71	3,81	1,38e-04
Alter	0,06	1,06	0,03	2,24	2,53e-02

Tabelle 60 Multiples logistisches Regressionsmodell zur Malignität der Leber Raumforderung mit Regressionskoeffizienten, Odds, Standardfehler, z-Wert und p-Wert aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen

In der folgenden Graphik sind die Ergebnisse des logistischen Modells als Effektplots der einzelnen Variablen auf den Anteil maligner Leber Raumforderungen in der Stichprobe mit Lungenkarzinom sowie Dot-Whisker-Plot der Regressionskoeffizienten aller signifikanten Variablen dargestellt:

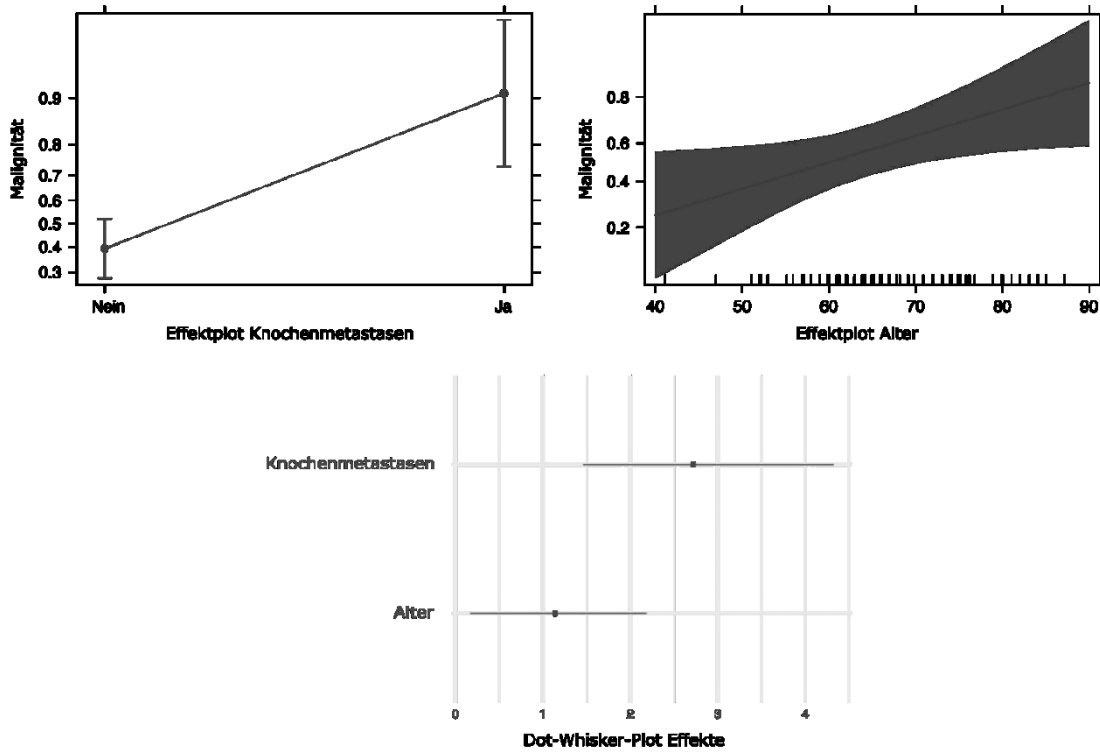


Abbildung 23 Effektplots und Dot-Whisker-Plot aller signifikanten epidemiologischen und klinischen Variablen in der Stichprobe mit Lungenkarzinom, Zusammenhang mit der Malignität der Leber Raumforderung; Malignität = Anteil maligner Leber Raumforderungen

Die ROC-Kurve oder Grenzwertoptimierungskurve des Modells ist in der folgenden Grafik dargestellt:

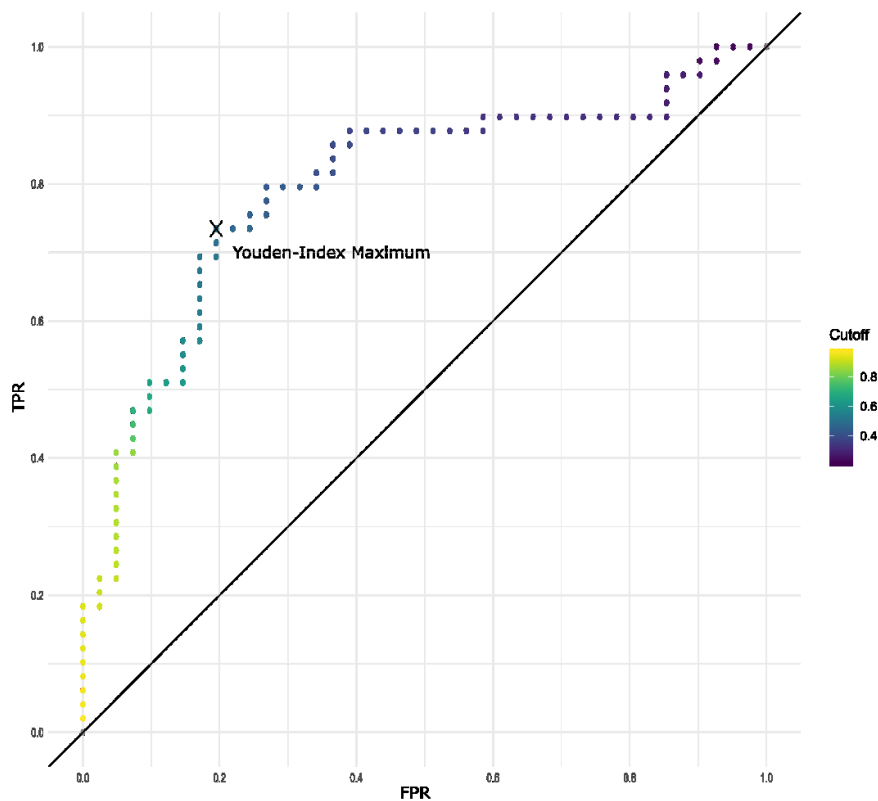


Abbildung 24 ROC- oder Grenzwertoptimierungskurve des logistischen Modells des Zusammenhanges der Malignität der Leberraumforderung mit Knochenmetastasen, Lungenmetastasen und Alter; TPR = Richtig-Positiv-Rate = Sensitivität, FPR = Falsch-Positiv-Rate =  $1 - \text{Spezifität}$ , Cutoff = Cutoff des Modells

Das Model hat eine area under the curve von 0,8.

#### 7.6.4 Überblick über den Zusammenhang zwischen Klinik und Dignität der Leberraumforderung

In der folgenden Tabelle sind die statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Dignität der Leberraumforderung, Epidemiologie und Klinik aller multipler logistischer Modelle zusammengefasst:

Stichprobe	Variable	RKAUC	OR	p-Wert	AUC
GOL	(Intercept)	-1,677	0,187	4,31e-03	0,7
	Knochenmetastasen	1,984	7,272	1,24e-05	
	Lungenmetastasen	1,411	4,100	2,22e-05	
	Alter	0,025	1,025	4,68e-03	
GOL+TM	(Intercept)	-1,1	0,3	1,07e-05	0,75
	Lungenmetastasen	1,6	4,9	1,23e-04	
	Erhöhte Tumormarker	1,5	4,6	5,94e-08	
	Knochenmetastasen	1,5	4,6	1,89e-03	
CRC	(Intercept)	0,5	1,7	3,59e-02	0,69
	Lungenmetastasen	2,3	10,2	2,81e-02	
CRC+TM	Erhöhte Tumormarker	2,1	8,1	2,97e-04	0,77
LC	(Intercept)	-4,16	0,02	1,54e-02	0,8
	Knochenmetastasen	2,72	15,16	1,38e-04	
	Alter	0,06	1,06	2,53e-02	

*Tabelle 61 Signifikante Zusammenhänge zwischen Dignität der Leberräumforderung, Epidemiologie und Klinik; GOL = Gesamtpopulation ohne lebereigene Tumore, TM = Tumormarkerbestimmung, CRC = kolorektales Karzinom, LC = Lungenkarzinom, OR = Odds Ratio, RK = Regressionskoeffizient, AUC = area under the curve*

# 8 Diskussion

## 8.1 Inzidenz verschiedener synchroner Leberraumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung

Die Dignität synchroner Leberraumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung zeigt in der vorliegenden Studie 59,2% maligne und 40,8% benigne Herdbildungen. 56,1% der Leberraumforderungen sind Lebermetastasen extrahepatischer Tumoren. Die viel geringere Häufigkeit von Metastasen in extrahepatischen Geweben mit 16,8% Knochenmetastasen und 12,3% Lungenmetastasen ist wahrscheinlich der Selektion der Studienpopulation über die Leberultraschalluntersuchung geschuldet.

### 8.1.1 Vergleich mit der Prävalenz verschiedener Leberinzidentalome in der Normalbevölkerung

Die Dignität synchroner Leberraumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung unterscheidet sich mit 59,2% malignen und 40,8% benignen Herdbildungen deutlich von über 99% benignen Herdbildungen bei Leberinzidentalomen in Bildgebungsstudien (Kaltenbach et al. 2016; Choi et al. 2016). Auch Pathologiestudien zeigten über 90% benigne Herdbildungen bei Leberinzidentalomen (Koea 2013). Die folgende Tabelle stellt die prozentuale Aufteilung der Leberraumforderungen der vorliegenden Studie mit der prozentualen Aufteilung der Leberraumforderungen bei Leberinzidentalomen gegenüber (Kaltenbach et al. 2016):

Entität	Erstdiagnose maligne Grunderkrankung			Normalbevölkerung
	gesamt	maligne	benigne	
Metastase	56,1	94,7	0,0	0,0
Zyste	21,1	0,0	51,6	36,5
Hämangiom	12,3	0,0	30,2	22,7
FFVST	4,7	0,0	11,5	39,4
Primarius	3,1	5,3	0,0	0,0
FNH	0,9	0,0	2,2	1,1
Benigne	0,7	0,0	1,6	0,0
Regeneratknoten	0,4	0,0	1,1	0,0
Verkalkung	0,4	0,0	1,1	0,0
Adenom	0,2	0,0	0,5	0,3

*Tabelle 62 Prozentuale Aufteilung der Entitäten von Leberraumforderungen bei Menschen mit Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung aus der vorliegenden Studie, unterteilt in Gesamtpopulation und Stichprobe mit benigner und maligner Leberraumforderung, im Vergleich mit der prozentualen Aufteilung der Entitäten bei Leberinzidentalomen (Kaltenbach et al. 2016)*

Bei einem Leberinzidentalom ist davon auszugehen, dass es sich wahrscheinlich um eine FFVST, Zyste oder ein Hämangiom handelt, wohingegen beim Vorliegen einer malignen

Grunderkrankung und synchronen Leberherden eine Metastase der Grunderkrankung aufgrund der hohen Prävalenz von 56,1% immer bewiesen oder ausgeschlossen werden muss. Unter den benignen Leber Raumforderungen der vorliegenden Studie zeichnet sich eine ähnliche Verteilung wie in der Normalbevölkerung ab (Kaltenbach et al. 2016).

