

Diplomarbeit

**Lokoregionäre Therapie bei intermediärem
hepatozellulärem Karzinom (HCC) - Outcome und
Validierung von Prognosescores
Eine retrospektive Datenanalyse**

eingereicht von

Theresa Marie Godschachner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie,
Universitätsklinik für Innere Medizin
und**

Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Rudolf Stauber
und**

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Karoline Lackner

Graz, 20.01.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.01.2019

Theresa Marie Godschachner eh

Danksagungen

Als erstes möchte ich mich bei meinem Betreuer Univ. Prof. Dr. Rudolf Stauber herzlichst für die Bereitstellung des Themas bedanken. Ich möchte mich auch für die Geduld und die gute Betreuung bedanken.

Für die Korrektur meiner Arbeit hinsichtlich Rechtschreibung und Grammatik möchte ich mich bei Herrn Prof. Mag. Walter Landl herzlich bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während des gesamten Studiums begleitet und unterstützt hat. Im Speziellen möchte ich meiner Oma, Mama und meiner Zwillingschwester danken. Ohne sie wäre das Studium nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	I
Danksagungen.....	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Zusammenfassung.....	VIII
Abstract.....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Anatomie der Leber.....	1
1.2 Histologie der Leber.....	5
1.3 Physiologie der Leber.....	8
1.4 Leberzirrhose.....	10
1.4.1 Definition.....	10
1.4.2 Ätiologie und Epidemiologie.....	10
1.4.3 Pathogenese.....	11
1.4.4 Morphologie.....	13
1.4.5 Klinik und Therapie.....	15
1.5 Hepatozelluläres Karzinom.....	17
1.5.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	17
1.5.2 Makroskopie.....	18
1.5.3 Histopathologie.....	20
1.5.4 Staging Systeme.....	23
1.5.5 Klinik und Therapie.....	25
1.5.6 Transarterielle Chemoembolisation.....	29
1.5.7 Der ART-Score.....	31
2 Hypothese.....	33
3 Patienten und Methoden.....	34
4 Ergebnisse.....	37
5 Diskussion.....	44
6 Literatur.....	48

Abkürzungsverzeichnis

AFP	α -Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ART	Assessment for Retreatment with TACE
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
ca.	zirka
CK	Cytokeratin
CLT	Cadaveric liver transplantation; Lebertransplantation Leichenspende
cTACE	Konventionelle Transarterielle Chemoembolisation
DEB-TACE	Drug-eluting bead Transarterielle Chemoembolisation
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HepPar1	Hepatozyt Paraffin 1
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
LDLT	Living donor liver transplant; Lebertransplantation Lebendspende
Mo	Monate
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber, non-alcoholic fatty liver disease
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
pCEA	polyclonales carcinoembryonales Antigen
PDGF	platelet-derived growth factor
PEI	Perkutane Ethanol Injektion
PST	Performance Status
RF	Radiofrequenzablation

Std.-	Standardabweichung
Abweichung	
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TGF- β	transforming growth factor- β
TNF- α	tumor necrosis factor- α
TNM	Tumor-Node-Metastasis
VEGF	vascular endothelial growth factor
VLDL	Very low Density Lipoproteine
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
β-HMG- CoA- Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Leber	2
Abbildung 2: Couinaud'sche Segmente.....	3
Abbildung 3: Normale Histologie der Leber	6
Abbildung 4: Mikronoduläre Leberzirrhose makroskopisch	13
Abbildung 5: Makronoduläre Leberzirrhose makroskopisch	14
Abbildung 6: Histologisches Bild einer Leberzirrhose	15
Abbildung 7: Massiver Typ eines HCC, makroskopisch	19
Abbildung 8: Mikronodulärer Typ eines HCC, makroskopisch	19
Abbildung 9: Hochdifferenziertes HCC, histologisch.....	20
Abbildung 10: BCLC Staging des HCC inklusive Therapieentscheidung	24
Abbildung 11: Patientenrekrutierung	35
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve gesamte Patienten/ Patientinnen	42
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve getrennt in ART-Score Gruppen	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die verschiedenen Zelltypen in der Leber inklusive Funktion	7
Tabelle 2: Child-Pugh-Score	16
Tabelle 3: Child-Pugh-Klassen	16
Tabelle 4: Grading des HCC nach WHO Kriterien	22
Tabelle 5: TNM Staging HCC, AJCC 8. Edition	25
Tabelle 6: mRECIST	32
Tabelle 7: ART Score	32
Tabelle 8: Demographische Daten	38
Tabelle 9: Baseline laborchemische Parameter	39
Tabelle 10: Vergleich der laborchemischen Parameter Baseline und nach 1. TACE	41

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) steht auf Platz fünf der häufigsten malignen Tumore weltweit und stellt den zweithäufigsten Karzinom-assoziierten Tod dar. Häufig wird der Tumor erst in einem mittleren Stadium, dem BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) B, diagnostiziert. Hier wird als Therapie eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) empfohlen. Diese Therapie wird aber noch nicht einheitlich an allen Patienten durchgeführt. Hinsichtlich des Intervalls zwischen den Zyklen, der optimalen Anzahl der Zyklen und dem Zeitpunkt die Therapie nicht fortzuführen gibt es noch keine klaren Empfehlungen. Mit dem in Wien entwickelten ART (Assessment for Retreatment with TACE) Score könnte zumindest die Frage nach der Therapiefortführung geklärt werden. Das Ziel dieser Arbeit war es, den ART Score zu validieren und das Gesamtüberleben im Sinne eines Benchmarking zu vergleichen.