In Bezug auf Leberinzidentalome sei auch noch eine große Bildgebungsstudie der DEGUM mit einem großen, nicht nach Erkrankungen selektiertem Patientenkollektiv erwähnt. Diese kommt zu deutlich von Kaltenbach abweichenden Prävalenzen bei Leberinzidentalomen (Seitz et al. 2011), es machen dort Lebermetastasen den größten Anteil der Leberinzidentalome aus. Allerdings wurde die DEGUM-Studie zur Evaluierung von CEUS in der klinischen Routine durchgeführt, es gingen nur solche Leber Raumforderungen in die Studie ein, die nicht ausreichend sicher im B-Bild-Ultraschall charakterisiert wurden. Dies könnte aufgrund der Notwendigkeit, bestimmte Leber Raumforderungen, insbesondere maligne, hinreichend sicher mit CEUS zu charakterisieren, zu einem Selectionbias geführt haben und nicht die Tumorentitäten in der Normalbevölkerung abbilden. Diese These wird z.B. auch dadurch gestützt, dass in der DEGUM-Studie gar keine Zysten auftauchen, welche im B-Bild-Ultraschall hinreichend sicher abgeklärt werden können (Lantinga et al. 2013).

Leber Raumforderung	Vorliegende Studie	Normalbevölkerung	DEGUM-Studie
Metastase	56,1	0,0	36,4
Zyste	21,1	36,5	0,0
Hämangiom	12,3	22,7	22,4
FFVST	4,7	39,4	2,9
Primarius	3,1	0,0	12,5
FNH	0,9	1,1	16,1
Benigne	0,7	0,0	7,8
Regeneratknotten	0,4	0,0	0,0
Verkalkung	0,4	0,0	0,0
Adenom	0,2	0,3	1,8

*Tabelle 63 Vergleich der Inzidenzen von Leber Raumforderungen bei Menschen mit maligner Grunderkrankung aus der vorliegenden Studie, in der Normalbevölkerung (Kaltenbach et al. 2016) und Ergebnisse der DEGUM-Studie zu Leber Raumforderungen im CEUS, welche nicht hinreichend mit B-Bild-Ultraschall charakterisiert werden konnten (Seitz et al. 2011)*

#### 8.1.2 Vergleich mit der Inzidenz von Leber Raumforderungen bei Patienten mit Leberzirrhose

In einer Studie zu Leberinzidentalomen bei Patienten mit Leberzirrhose (als benigne Lebergrunderkrankung) mit n = 282 Patienten zeigten sich 19,1% benigne und 80,9% malignen Läsionen. Dabei waren von den Leber Raumforderungen 76,6% hepatozelluläre Karzinome und 4,3% Metastasen (Seitz et al. 2011). Das Risiko für maligne Leberläsionen liegt bei Patienten mit Leberzirrhose deutlich höher als Neudiagnose einer malignen Grunderkrankung. Dabei dominieren bei Patienten mit Leberzirrhose die Primären, während bei maligner Grunderkrankung die Metastasen deutlich überwiegen.

### 8.1.3 Vergleich mit der Dignität synchroner Leber Raumforderungen bei hämatologischer Grunderkrankung

In einer Studie mit n = 61 Patienten wurde im Ultraschallzentrum des Uniklinikums Marburg der Stellenwert der kontrastunterstützten Sonografie im Vergleich zur B-Bild-Sonografie in der Charakterisierung fokaler Leberläsionen bei zugrunde liegender maligner hämatologischer Erkrankung untersucht (Heller und Görg 2013).

Die zugrundeliegenden Diagnosen waren Stammzellerkrankungen (n= 31) und maligne Lymphome (n= 30). Dabei zeigten sich in 33% maligne Leberherde, in 66% benigne; Das liegt deutlich unterhalb der in der vorliegenden Studie ermittelten Rate von 59,2% malignen Raumforderungen. Allerdings zeigte sich bei Heller und Görg, ebenso wie in der vorliegenden Studie, eine deutliche Varianz in der Dignität der Leber Raumforderungen je nach zugrundeliegender Erkrankung, und zwar waren bei Stammzellerkrankungen 6% der Herde maligne, bei Vorliegen eines malignen Lymphoms 60%.

### 8.1.4 Dignität der Leber Raumforderungen bei unterschiedlichen malignen Grunderkrankungen

Die Dignität der synchronen Leber Raumforderungen variiert deutlich zwischen den unterschiedlichen malignen Grunderkrankungen. So liegt sie z.B. bei den 8 häufigsten malignen Grunderkrankungen (Stichproben mit jeweils  $n \geq 15$ ) zwischen 33,3% malignen Leber Raumforderungen bei Magenkarzinomen und 73,5% malignen Leber Raumforderungen bei neuroendokrinen Tumoren; Die maligne Grunderkrankung beeinflusst das Risiko für Malignität der Leber Raumforderungen, dies sollte in der Abklärung einer Leber Raumforderung immer berücksichtigt werden.

### 8.1.5 Einfluss der Klinik auf die Dignitätsbeurteilung von Leber Raumforderungen

Epidemiologie und Klinik der Patienten stehen teilweise statistisch in Zusammenhang mit der Malignität der Leber Raumforderung. Dabei unterscheidet sich die Stärke des Zusammenhanges in unterschiedlichen Stichproben.

### 8.1.6 Stichprobe ohne lebereigene Tumore

In der Stichprobe ohne lebereigene Tumore besteht in der multiplen logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen Malignität der Leber Raumforderung und dem Vorliegen von Lungen- und Knochenmetastasen sowie dem Alter der Patienten. Das Vorliegen von Lungenmetastasen (Odds Ratio = 4,1) und das Vorliegen von Knochenmetastasen (Odds Ratio = 7,3) erhöht dabei die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Leber Raumforderung deutlich, und umgekehrt. Deshalb kann die Klärung von Leber Raumforderungen einen sehr wichtigen Schritt zur Vorhersage der weiteren Fernmetastasierung darstellen - die Feststellung von Lebermetastasen im Staging führt bei vielen malignen Grunderkrankungen deshalb schon zu einer Eingliederung in ein palliatives Behandlungsregime.

Der Zusammenhang zwischen Alter und Malignität der Leber Raumforderung ist nur gering. Die zugrundeliegenden Faktoren sollten in zukünftigen Studien untersucht werden, denkbar wäre zum Beispiel eine Begünstigung von Absiedlungen maligner Grunderkrankungen in älterem Lebergewebe oder verzögerte Symptome bei malignen Grunderkrankungen im Alter und damit weiter fortgeschrittenen Stadien der malignen Grunderkrankung bei Erstdiagnose.



In der Stichprobe ohne lebereigene Tumore mit Tumormarkerbestimmung zeigte sich in der multiplen logistischen Regression neben dem signifikanten Zusammenhang maligner Leber Raumforderungen mit Lungen- und Knochenmetastasen auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Erhöhung der Tumormarker und maligner Leber Raumforderung (Odds Ratio = 4,6). Typischerweise gibt vor allen Dingen der zeitliche Verlauf der Tumormarker entscheidende Hinweise auf den Verlauf einer malignen Erkrankung einschließlich Fernmetastasierung, da das basale Niveau der Tumormarker interindividuell sehr verschieden ist und auch entzündliche Veränderungen oder benigne Tumoren zu einer Tumormarkernsynthese führen können (Lau-Werner und Stieber 2003; Fiebigler und Wiltshcke 2001). Das Odds Ratio von 4,6 für Malignität der Leber Raumforderung bei Erhöhung der Tumormarker gegenüber der Vergleichsgruppe in der vorliegenden Studie legt allerdings nahe, dass auch schon bei der Bestimmung der Basiswerte eines Patienten bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung die Erhöhung der Tumormarker über den Referenzwert ein Hinweis auf eine synchrone Metastasierung sein kann. Außerdem liegen die Odds für eine maligne Leber Raumforderung bei erhöhten Tumormarkern mit 4,6 ungefähr so hoch wie die Odds beim Vorliegen von Lungen- oder Knochenmetastasen.

#### 8.1.7 Stichprobe kolorektales Karzinom

In der Stichprobe mit kolorektalem Karzinom zeigte sich in der multiplen logistischen Regression ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Lungenmetastasen und malignen Leber Raumforderungen bei einem Odds Ratio von 10,2. Das hohe Odds Ratio zeigt, dass das Risiko einer weiteren Fernmetastasierung bei Lebermetastasierung des kolorektalen Karzinoms deutlich ansteigt. Die Bestimmung der Lebermetastasierung beim kolorektalen Karzinom ist damit ein guter Prädiktor für die Vorhersage der weiteren Fernmetastasierung. Das spiegelt sich in der von den Leitlinien vorgesehenen Stagingprozedur mit Ultraschall der Leber wider, welche im Falle einer inoperablen Lebermetastasierung für die Einordnung in ein palliatives Setting ausreicht.

In der Stichprobe von kolorektalem Karzinom mit Tumormarkerbestimmung (n= 75) konnte gezeigt werden, dass sich erhöhte Tumormarker auch bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms mit einem Odds Ratio von 8,1 als guter Prädiktor für Malignität der Leber Raumforderung eignen. Das zeigt, dass neben dem zeitlichen Verlauf der Tumormarker auch bei Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms über die Referenzwerte erhöhte Tumormarker einen Hinweis auf Fernmetastasierung sind. Ein bildgebendes Staging mit histologischer Sicherung ist trotzdem unumgänglich.

#### 8.1.8 Stichprobe Lungenkarzinom

In der Stichprobe des Lungenkarzinoms zeigte sich in der multiplen logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen maligner Leber Raumforderung und Vorliegen von Knochenmetastasen, mit einem Odds Ratio von 15,2. Aufgrund des sehr hohen Zusammenhanges zwischen Leber- und Knochenmetastasen wäre die Erprobung eines alternativen Algorithmus bei Verdacht auf metastasiertes Lungenkarzinom denkbar, und zwar eine sonographische Untersuchung der Leber mit histologischer Sicherung von Lebermetastasen, dann Einordnung in ein palliatives Setting oder aber bei fehlender Lebermetastasierung Durchführung der weiteren Stagingprozedur wie in den Leitlinien vorgesehen.

## 8.2 Der Stellenwert von B-Bild US, CEUS, CT, MRT, PET-CT in der Abklärung der Leber Raumforderungen

Der Stellenwert der verschiedenen bildgebenden Verfahren in der Abklärung der Leber Raumforderungen kann unter mehreren Gesichtspunkten diskutiert werden:

- Der Notwendigkeit der Bildgebungen in Bezug auf Redundanz und therapeutische Relevanz
- Der Kosten der Verfahren (Wirtschaftlichkeitsgebot)
- Der Verfügbarkeit der Verfahren
- Der Leitlinien treue der Verfahren
- Der Sicherheit der Verfahren

Die Rechtfertigung der Notwendigkeit sollte die physische Belastung des Patienten durch Nebenwirkungen der bildgebenden Verfahren (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz & juris GmbH 2019), die wirtschaftliche Belastung des Gesundheitssystems (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz & juris GmbH 1988), die psychische Belastung des Patienten durch die Diagnostik (Singer et al. 2007) und die Therapieverzögerung und damit einhergehend schlechtere Prognose durch redundante oder nicht so schnell verfügbare Diagnostik berücksichtigen (Croome et al. 2010). Grundsätzlich ist medizinische Diagnostik dann obsolet, wenn sie keinen weiteren Erkenntnisgewinn liefert oder sich aus dem Erkenntnisgewinn keine Änderung der Therapie ergibt.

Bei den physischen Nebenwirkungen der verwendeten Verfahren ist die Belastung durch Röntgenstrahlen und durch Röntgenkontrastmittel abzuwägen gegenüber den Nebenwirkungen durch Ultraschallkontrastmittel und keinen bekannten langfristigen Nebenwirkungen durch die MRT. Die PET hat für sich genommen nur eine sehr geringe Strahlenbelastung, vergleichbar mit der eines Röntgen-Thorax, wird aber in der Regel mit einer normalen CT oder low-dose-CT kombiniert und weist dann eine höhere Strahlenbelastung auf (Martin et al. 2019). Eine Kombination von MRT und PET wäre bei sehr guter Sensitivität und Spezifität und geringer Strahlenbelastung denkbar, allerdings mit deutlich höheren Kosten verbunden (Martin et al. 2019).

Die Sicherung von Metastasen durch ultraschallgestützte Stanzbiopsie ist unabhängig von der Bildgebung in der Regel notwendig und sollte deshalb in die Abwägung der physischen Belastung des Patienten durch die Wahl der diagnostischen Verfahren nicht mit einbezogen werden.

Die Kontrastmittelsonographie bietet mit geschätzten Kosten von 122.18-186.53€ pro Untersuchung ein günstigeres Verfahren als die CT mit 223.19€ pro Untersuchung (Giesel et al. 2009). Eine Studie aus Italien 2007 kam beim Vergleich eines konservativen Algorithmus (B-Bild und CT oder MRT) zur Abklärung von Leberinzidentalomen mit einem alternativen CEUS basierten Algorithmus auf Kosten von 147,045€ vs. 61,979€ pro Patient (Romanini et al. 2007). Die MRT stellt ein deutlich teureres Verfahren als CEUS und CT dar, die PET-CT mit Abstand das teuerste (Cantisani et al. 2014). Aus finanzieller Sicht sollte deshalb immer der CEUS der Vorzug gegenüber den anderen diagnostischen Verfahren gegeben werden.

Verzögerte Therapie führt bei malignen Leber Raumforderungen zu signifikant schlechterer Prognose und verkürzter Überlebenszeit (Leal et al. 2016; Huo et al. 2007; Croome et al. 2010). Dabei spielt auch die Zeit der diagnostischen Aufarbeitung von Leber Raumforderungen durch

zunehmende und oft redundante bildgebende Verfahren eine entscheidende Rolle in der Verzögerung der Therapie (Croome et al. 2010).

#### 8.2.1 Notwendigkeit der Bildgebungen nach Situation

In der vorliegenden Studie wurde in 31,4% der Fälle eine einzige Bildgebung, die Sonographie (B-Bild-US und CEUS), durchgeführt. In 52,9% der Fälle wurden zwei bildgebende Verfahren, in 15,0% drei und in 0,7% sogar vier bildgebende Verfahren eingesetzt. Bei beinahe vergleichbarer diagnostischer Sicherheit aller Verfahren in der Diagnostik von Leber Raumforderungen (außer B-Bild-Sonographie) ist das eine hohe Redundanz der Bildgebungen und könnte durch besseres Management, Leitlinien-treue oder mit alternativen Algorithmen drastisch reduziert werden und damit zu einer besseren Prognose der Patienten sowie einer geringeren finanziellen Belastung des Gesundheitssystems beitragen.

Die Notwendigkeit der Vermeidung strahlenbelastender Verfahren und redundanter Bildgebung spielt insbesondere bei immer längerem medianem Überleben sowohl der nicht-palliativen als auch der palliativen Patienten durch bessere Therapien eine immer größere Rolle (Majek et al. 2012).

Die Wahl schnell verfügbarer Verfahren ist notwendig, da eine Verzögerung der Therapie durch die Diagnostik mit einer signifikant schlechteren Prognose einhergeht (Croome et al. 2010). Auch um die psychische Belastung der Patienten so gering wie möglich zu halten, sind schnell verfügbare Diagnostiken zu bevorzugen (Singer et al. 2007). Über die zeitliche Verfügbarkeit der bildgebenden Verfahren kann in der vorliegenden Studie keine direkte Aussage getroffen werden. Durch einen sehr kurzen mittleren Zeitraum zwischen den einzelnen bildgebenden Verfahren und der Indexsonographie lässt sich allerdings auf eine gute bis sehr gute Verfügbarkeit aller bildgebenden Verfahren innerhalb des Uniklinikums Marburg schließen. Die Verfügbarkeit der Verfahren im peripheren und ambulanten Sektor müsste in einer eigenen Studie evaluiert werden.

Zusammenfassend bietet die Sonographie mit CEUS von allen in der Studie untersuchten Verfahren das kostengünstigste (Giesel et al. 2009), sie ist dazu schnell verfügbar (wie alle diagnostischen Verfahren dieser Studie innerhalb des Uniklinikums Marburg) und strahlenfrei.

#### 8.2.2 Notwendigkeit der Bildgebungen nach Leberbefund

Grundsätzlich wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit in der Studie nicht berücksichtigt, ob die diagnostischen Bildgebungen über die Abklärung der Leber Raumforderung hinaus noch krankheits- oder therapie-relevante Informationen lieferten. Dies schmälert die Aussagekraft über die Notwendigkeit der Verfahren ein, nicht aber die Aussagekraft in Bezug auf die Abklärung der Leber Raumforderung. Bei den meisten malignen Grunderkrankungen ist bei einer Lebermetastasierung der weitere Erkenntnisgewinn durch Bildgebungen obsolet, da ein palliatives Setting indiziert ist.

Im Folgenden ist aufgeführt, welche diagnostischen Verfahren zur Abklärung der Leberbefunde ausreichend sind:

1. Leberzysten und -Verkalkungen werden normalerweise mit ausreichender Sicherheit durch B-Bild-Ultraschall diagnostiziert und benötigen keine weitere Bildgebung oder Histologie (Dietrich et al. 2006; Lantinga et al. 2013).

2. FFVST, Hämangiome, FNH, Adenom und Regeneratknoten sowie sonstige benigne Knoten werden normalerweise mit ausreichender Sicherheit durch B-Bild-Ultraschall und CEUS diagnostiziert und benötigen keine weitere Bildgebung oder Histologie (Schmidt und Görg 2015).
3. Alle anderen Diagnosen sind per se erst einmal malignitätssuspekt, werden in der Regel durch B-Bild-Ultraschall, CEUS und Histologie sicher diagnostiziert und benötigen keine weitere Bildgebung (Tannapfel et al. 2012; Bernatik et al. 2015).

Jedes weitere diagnostische Verfahren ist bei Anfertigung einer Sonographie, gegebenenfalls mit CEUS und Histologie in der Abklärung einer synchronen Leberraumforderung bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung überflüssig und vermeidbar. Der weitere Erkenntnisgewinn durch andere Bildgebungsverfahren wird erst relevant, wenn (inoperable) Lebermetastasen ausgeschlossen sind. Dem gegenüber stehen die in der Studie zur Abklärung der Leberraumforderungen verwendeten bildgebenden Verfahren:

Leberraumforderung	Anzahl	B-Bild	CEUS	Histologie	CT	MRT	PET-CT
Metastase	250	61,6	38,4	86,0	59,6	14,8	12,8
Zyste	94	54,3	45,7	3,2	54,3	8,5	17,0
Hämangiom	55	14,5	85,5	7,3	43,6	20,0	27,3
FFVST	21	4,8	95,2	0,0	57,1	14,3	9,5
Primarius	14	28,6	71,4	100,0	57,1	42,9	0,0
FNH	4	0,0	100,0	25,0	25,0	25,0	0,0
gutartig	3	0,0	100,0	33,3	0,0	0,0	0,0
Regeneratknoten	2	0,0	100,0	50,0	50,0	0,0	0,0
Verkalkung	2	100,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0
Adenom	1	0,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0
Gesamt	446	49,3	50,7	53,8	55,4	15,0	14,6

*Tabelle 64 Befunde der Leberraumforderungen nach Arztbrief mit prozentualem Anteil der Bildgebungen an der Gesamtzahl der Befunde, n = 446 Patienten; B-Bild = B-Bild-Sonographie, CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie*

In 55,4% der Fälle wurde bei in die Leber metastasiertem Grundleiden eine CT angefertigt, in 10% der Fälle eine MRT und in 14,6% der Fälle eine PET-CT. Es müsste evaluiert werden, ob eine CT, MRT oder PET-CT aus anderen Gründen (Operationsplanung, Operabilität, Nachweis weiterer Fernmetastasierung, Leitlinienreue, bei neuroendokrinen Tumoren, etc.) durchgeführt wurde; in diesen Fällen ist die Indikation von CT, MRT oder PET-CT als gerechtfertigt anzusehen, ansonsten hätten sie vermieden werden können. Da der weitere Erkenntnisgewinn durch die Bildgebungen aus Gründen der Systematik nicht erfasst wurde, lässt sich nur eine Tendenz zu redundanter und obsoleter Bildgebung feststellen.

### 8.2.3 Leitlinienreue der Bildgebungen nach maligner Grunderkrankung

Die Leitlinien geben Empfehlungen für den Einsatz der Bildgebungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung:

Erkrankung	Staging
CRC	Röntgen Thorax, Sonographie Abdomen
Lungenkarzinom	CT-Thorax & CT-Oberbauch, bei kurativem Ansatz: MRT-Schädel und PET-CT des ganzen Körpers
Pankreaskarzinom	Endosonographie, MRT-Oberbauch, Sonographie Abdomen, Röntgen Thorax, wenn keine Metastasen im Sonographie Abdomen, dann CT-Abdomen
NET	CT-Abdomen / MRT-Abdomen
Mammakarzinom	CT-Thorax / CT-Abdomen
Ösophaguskarzinom	CT-Thorax / CT-Abdomen, Endosonographie, Sonographie Abdomen
CUP-Syndrom	CT-Thorax / CT-Abdomen
Magenkarzinom	CT-Thorax / CT-Abdomen, Sonographie Leber

*Tabelle 65 Von den Leitlinien vorgeschlagenen diagnostische Abklärung von Leberaumforderungen bei Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome*

Dem gegenüber stehen die in der Studie bei den malignen Grunderkrankungen verwendeten Bildgebungen:

Bildgebung	Anzahl	CT		MRT		PET-CT	
		n	%	n	%	n	%
Sonstige	95	55	57,9	14	14,7	7	7,4
kolorektales Karzinom	90	55	61,1	16	17,8	2	2,2
Lungenkarzinom	90	55	61,1	6	6,7	36	40,0
Pankreaskarzinom	51	30	58,8	10	19,6	0	0,0
NET	34	15	44,1	7	20,6	20	58,8
Mammakarzinom	27	4	14,8	3	11,1	0	0,0
Ösophaguskarzinom	25	17	68,0	5	20,0	0	0,0
CUP-Syndrom	19	7	36,8	4	21,1	0	0,0
Magenkarzinom	15	9	60,0	2	13,3	0	0,0
Gesamt	446	247	55,4	67	15,0	65	14,6

*Tabelle 66 Verwendung der bildgebenden Verfahren nach maligner Grunderkrankung bei den 8 häufigsten malignen Grunderkrankungen sowie den restlichen Erkrankungen zusammengefasst mit prozentuellem*

Anteil pro Erkrankung, n = 446 Patienten; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, NET = neuroendokriner Tumor, CUP-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome

Aus den bei den einzelnen malignen Grunderkrankungen verwendeten Bildgebungen lässt sich nicht ableiten, wie oft eine CT, MRT oder PET-CT ausschließlich zur Abklärung der Leberraumforderung gemacht wurde und wie oft zur Abklärung anderer Fragestellungen, wie etwa der Operationsplanung und Operabilität. Deshalb wurde die Stichprobe mit Lebermetastasierung in der Indexsonographie noch einmal gesondert untersucht:

Bildgebung	Anzahl	CT		MRT		PET-CT	
		n	%	n	%	n	%
Grunderkrankung	n	n	%	n	%	n	%
kolorektales Karzinom	62	43	69,4	12	19,4	2	3,2
Lungenkarzinom	49	28	57,1	6	12,2	11	22,4
Pankreaskarzinom	36	23	63,9	6	16,7	0	0,0
Sonstige	32	20	62,5	4	12,5	4	12,5
NET	25	15	60,0	3	12,0	15	60,0
Ösophaguskarzinom	15	9	60,0	2	13,3	0	0,0
CUP-Syndrom	13	5	38,5	2	15,4	0	0,0
Mammakarzinom	12	2	16,7	2	16,7	0	0,0
Magenkarzinom	5	3	60,0	0	0,0	0	0,0
Gesamt	249	148	59,4	37	14,9	32	12,9

Tabelle 67 Verwendung der Bildgebungen CT, MRT und PET-CT in der Stichprobe mit Lebermetastasen bei den n = 8 häufigsten malignen Grunderkrankungen sowie den restlichen Erkrankungen zusammengefasst, mit prozentualem Anteil pro maligner Grunderkrankung, n = 446 Patienten; CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, Cup-Syndrom = Cancer of unknown Primary Syndrome

In dieser Stichprobe hätte bei kleinzelligem Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom, Ösophaguskarzinom, Mammakarzinom und Magenkarzinom nach Abschluss der Sonographie mit histologischer Sicherung der Lebermetastasierung der Einsatz von CT, MRT und PET-CT vermieden werden können. Bei kolorektalem Karzinom, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, NET und CUP-Syndrom hätte nach Abschluss der Sonographie mit histologischer Sicherung der Einsatz der Lebermetastasierung von CT, MRT und PET-CT dann vermieden werden können, wenn der Leberbefund in der Sonographie als inoperabel eingeschätzt worden wäre.

In Zusammenhang mit der zeitlichen Verteilung der Bildgebungen wird deutlich, dass bei vielen Karzinomen vom vorgesehenen Staging abgewichen wurde, und zwar überwiegend durch gleichzeitige und damit redundante Bildgebung. So lagen die Bildgebungen oft nur ein paar Tage auseinander. In der Regel werden im klinischen Alltag bei vermuteter maligner Grunderkrankung alle Stagingprozeduren synchron angemeldet und zeitnah abgearbeitet, oft aber auch schon weiterführende Diagnostik, weil eine Nachmeldung wesentlich mehr (Liege-) Zeit in Anspruch nehmen würde. Der enorme Zeitdruck, dem die Ärzte dabei ausgesetzt sind, liegt unter anderem an der Ökonomisierung des Gesundheitssystems. Durch die Einführung des

fallpauschalierenden, leistungsbezogenen Vergütungssystem für den stationären Versorgungssektor vor 2004 wurden als konkrete Zielsetzungen die Förderung der Wirtschaftlichkeit, des Wettbewerbs und der bedarfsorientierten Entwicklung von Leistungsstrukturen und -kapazitäten, die Erhöhung der Transparenz des Leistungsgeschehens sowie die Verbesserung der Qualität angestrebt (IGES Institut GmbH 2013). Die Krankenhausverweildauer hat sich seit 1991 halbiert (Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Gemeinsam getragen von Robert Koch Institut Berlin und Statistischem Bundesamt 2019), was nicht zuletzt an der allmählichen Einführung der Fallpauschalen seit 1992 und der allumfassenden Einführung der Fallpauschalen seit 2004 liegt. Könnte das Staging mit einer Leber-sonographie und gegebenenfalls einer histologischen Sicherung bei Lebermetastasierung beginnen, so könnte bei mehr als 50% der Patienten direkt ein palliatives Setting eingeleitet werden und abhängig von weiteren klinischen Fragestellungen auf eine weitere Bildgebung verzichtet werden. Da aber in der Regel das Ergebnis nicht abgewartet werden kann bzw. direkt mehr Information gesammelt werden soll, ist das in der Praxis oft nicht möglich.

Ein Beispiel zur Vermeidung redundanter Bildgebungen stellt in dieser Studie dabei die (nicht leitliniengerechte) Verwendung der Bildgebungen beim Bronchialkarzinom dar, bei dem in 38,9% der Fälle (n = 35) auf die in der Leitlinie vorgeschlagene CT der Leber (des Oberbauches) verzichtet wurde. 21 Patienten, bei denen auf die CT verzichtet wurde, hatten sonographisch diagnostizierte Lebermetastasen, die Patienten konnten ohne CT-Oberbauch einem den Leitlinien entsprechenden palliativen Therapiesetting zugeführt werden.

#### 8.2.4 Diagnostische Sicherheit der bildgebenden Verfahren

Die Sicherheit der einzelnen Verfahren in der vorliegenden Studie zur Abklärung der Dignität der Leberraumforderungen ist in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Bildgebung	Sensitivität	Spezifität	ACC	PPV	NPV
CEUS	98,0	97,6	97,8	98,0	97,6
	(93,0-99,8)	(91,7-99,7)	(94,6-99,4)	(93,0-99,8)	(91,7-99,7)
Gesamte Sonographie	98,0	98,3	98,1	99,2	96,0
	(95,4-99,4)	(94,2-99,8)	(96,2-99,2)	(97,1-99,9)	(90,8-98,7)
CT	98,7	83,1	94,3	93,8	96,1
	(95,3-99,8)	(71,0-91,6)	(90,3-97,0)	(88,8-97,0)	(86,5-99,5)
MRT	100,0	90,0	96,7	95,2	100,0
	(91,2-100,0)	(68,3-98,8)	(88,5-99,6)	(83,8-99,4)	(81,5-100,0)
PET-CT	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	(88,4-100,0)	(78,2-100,0)	(92,1-100,0)	(88,4-100,0)	(78,2-100,0)

Tabelle 68 Übersicht über die diagnostische Sicherheit aller bildgebenden Verfahren der Studie; B-Bild = B-Bild-Sonographie, CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie, ACC = diagnostische Genauigkeit, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert

Dabei zeigen alle Verfahren eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität, ein signifikanter Unterschied kann zwischen der Spezifität des gesamten Ultraschalls, des CEUS und der CT festgestellt werden. Allerdings waren die Untersucher in der vorliegenden Studie nicht verblindet gegenüber den Ergebnissen der anderen Untersuchungen, was die Aussagekraft einschränkt. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse großer Studien zur diagnostischen Sicherheit bei Leberinzidentalomen aufgeführt:

Quelle	Bildgebung	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	DOR
(Wu et al. 2018)	CEUS	92	87			104,2
(Seitz et al. 2009)	CEUS	95,8	83,1	88,2	93,7	
(Seitz et al. 2009)	CT	90,7	81,5	91,5	80	
(Seitz et al. 2010)	CEUS	90,9	66,7	94,3	90	
(Seitz et al. 2010)	MRT	81,8	63	86,5	81	
(Guang et al. 2011)	CEUS	88	81			38,62
(Guang et al. 2011)	CT	90	77			30,84
(Guang et al. 2011)	MRT	86	81			27,63
(Leen et al. 2003)	B-Bild	28	35			
(Baltzer et al. 2004)	B-Bild	29,8	11,2			
(Baltzer et al. 2004)	FKDS	40,4	37,4			

*Tabelle 69 Übersicht über einzelne diagnostische Verfahren in der Charakterisierung von Leberinzidentalomen; PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert, DOR = diagnostic Odds Ratio*

Die CT schneidet sowohl in der vorliegenden Studie als auch in den Studien zu Leberinzidentalomen in der Spezifität schlechter ab als CEUS, MRT und PET-CT. Die Abklärung synchroner Leber Raumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung fordert sowohl eine hohe Sensitivität der Verfahren, damit keine malignen Leber Raumforderungen übersehen werden, als auch eine hohe Spezifität. Die Spezifität wird allerdings in der Regel durch eine notwendige histologische Sicherung der Leber Raumforderungen gewährleistet.

Für die CEUS (und die B-Bild-Sonographie) konnten in bei Putz et al. eine eingeschränkte diagnostische Sicherheit bei erschwerten Schallbedingungen (Fettleibigkeit und Luftüberlagerungen) gezeigt werden; sie sank in einer Studie von 98% auf 92,4% bei fokalen Leberläsionen (Putz et al. 2019). In der vorliegenden Studie wurde keine Angabe zu erschwerten Schallbedingungen gemacht, allerdings wurden alle synchronen Leber Raumforderungen im Ultraschall unabhängig von den Schallbedingungen in die Studie aufgenommen.

Mostbeck bemerkte in einem Artikel zur Sonographie in der Charakterisierung von Leber Raumforderungen, dass Sensitivität und Spezifität eines Verfahrens immer relative Werte seien, relativ zu der sich auch immer weiter entwickelnden Referenzverfahren (Mostbeck 2010). Dies ist folglich beim Vergleich der Ergebnisse von Sensitivität und Spezifität der vorliegenden Studie mit älteren Studien zu berücksichtigen.



Insgesamt wurden n = 220 (49,3%) der Sonographien als alleinige B-Bild-Sonographie ohne CEUS durchgeführt, das heißt der alleinige B-Bild-Befund als ausreichend sicher gewertet. Diese „Sicherheit“ ist vergleichbar mit der in der Literatur angegebenen Sensitivität von 40% (Quaia et al. 2006), 58,8% (Chami et al. 2008), 52% (Bleuzen et al. 2006) und 31% (Strobel et al. 2000) und Spezifität von 63% (Quaia et al. 2006) und 50,7% (Chami et al. 2008) der B-Bild-Sonographie bei Leberinzidentalomen.

Die vorliegende Studie zeigt im Vergleich mit der Studie zum Stellenwert der kontrastunterstützten Sonografie im Vergleich zur B-Bild-Sonografie in der Charakterisierung fokaler Leberläsionen bei zugrundeliegender maligner hämatologischer Erkrankung keinen signifikanten Unterschied in Sensitivität und Spezifität der CEUS (98% vs. 90% und 97,6 vs. 96%) (Heller und Görg 2013).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch dieser Studie alle Verfahren beinahe gleich in Sensitivität und Spezifität in der Unterscheidung der Dignität von Leberaumforderungen waren, was auch in vorangegangenen Studien schon gezeigt werden konnte. Dabei bietet die Sonographie allerdings das günstigste Verfahren, ohne starke oder häufige Nebenwirkungen. Insgesamt fordert die vergleichbare und hohe diagnostische Sicherheit aller Verfahren ein Abwarten der Ergebnisse der Verfahren vor Anmeldung und Durchführung eines vergleichbaren Verfahrens.

#### 8.2.5 Stellenwert des klinischen Verlaufes

Vor allem in Hinblick auf die Notwendigkeit einer schnellen und sicheren Diagnose der Leberaumforderungen zur Planung einer weiteren Therapie und damit Senkung der Mortalität (Croome et al. 2010) ist eine normale Sonographie mit Follow-up bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung zur Dignitätseinschätzung ungeeignet.

Trotzdem waren 100% der vorbeschriebenen Läsionen auch in der Indexsonographie benigne, Veränderungen bekannter Vorbefunde gab es nicht. Von den neu beschriebenen Befunden waren 29% benigne und 71% maligne. Ein neu beschriebener Leberherd muss also bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung nicht zwangsläufig maligne sein. Bei den Follow-up-Untersuchungen wurden 5,6% der in der Indexsonographie benignen Befunde im Verlauf als maligne bewertet. Außerdem wurden 10,5% der Befunde im Verlauf nicht mehr beschrieben, davon n = 10 Metastasen, welche unter Chemotherapie nicht mehr gesehen wurden. Sowohl die Neubewertung einer Läsion als maligne als auch das Ansprechen der Metastasen auf Chemotherapie sind trotzdem sehr wichtige Informationen aus dem klinischen Verlauf, welche mit der Sonographie leicht und strahlungsfrei erfasst werden können.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der klinische Verlauf bei der Abklärung synchroner Leberaumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung keine definitive Abklärung der Raumforderungen ersetzen kann. Das Follow-up kann sehr wichtige therapeutische Informationen liefern, die 36,3% Patienten mit Follow-up-Untersuchungen erscheinen deswegen wenig, sowohl bei benignen Befunden zur Kontrolle der Benignität als auch bei malignen Befunden zur Kontrolle der Therapie.

## 8.2.6 Vorschlag eines alternativen Algorithmus zur Aufarbeitung synchroner Leber Raumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung, Ausblick auf weitere Studien

Der Autor vorliegender Arbeit schlägt für die Abklärung von synchronen Leber Raumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung die Testung eines B-Bild-US und CEUS-basierten Algorithmus vor, welcher im Falle einer malignen Raumforderung durch ultraschallgestützte Stanzbiopsie ergänzt werden sollte. Im Falle einer benignen Leber Raumforderung sollte dann das Staging durch die in der Leitlinie vorgeschlagenen Diagnostiken ergänzt werden. Damit hätten in dieser Studie mehr als 50% der Patienten ohne den Einsatz von CT, MRT und PET-CT einer definitiven palliativen Therapie zugeführt werden können. Durch diesen alternativen Algorithmus könnte, insbesondere im palliativen Setting aufgrund von Lebermetastasierung, die physische und psychische Belastung der Patienten, die Morbidität und Mortalität sowie die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems verbessert werden. Ein solcher Algorithmus hat schon Einzug gehalten in die Leitlinie des Pankreaskarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Eine zukünftige Studie könnte prospektiv einen solchen Algorithmus im Vergleich mit konventionellen Algorithmen z.B. beim Mamma-Karzinom vergleichen. Außerdem ist nochmal zu betonen, dass bei vergleichbarer und ausreichender Sicherheit der Verfahren in jedem Fall das Ergebnis einer Untersuchung abzuwarten ist.

## 8.3 Stärken und Schwächen der Studie

### 8.3.1 Stärken der Studie

#### 8.3.1.1 Studienziele und Studiendesign

Die Studie benennt mehrere klar überprüfbare Untersuchungsziele und beschreibt die verwendeten Untersuchungsmethoden. Das Studiendesign einer retrospektiven Studie ist für die Erfassung von Inzidenz und Differentialdiagnose sowie assoziierter Klinik die geeignetste.

#### 8.3.1.2 Interne Validität

Die interne Validität der Ergebnisse wird gewährleistet durch den Vergleich vier verschiedener Bildgebungsmodalitäten sowie histologischer Sicherung und endgültiger Diagnose des Arztbriefes. Alle Sonographiebefunde stammen von Prof. Dr. Christian Görg, für alle anderen erhobenen Befunde wurden ausschließlich die digitalen Patientenakten des UKGMs verwendet. So ist eine Einheitlichkeit der Befunde und der Dokumentation gewährleistet. Befunde von extern wurden in der Studie nicht verwendet mit Ausnahme der histologischen Sicherung der malignen Grunderkrankung (nicht aber der histologischen Sicherung der Leber Raumforderung).

#### 8.3.1.3 Externe Validität

Die externe Validität der Studie ist gewährleistet durch die Erhebung eines großen Kollektivs an einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit klar definierten Einschluss- und Ausschlusskriterien. Das mittlere Alter der Patienten von 64,1 Jahren bei Frauen und 67,0 Jahren bei Männern liegt etwas unterhalb des vom Robert Koch Institut für 2013/2014 ermittelten mittleren Erkrankungsalter für alle Krebserkrankungen (69 Jahre bei Frauen und 70 Jahre bei Männern). Das Geschlechterverhältnis ist mit 57,1% männlichen Patienten und 42,9% weiblichen Patientinnen zugunsten der Männer verschoben (Krebsregister 2103/2014: 52,4% m, 47,6% w) (Robert Koch-Institut 2017).

Die Messvalidität der Bildgebungen wurde in Studien gezeigt (Seitz et al. 2010; Bernatik et al. 2010; Seitz et al. 2009; Strobel et al. 2011; Strobel et al. 2008; Guang et al. 2011) und ist gewährleistet durch die langjährige Erfahrung des Untersuchers sowie die Durchführung der Sonographie nach den Richtlinien der EFSUMB (Europäische Föderation der Gesellschaften für Ultraschall in Medizin und Biologie). Die Ergebnisse wurden kritisch und sachlich interpretiert. Sowohl im Sinne des Studiendesigns als auch von Seiten des Autors bestehen keine Interessenskonflikte.

### 8.3.2 Schwächen der Studie

#### 8.3.2.1 *Studiendesign zur Errechnung der diagnostischen Sicherheit der bildgebenden Verfahren*

Das Studiendesign einer retrospektiven Studie zur Errechnung der diagnostischen Sicherheit der bildgebenden Verfahren ist grundsätzlich geeignet, allerdings wäre ein prospektives Studiendesign geeigneter. Des Weiteren wäre eine Verblindung der Untersucher gegenüber der Klinik der Patienten und den anderen bildgebenden Verfahren erstrebenswert.

Da es sich um die diagnostische Sicherheit der Verfahren in einem klinischen Staging handelt, bildet die vorliegende Studie diese realistisch ab. Die Ergebnisse decken sich dabei mit vorangegangenen Studien zur diagnostischen Sicherheit der bildgebenden Verfahren (Wu et al. 2018; Seitz et al. 2009; Seitz et al. 2010; Guang et al. 2011; Leen et al. 2003; Baltzer et al. 2004).

#### 8.3.2.2 *Auswahl des Kollektivs*

Es handelt sich um das Krankenhauskollektiv aus einem Universitätskrankenhaus sowie Patienten, welche ambulant eine Sonographieuntersuchung im Universitätskrankenhaus erhielten. Patienten aus peripheren Krankenhäusern oder dem ambulanten Sektor könnten nicht proportional vertreten sein. Den Effekt auf die Inzidenz und Differentialdiagnose der Leber Raumforderungen dadurch schätze ich als zu vernachlässigen ein.

Die Auswahl des Kollektivs erfolgte über die Feststellung einer synchronen Leber Raumforderung im Ultraschall bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung. Bei den meisten in der Studie vertretenen Malignomen sieht das Staging primär als Bildgebung des Abdomens eine Computertomographie (Leitlinienprogramm Onkologie 2018) oder eine DOTATOC-PET-CT (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 2018) vor, es könnten durch die Auswahl über die Sonographie einige Patienten nicht erfasst worden sein. In den beiden großen Stichproben des kolorektalen Karzinoms und des Pankreaskarzinoms ist dieser mögliche Selection Bias allerdings ausgeschlossen, da das Staging primär eine Sonographie des Abdomens vorsieht (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, 2013).

Da die allermeisten in der Bildgebung als maligne eingestuft Leber Raumforderungen aufgrund der therapeutischen Notwendigkeit ultraschallgesteuert punktiert werden, werden diese in der Regel durch den Ultraschall erfasst. Es ist denkbar, dass benigne Leber Raumforderungen abschließend in einer anderen Bildgebung beurteilt wurden und sich durch die Auswahl ein Selection Bias zugunsten der malignen Raumforderungen ergab. Dies gilt allerdings nicht für die Karzinome, bei denen das Staging primär eine Sonographie vorsieht. Da der Anteil maligner Leber Raumforderungen in diesen Stichproben höher als in der Gesamtpopulation ist, ist ein Selection-Bias zugunsten der malignen Leber Raumforderungen durch Auswahl über die Leberhistologie nicht zu vermuten.

## 8.4 Fazit

Die Dignität synchroner Leber Raumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung unterscheidet sich deutlich von Angaben zu Leberinzidentalomen aus Bildgebungsstudien und Resektionsstatistiken. Mehr als die Hälfte der Leber Raumforderungen (59,2%) sind maligne. Der Anteil maligner Leber Raumforderungen schwankt dabei deutlich zwischen den einzelnen malignen Grunderkrankungen. Die Entitäten der benignen Leber Raumforderungen sind ähnlich verteilt wie in der Normalbevölkerung.

Es bestehen in der Gesamtpopulation ein Zusammenhang zwischen Malignität und dem Vorliegen von Lungenmetastasen, Knochenmetastasen und dem Alter. Bei Tumormarkerbestimmung besteht auch ein starker Zusammenhang zwischen Malignität der Leber Raumforderung und Erhöhung der Tumormarker. In keiner Stichprobe besteht ein Zusammenhang zwischen Malignität der Leber Raumforderung und dem Vorliegen von lokalen Lymphknotenmetastasen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Sensitivität auf Malignität einer Leber Raumforderung zwischen den unterschiedlichen Bildgebenden Verfahren CEUS, CT, MRT und PET-CT. In der Spezifität für Malignität liegt die CT signifikant niedriger als die CEUS und die gesamte Sonographie, alle anderen Verfahren unterscheiden sich nicht signifikant in der Spezifität.

Die Entscheidung für ein Verfahren zur Abklärung fokaler Leberläsionen sollte nach Gesichtspunkten der Patientenbelastung und weiterer Erkenntnisse, welche durch das jeweilige Verfahren erzielt werden, getroffen werden. Bei Feststellung von Leber Raumforderungen kann in der Regel bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung direkt ein palliatives Setting angestrebt werden, weitere Erkenntnisse aus CT, MRT oder PET-CT haben keine Auswirkung auf die Therapie des Patienten belasten diesen nur unnötig. Die Sonographie mit CEUS stellt im Vergleich der Bildgebungen eine schnell verfügbare, unlimitiert wiederholbare und wegen der fehlenden Strahlenbelastung den Patienten wenig belastende Methode dar. Wir empfehlen im Rahmen von Studien die Erprobung eines alternativen Stagings bei all denjenigen Erkrankungen, für die das primäre Staging keine Sonographie der Leber vorsieht, bei denen das Auftreten von Lebermetastasen aber zu einem palliativen Therapieregime führt.

# 9 Zusammenfassung/Abstract

## 9.1 Deutsche Zusammenfassung

### 9.1.1 Hintergrund

Ziel der Studie ist es, die Inzidenz synchroner fokaler Leberläsionen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung zu bestimmen. Außerdem soll der Stellenwert der Bildgebungen CEUS, CT, MRT und PET-CT in der Abklärung der Leberräumforderungen untersucht werden.

### 9.1.2 Patienten und Methoden

N = 446 Patienten mit synchroner Leberräumforderung bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung, welche am Universitätsklinikum Marburg sonographisch abgeklärt wurden, wurden in die Studie aufgenommen. Es wurde die endgültige Diagnose der Leberräumforderung verwendet. Der Einsatz und die Ergebnisse von CEUS, CT, MRT und PET-CT wurden miteinander verglichen.

### 9.1.3 Ergebnisse

Von den n = 446 Leberläsionen waren n = 182 (40,8%) benigne und n = 264 (59,2%) maligne. Bei den benignen Leberräumforderungen handelte es sich um n = 94 Zysten (21,1%), n = 55 Hämangiome (12,3%), n = 21 fokale Fettverteilungsstörungen (4,7%), n = 4 fokale noduläre Hyperplasien (0,9%), n = 3 nicht weiter spezifizierte gutartige Läsionen (0,7%), n = 2 Regeneratknoten (0,4%) und n = 1 Adenom (0,2%). Bei den malignen Läsionen handelte es sich um n = 250 Metastasen (56,1%) und n = 14 Primärtumoren der Leber (3,1%).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Sensitivität auf Malignität einer Leberräumforderung zwischen den unterschiedlichen bildgebenden Verfahren Sonographie mit CEUS, CT, MRT und PET-CT. In der Spezifität für Malignität liegt die CT signifikant niedriger als die CEUS, alle anderen Verfahren unterscheiden sich nicht signifikant in der Spezifität.

### 9.1.4 Fazit

Synchrone Leberräumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung sind in 59,2% der Fälle maligne und sollten aufgrund der hohen therapeutischen Relevanz bei Lebermetastasen immer abschließend geklärt werden.

Sonographie mit CEUS, CT, MRT und PET-CT sind für die Differenzierung und Spezifizierung synchroner Leberräumforderungen bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung in der klinischen Praxis von annähernd gleichem Stellenwert. Da bei Erstdiagnose einer malignen Grunderkrankung die Feststellung von Lebermetastasen oft schon für ein palliatives Behandlungssetting ausreicht, wären in diesem Fall weitere Erkenntnisse aus CT, MRT und PET-CT für die Therapieentscheidung nicht mehr relevant.

## 9.2 English Abstract

### 9.2.1 Background

The study aimed to determine the incidence of synchronous liver lesions with newly diagnosed underlying malignant disease. Furthermore, the role of CEUS, CT, MRI, and PET-CT in the evaluation of liver lesions was investigated.

### 9.2.2 Patients and methods

N = 446 patients with synchronous liver lesions and newly diagnosed underlying malignant disease were included in the study. The final diagnosis of the hepatic lesions was used for analysis in the study. The use and results of CEUS, CT, MRI, and PET-CT were compared.

### 9.2.3 Results

Of the n = 446 liver lesions, n = 264 (59,2%) were malignant and n = 182 (40,8%) benign. The malignant lesions were n = 250 metastases (56,1%) and n = 14 primary liver tumours (3,1%). The benign liver lesions were n = 94 cysts (21,1%), n = 55 haemangiomas (12,3%), n = 21 focal fatty sparing (4,7%), n = 4 focal nodular hyperplasia (0,9%), n = 3 unspecified benign lesions (0,7%), n = 2 regenerative nodules (0,4%) and n = 1 adenoma (0,2%).

There was no significant difference in the sensitivity to malignancy of a hepatic lesion between the various imaging procedures CEUS, CT, MRI, and PET-CT. In specificity for malignancy, CT is significantly lower than CEUS, all other methods do not differ significantly in specificity.

### 9.2.4 Conclusion

Synchronous liver lesions with newly diagnosed underlying malignant disease are malignant in 59.2% of cases and should always be clarified conclusively due to the high therapeutic relevance of liver metastases.

Ultrasound with CEUS, CT, MRT, and PET-CT are almost of equal value in clinical practice for the differentiation and specification of synchronous liver lesions with newly diagnosed underlying malignant disease. Since the detection of liver metastases often leads to palliative treatment in the initial diagnosis of a malignant disease, further findings from CT, MRI, and PET-CT would not be relevant for therapy decisions.

# 10 Literaturverzeichnis

Akdoğan, Emin; Yılmaz, Feyza Gelebek (2018): The role of acoustic radiation force impulse elastography in the differentiation of benign and malignant focal liver masses. In: *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 29 (4), S. 456–463. DOI: 10.5152/tjg.2018.11710.

Aribaş, B. K.; Arda, K.; Ciledağ, N.; Aktaş, E.; Yakut, F.; Kavak, S. et al. (2012): Accuracy and safety of percutaneous US-guided needle biopsies in specific focal liver lesions: comparison of large and small needles in 1300 patients. Comparison of large and small needles in 1300 patients. In: *Panminerva medica* 54 (3), S. 233–239.

Baltzer, M.; Bernatik, T.; Hänslers, J.; Frieser, M.; Schaber, S.; Hahn, E.; Strobel, D. (2004): Diagnostische Treffsicherheit der Kontrastmittelsonographie in der Differentialdiagnose B-Bild-morphologisch unklarer Leber Raumforderungen. In: *Ultraschall in Med* 25 (S 1). DOI: 10.1055/s-2004-834073.

Bernatik, T.; Schuler, A.; Kunze, G.; Mauch, M.; Dietrich, C. F.; Dirks, K. et al. (2015): Benefit of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Follow-Up Care of Patients with Colon Cancer: A Prospective Multicenter Study. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 36 (6), S. 590–593. DOI: 10.1055/s-0041-107833.

Bernatik, T.; Seitz, K.; Blank, W.; Schuler, A.; Dietrich, C. F.; Strobel, D. (2010): Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography--lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 31 (6), S. 577–581. DOI: 10.1055/s-0029-1245649.

Bleuzen, A.; Huang, C.; Olar, M.; Tchenbou, J.; Tranquart, F. (2006): Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in focal lesions of the liver using cadence contrast pulse sequencing. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 27 (1), S. 40–48. DOI: 10.1055/s-2005-858944.

Bortz, Jürgen; Döring, Nicola (2006): *Forschungsmethoden und Evaluation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Brancatelli, G.; Federle, M. P.; Blachar, A.; Grazioli, L. (2001): Hemangioma in the cirrhotic liver: diagnosis and natural history. Diagnosis and natural history. In: *Radiology* 219 (1), S. 69–74. DOI: 10.1148/radiology.219.1.r01ap3269.

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz & juris GmbH (1988): § 12 SGB 5 - Wirtschaftlichkeitsgebot. Online verfügbar unter [https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb\\_5/\\_12.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/_12.html), zuletzt aktualisiert am 25.10.2018, zuletzt geprüft am 29.07.2020.

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz & juris GmbH (2019): Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG). § 83 Anwendung ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe am Menschen. Online verfügbar unter [https://www.gesetze-im-internet.de/strlschg/\\_83.html](https://www.gesetze-im-internet.de/strlschg/_83.html), zuletzt aktualisiert am 06.11.2019, zuletzt geprüft am 29.07.2020.

Cantisani, Vito; Grazhdani, Hektor; Fioravanti, Cristina; Rosignuolo, Maria; Calliada, Fabrizio; Messineo, Daniela et al. (2014): Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with

computed tomography and magnetic resonance. In: *World Journal of Gastroenterology* 20 (29), S. 9998–10007. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9998.

Chami, Linda; Lassau, Nathalie; Malka, David; Ducreux, Michel; Bidault, Sophie; Roche, Alain; Elias, Dominique (2008): Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. In: *AJR. American journal of roentgenology* 190 (3), S. 683–690. DOI: 10.2214/AJR.07.2295.

Choi, Sang Hyun; Kwon, Heon-Ju; Lee, So-Yeon; Park, Hee Jin; Kim, Mi Sung; Sohn, Jin Hee et al. (2016): Focal hepatic solid lesions incidentally detected on initial ultrasonography in 542 asymptomatic patients. In: *Abdominal Radiology* 41 (2), S. 265–272. DOI: 10.1007/s00261-015-0567-9.

Claudon, M.; Cosgrove, D.; Albrecht, T.; Bolondi, L.; Bosio, M.; Calliada, F. et al. (2008): Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 29 (1), S. 28–44. DOI: 10.1055/s-2007-963785.

Claudon, M.; Dietrich, C. F.; Choi, B. I.; Cosgrove, D. O.; Kudo, M.; Nolsøe, C. P. et al. (2013): Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 34 (1), S. 11–29. DOI: 10.1055/s-0032-1325499.

Cohen, Jack (1988): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates. Online verfügbar unter <http://gbv.ebilib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1192162>, zuletzt geprüft am 29.07.2020.

Collett, David (2003): *Modelling binary data*. 2. ed. Boca Raton, Fla.: Chapman & Hall/CRC (Chapman & Hall/CRC texts in statistical science series). Online verfügbar unter <http://www.loc.gov/catdir/enhancements/fy0646/2002073648-d.html>, zuletzt geprüft am 29.07.2020.

Colombo, Massimo; Forner, Alejandro; Ijzermans, Jan; Paradis, Valérie; Reeves, Helen; Vilgrain, Valérie; Zucman-Rossi, Jessica (2016): EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. In: *Journal of hepatology* 65 (2), S. 386–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.001.

Croome, Kristopher P.; Chudzinski, Robyn; Hanto, Douglas W. (2010): Increasing time delay from presentation until surgical referral for hepatobiliary malignancies. In: *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 12 (9), S. 644–648. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00217.x.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (2018): S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. Leitlinie. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 56 (6), S. 583–681. DOI: 10.1055/a-0604-2924.

Dietrich, Christoph F.; Kratzer, Wolfgang; Strobe, Deike; Danse, Etienne; Fessl, Robert; Bunk, Alfred et al. (2006): Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. In: *World Journal of Gastroenterology : WJG* 12 (11), S. 1699–1705. DOI: 10.3748/wjg.v12.i11.1699.



Dietrich, Christoph F. et al. (2011): 14 Feinnadelaspirationspunktion, Stanzbiopsie. In: Christoph F. Dietrich und Dieter Nürnberg (Hg.): Interventioneller Ultraschall. Lehrbuch und Atlas für die Interventionelle Sonografie. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Feuerbach, Stefan (2007): Handbuch diagnostische Radiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Fiebiger, W.; Wiltschke, C. (2001): Tumormarker. In: *Acta Med Austriaca* 28 (2), S. 33–37. DOI: 10.1046/j.1563-2571.2001.01008.x.

Friedrich-Rust, M.; Schwarz, A.; Ong, M.; Dries, V.; Schirmacher, P.; Herrmann, E. et al. (2009): Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 30 (5), S. 478–484. DOI: 10.1055/s-0028-1109488.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Gemeinsam getragen von Robert Koch Institut Berlin und Statistischem Bundesamt (2019): Krankenhäuser und Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen (Anzahl und je 100.000 Einwohner) sowie Aufenthalte (Fallzahl, Berechnungs-/Belegungstage und Verweildauer). Hg. v. Robert Koch Institut Berlin und Statistisches Bundesamt (Destatis). Online verfügbar unter [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_a id=i&p\\_aid=17127182&nummer=519&p\\_sprache=D&p\\_indsp=5074&p\\_aid=49560995](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_a id=i&p_aid=17127182&nummer=519&p_sprache=D&p_indsp=5074&p_aid=49560995), zuletzt aktualisiert am 30.10.2019, zuletzt geprüft am 29.07.2020.

Giesel, F. L.; Delorme, S.; Sibbel, R.; Kauczor, H-U; Krix, M. (2009): Kontrastverstärkter Ultraschall zur Charakterisierung von inzidentellen Leberläsionen - eine ökonomische Betrachtung im Vergleich zur Mehrphasen-Computertomografie. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 30 (3), S. 259–268. DOI: 10.1055/s-0028-1109449.

Gore, Richard M.; Pickhardt, Perry J.; Morteale, Koenraad J.; Fishman, Elliot K.; Horowitz, Jeanne M.; Fimmel, Claus J. et al. (2017): Management of Incidental Liver Lesions on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. In: *Journal of the American College of Radiology : JACR* 14 (11), S. 1429–1437. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.07.018.

Guang, Yang; Xie, Limei; Ding, Hailong; Cai, Ailu; Huang, Ying (2011): Diagnosis value of focal liver lesions with SonoVue®-enhanced ultrasound compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced MRI: a meta-analysis. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 137 (11), S. 1595–1605. DOI: 10.1007/s00432-011-1035-8.

Heller, E.; Görg, C. (2013): Stellenwert der kontrastunterstützten Sonografie im Vergleich zur B-Bild-Sonografie in der Charakterisierung fokaler Leberläsionen bei zugrunde liegender maligner hämatologischer Erkrankung: Eine retrospektive Studie mit n = 61 Patienten. Eine retrospektive Studie mit n = 61 Patienten. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 51 (6), S. 558–567. DOI: 10.1055/s-0032-1330365.

Herbay, Alexandra von; Vogt, Christoph; Willers, Reinhard; Häussinger, Dieter (2004): Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. In: *Journal of Ultrasound in Medicine* 23 (12), S. 1557–1568. DOI: 10.7863/jum.2004.23.12.1557.

Huo, Teh-la; Huang, Yi-Hsiang; Chiang, Jen-Huei; Wu, Jaw-Ching; Lee, Pui-Ching; Chi, Chin-Wen; Lee, Shou-Dong (2007): Survival impact of delayed treatment in patients with hepatocellular

carcinoma undergoing locoregional therapy: is there a lead-time bias? In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 42 (4), S. 485–492. DOI: 10.1080/00365520600931402.

IGES Institut GmbH (2013): DRG Begleitforschung Endbericht 3 Zyklus 2008-2010. Online verfügbar unter [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/drg/drg\\_begleitforschung/DRG\\_Begleitforschung\\_Endbericht\\_3\\_Zyklus\\_2008\\_-\\_2010\\_2013\\_03.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/drg/drg_begleitforschung/DRG_Begleitforschung_Endbericht_3_Zyklus_2008_-_2010_2013_03.pdf), zuletzt geprüft am 29.07.2020.

James, Gareth; Witten, Daniela; Hastie, Trevor; Tibshirani, Robert (2013): *An Introduction to Statistical Learning*. New York, NY: Springer New York (103).

Jang, Hyun-Jung; Kim, Tae Kyoung; Burns, Peter N.; Wilson, Stephanie R. (2015): CEUS: An essential component in a multimodality approach to small nodules in patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. In: *European journal of radiology* 84 (9), S. 1623–1635. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.05.020.

Julia Westendorff (2010): Stellenwert der Kontrastmittel -Sonographie in der Differenzierung zwischen benignen und malignen fokalen Leberläsionen: Prospektive Untersuchung bei 317 Patienten. Unter Mitarbeit von Gregor.

Kaltenbach, Tanja Eva-Maria; Engler, Phillip; Kratzer, Wolfgang; Oeztuerk, Suemeyra; Seufferlein, Thomas; Haenle, Mark Martin; Graeter, Tilmann (2016): Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. In: *Abdominal Radiology* 41 (1), S. 25–32. DOI: 10.1007/s00261-015-0605-7.

Koea, Jonathan B. (2013): Hepatic incidentaloma: the rule of tens. In: *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 15 (5), S. 379–383. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00595.x.

Lantinga, Marten A.; Gevers, Tom J. G.; Drenth, Joost P. H. (2013): Evaluation of hepatic cystic lesions. In: *World Journal of Gastroenterology* 19 (23), S. 3543–3554. DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3543.

Lau-Werner, Ulla; Stieber, Petra (2003): Tumormarker beim kolorektalen Karzinom. Tumor Markers in Colorectal Cancer. In: *Laboratoriums Medizin* 27 (1), S. 20–25. DOI: 10.1046/j.1439-0477.2003.03009.x.

Leal, Julie N.; Bressan, Alexander K.; Vachharajani, Neeta; Gonen, Mithat; Kingham, T. Peter; D'Angelica, Michael I. et al. (2016): Time-to-Surgery and Survival Outcomes in Resectable Colorectal Liver Metastases: A Multi-Institutional Evaluation. In: *Journal of the American College of Surgeons* 222 (5), S. 766–779. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.046.

Leen, E.; Becker, D.; Bolondi, L.; Steinbach, R.; Weskott, H.; Stacul, F.; Ricci, P. (2003): Prospective, open-label, multi-centre study evaluating the accuracy of unenhanced versus SonoVue® enhanced ultrasonography (US) in the characterisation of focal liver lesions. In: *Ultrasound in medicine & biology* 29 (5), S23. DOI: 10.1016/S0301-5629(03)00148-0.

Leitlinienprogramm Onkologie (2013): S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom (032/010OL).

Leitlinienprogramm Onkologie (2018): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (020/007OL).

- Leitlinienprogramm Onkologie (2019): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (021/007OL).
- Lüdecke, Daniel (2018): ggeffects: Tidy Data Frames of Marginal Effects from Regression Models. In: *JOSS* 3 (26), S. 772. DOI: 10.21105/joss.00772.
- Majek, O.; Gondos, A.; Jansen, L.; Emrich, K.; Holleczeck, B.; Katalinic, A. et al. (2012): Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. In: *British Journal Of Cancer* 106 (11), S. 1875–1880. DOI: 10.1038/bjc.2012.189.
- Marrero, Jorge A.; Ahn, Joseph; Rajender Reddy, K. (2014): ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. In: *The American journal of gastroenterology* 109 (9), 1328-47; quiz 1348. DOI: 10.1038/ajg.2014.213.
- Martin, Ole; Schaarschmidt, Benedikt Michael; Kirchner, Julian; Suntharalingam, Saravanabavaan; Grueneisen, Johannes; Demircioglu, Aydin et al. (2019): PET/MRI versus PET/CT in whole-body staging: results from a unicenter observational study in 1003 subsequent examinations. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. DOI: 10.2967/jnumed.119.233940.
- Mostbeck, G. (2010): Imaging of focal liver lesions: the 90 %-rule. The 90 %-rule. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 31 (6), S. 545–547. DOI: 10.1055/s-0029-1245839.
- Partovi, Sasan; Lu, Ziang; Kessner, Rivka; Yu, Alice; Ahmed, Yasmine; Patel, Indravadan J. et al. (2017): Contrast enhanced ultrasound guided biopsies of liver lesions not visualized on standard B-mode ultrasound-preliminary experience. In: *Journal of gastrointestinal oncology* 8 (6), S. 1056–1064. DOI: 10.21037/jgo.2017.08.17.
- Putz, Franz J.; Verloh, Niklas; Erlmeier, Anna; Schelker, Roland C.; Schreyer, Andreas G.; Hautmann, Matthias G. et al. (2019): Influence of limited examination conditions on contrast-enhanced sonography for characterising liver lesions. In: *Clinical hemorheology and microcirculation* 71 (2), S. 267–276. DOI: 10.3233/CH-189417.
- Quaia, Emilio; Calliada, Fabrizio; Bertolotto, Michele; Rossi, Sandro; Garioni, Lorena; Rosa, Laura; Pozzi-Mucelli, Roberto (2004): Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. Diagnostic performance and confidence. In: *Radiology* 232 (2), S. 420–430. DOI: 10.1148/radiol.2322031401.
- Quaia, Emilio; D'Onofrio, Mirko; Palumbo, Alessandro; Rossi, Stefania; Bruni, Stefano; Cova, Maria (2006): Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. In: *European radiology* 16 (7), S. 1599–1609. DOI: 10.1007/s00330-006-0192-7.
- R Core Team (2020): R: A language and environment for statistical computing. Hg. v. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Online verfügbar unter <https://www.R-project.org/>, zuletzt geprüft am 29.07.2020.
- Rencher, Alvin C.; Schaalje, G. Bruce (2008): Linear models in statistics. 2nd ed. Hoboken N.J.: Wiley-Interscience.
- Robert Koch-Institut (2017): Krebs in Deutschland für 2013/2014.
- Romanini, Laura; Passamonti, Matteo; Aiani, Luca; Cabassa, Paolo; Raieli, Giuseppina; Montermini, Ilaria et al. (2007): Economic assessment of contrast-enhanced ultrasonography for

evaluation of focal liver lesions: a multicentre Italian experience. A multicentre Italian experience. In: *European radiology* 17 Suppl 6, F99-106. DOI: 10.1007/s10406-007-0234-5.

Ronot, Maxime; Dioguardi Burgio, Marco; Purcell, Yvonne; Pommier, Romain; Brancatelli, Giuseppe; Vilgrain, Valérie (2017): Focal lesions in cirrhosis: Not always HCC. Not always HCC. In: *European journal of radiology* 93, S. 157–168. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.05.040.

Schmidt, Günter; Görg, Christian (Hg.) (2015): Kursbuch Ultraschall. Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. 6., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Scott, I. A.; Greenberg, P. B.; Poole, P. J. (2008): Cautionary tales in the clinical interpretation of studies of diagnostic tests. In: *Internal medicine journal* 38 (2), S. 120–129. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01436.x.

Seitz, K.; Bernatik, T.; Strobel, D.; Blank, W.; Friedrich-Rust, M.; Strunk, H. et al. (2010): 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. CEUS vs. MRI—a prospective comparison in 269 patients. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 31 (5), S. 492–499. DOI: 10.1055/s-0029-1245591.

Seitz, K.; Greis, C.; Schuler, A.; Bernatik, T.; Blank, W.; Dietrich, C. F.; Strobel, D. (2011): Frequency of tumor entities among liver tumors of unclear etiology initially detected by sonography in the noncirrhotic or cirrhotic livers of 1349 patients. Results of the DEGUM multicenter study. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 32 (6), S. 598–603. DOI: 10.1055/s-0031-1281858.

Seitz, K.; Strobel, D.; Bernatik, T.; Blank, W.; Friedrich-Rust, M.; Herbay, A. von et al. (2009): Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 30 (4), S. 383–389. DOI: 10.1055/s-0028-1109673.

Silva, M. A.; Hegab, B.; Hyde, C.; Guo, B.; Buckels, J. A. C.; Mirza, D. F. (2008): Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. A systematic review and meta-analysis. In: *Gut* 57 (11), S. 1592–1596. DOI: 10.1136/gut.2008.149062.

Simel, David L.; Samsa, Gregory P.; Matchar, David B. (1991): Likelihood ratios with confidence: Sample size estimation for diagnostic test studies. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 44 (8), S. 763–770. DOI: 10.1016/0895-4356(91)90128-V.

Singer, S.; Bringmann, H.; Hauss, J.; Kortmann, R-D; Köhler, U.; Krauss, O.; Schwarz, R. (2007): Häufigkeit psychischer Begleiterkrankungen und der Wunsch nach psychosozialer Unterstützung bei Tumorpatienten im Akutkrankenhaus. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 132 (40), S. 2071–2076. DOI: 10.1055/s-2007-985643.

Solt, Frederick; Hu, Yue (2018): dotwhisker: Dot-and-Whisker Plots of Regression Results. Online verfügbar unter <https://CRAN.R-project.org/package=dotwhisker>.

Stevenson, Mark (2020): epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data. Unter Mitarbeit von Nunes Telmo, Cord Heuer, Jonathon Marshall, Javier Sanchez, Ron Thornton, Jenő Reiczig et al. Online verfügbar unter <https://CRAN.R-project.org/package=epiR>.

- Strobel, D.; Bernatik, T.; Blank, W.; Schuler, A.; Greis, C.; Dietrich, C. F.; Seitz, K. (2011): Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small ( $\leq 20$  mm) and subcentimetric ( $\leq 10$  mm) focal liver lesions in comparison with histology. Results of the DEGUM multicenter trial. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 32 (6), S. 593–597. DOI: 10.1055/s-0031-1271114.
- Strobel, D.; Bernatik, T.; Blank, W.; Will, U.; Reichel, A.; Wüstner, M. et al. (2015): Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intraabdominal diagnostic and therapeutic interventions - results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study). In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 36 (2), S. 122–131. DOI: 10.1055/s-0034-1399282.
- Strobel, D.; Krodel, U.; Martus, P.; Hahn, E. G.; Becker, D. (2000): Clinical evaluation of contrast-enhanced color Doppler sonography in the differential diagnosis of liver tumors. In: *Journal of clinical ultrasound : JCU* 28 (1), S. 1–13. DOI: 10.1002/(sici)1097-0096(200001)28:1<1::aid-jcu1>3.0.co;2-j.
- Strobel, D.; Seitz, K.; Blank, W.; Schuler, A.; Dietrich, C.; Herbay, A. von et al. (2008): Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). In: *Ultraschall in Med* 29 (5), S. 499–505. DOI: 10.1055/s-2008-1027806.
- Szucs, Denes; Ioannidis, John P. A. (2017): When Null Hypothesis Significance Testing Is Unsuitable for Research: A Reassessment. A Reassessment. In: *Frontiers in human neuroscience* 11, S. 390. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00390.
- Tannapfel, Andrea; Dienes, Hans-Peter; Lohse, Ansgar W. (2012): The indications for liver biopsy. In: *Deutsches Arzteblatt international* 109 (27-28), S. 477–483. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0477.
- Tsochatzis, E. A.; Gurusamy, K. S.; Ntaoula, S.; Cholongitas, E.; Davidson, B. R.; Burroughs, A. K. (2011): Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. In: *Journal of hepatology* 54 (4), S. 650–659. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.033.
- Venkatesh, Sudhakar K.; Henedige, Tiffany; Johnson, Geoffrey B.; Hough, David M.; Fletcher, Joel G. (2017): Imaging patterns and focal lesions in fatty liver: a pictorial review. In: *Abdominal Radiology* 42 (5), S. 1374–1392. DOI: 10.1007/s00261-016-1002-6.
- Weskott, Hans-Peter (Hg.) (2013): Contrast-enhanced ultrasound. 2nd ed. Bremen, London, Boston, Mass.: UNI-MED (UNI-MED Science).
- Wickham, Hadley (2016): ggplot2. Elegant graphics for data analysis. Cham: Springer International Publishing (Use R!).
- Wu, Menglin; Li, Liang; Wang, Jiahui; Zhang, Yanyan; Guo, Qi; Li, Xue; Zhang, Xuening (2018): Contrast-enhanced US for characterization of focal liver lesions: a comprehensive meta-analysis. A comprehensive meta-analysis. In: *European radiology* 28 (5), S. 2077–2088. DOI: 10.1007/s00330-017-5152-x.

# a Verzeichnis der akademischen Lehrerinnen und Lehrer

Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Apitzsch, Baranovski, Bartsch, Becker, Becker, Bergmann, Bliemel, Blüml, Böning, Burchert, Czubayko, Daut, Decher, Denkert, Denzer, Dettmeyer, Dietz, Eggert, Feuser, Figiel, Flommersfeld, Fritz, Gallmeier, Geks, Göbel, Görg, Gress, Halaszovich, Hildebrandt, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Kalder, Kann, Kanngießler, Kircher, Kirschbaum, Knorrenschild, Koehler, Köhler, Kruse, Kühnert, Leonhardt, Lill, Lohoff, Lüsebrink, Luster, Mahnken, Maier, Markus, Metzelder, Meyer, Moll, Müller, Müller, Neubauer, Neumüller, Pagenstecher, Pfestroff, Plant, Pöttgen, Reese, Renke, Renz, Richter, Sachs, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schneider, Schu, Schulze, Schütt, Seifart, Sekundo, Sevinc, Soca, Sohlbach, Stuck, Swaid, Thieme, Timmermann, Vogel, Vogelmeier, Wagner, Wiesmann, Wißniowski, Wrocklage, Wulf und Zwiorek.