Material und Methoden: Insgesamt 48 Patienten/ Patientinnen mit diagnostiziertem HCC im BCLC Stadium A und B, welche mindestens zwei Zyklen einer TACE erhielten, wurden untersucht. Es wurden Leberfunktionsparameter bis zu 90 Tagen vor mit jenen nach der ersten Therapie miteinander verglichen. Das Gesamtüberleben aller Patienten/ Patientinnen wurde gesamt und getrennt nach den beiden ART-Gruppen statistisch ausgewertet und verglichen.

Ergebnisse: Das mediane Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation lag bei 21,8 Monaten. In der Gruppe mit einem ART Score $\leq 1,5$ lag das mediane Gesamtüberleben bei 26,4 Monaten, mit einem ART Score $\geq 2,5$ nur noch bei 18,6 Monaten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ($p=0,037$). Hinsichtlich der Leberfunktionsparameter konnte durch die TACE keine signifikante Änderung gezeigt werden.

Diskussion: Der ART Score zeigte eine signifikante Trennung der Patienten/ Patientinnen in zwei Überlebensgruppen. Daher kann er als prognostischer Score eingesetzt werden. Aufgrund der relativ einfachen Berechnung des ART Scores wäre er in den klinischen Alltag gut zu integrieren. Unnötige Nebenwirkungen und Krankenhausaufenthalte könnten vermieden und die Lebensqualität der Patienten/ Patientinnen somit gesteigert werden.

Abstract

Background: The hepatocellular carcinoma (HCC) is on the fifth place of the most common malignant tumors worldwide and is the second most common carcinoma-associated death. Often the tumor is diagnosed in an intermediate stage, BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) B. There the recommended therapy is transarterial chemoembolization (TACE). This therapy is not uniformly used for all patients. For the interval between cycles, optimal count of cycles and therapy restriction there are no clear recommendations. With the ART (Assessment for Retreatment with TACE) Score developed in Vienna the question of therapy restriction may be defined better. The aim of this study was to validate the ART Score and compare the overall survival for the purpose of benchmarking.

Material and Methods: Altogether 48 patients with diagnosed HCC in BCLC stage A and B, which underwent at least two cycles of TACE, were enrolled. Parameters of liver function were compared up to 90 days before with those after first therapy. Overall survival of all patients and divided according to both ART score groups was statistically evaluated and compared.

Results: Median overall survival of the whole study population is 21,8 months. In the group with ART score $\leq 1,5$ median overall survival is 26,4 months, with an ART score $\geq 2,5$ only 18,6 months. The difference between both groups was significant ($p=0,037$). Regarding parameters of liver function there was no statistically significant change due to TACE.

Discussion: The ART score showed a clear significant split of patients in two survival groups. Because of that it can be used as a prognostic score. Due to the simple determination of the ART score, it could be easily established in clinical routine. Unnecessary adverse effects and hospitalization could be avoided and life quality of patients thus improved.

1 Einleitung

1.1 Anatomie der Leber

Die Leber stellt das größte innere Organ des Menschen dar. Ihr Gewicht macht mit durchschnittlich 1500g ca. 2 % des gesamten Körpergewichtes aus. Durch Atrophie des Gewebes verringert sich das Gewicht bis zum hohen Alter auf ca. 50% des Gewichtes im Vergleich zur Zeit eines jungen Erwachsenen (1, 2). Der Sitz der Leber befindet sich im rechten Oberbauch. Nach kranial ist die Leber durch die Zwerchfellkuppen begrenzt und reicht rechts bis an den vierten und links an den fünften Intercostalraum heran. Der Unterrand liegt in etwa auf einer Linie zwischen dem Ansatz des neunten Rippenknorpels am rechten Rippenbogen und der Knochenknorpelgrenze der linken siebten Rippe. Im rechten Rippenbogenwinkel (Angulus infrasternalis) liegt die Leber der Bauchwand direkt an. Durch die Verwachsung mit dem Zwerchfell folgt die Leber den Atembewegungen und passt sich den veränderten Raumverhältnissen an (1).

Die Leber ist von einer bindegewebigen Kapsel (Glisson Kapsel) umgeben, welche das Parenchym schützt. Beinahe die gesamte Oberfläche der Leber ist vom Peritoneum viscerale, einer serösen Membran, überzogen. Dadurch erscheint die glatte Oberfläche glänzend. Nur die Area nuda der Facies diaphragmatica ist frei von Peritoneum, da an dieser Stelle eine Verwachsung mit dem Zwerchfell besteht. An der Leber kann man zwei verschiedene Flächen unterscheiden. Bereits erwähnt wurde die konvexe Facies diaphragmatica und die eher konkav gestaltete Facies visceralis. Getrennt werden diese durch einen scharfen Rand, den Margo inferior. Aufgrund der weichen Konsistenz passt sie sich die Leber an die Nachbarorgane an und entwickelt dadurch einige Impressionen an ihrer Oberfläche z.B. die Impressio renalis durch die rechte Niere an der Facies visceralis oder Rippenfurchen an der Facies diaphragmatica (1). Eine Übersicht ist in Abbildung 1 dargestellt.

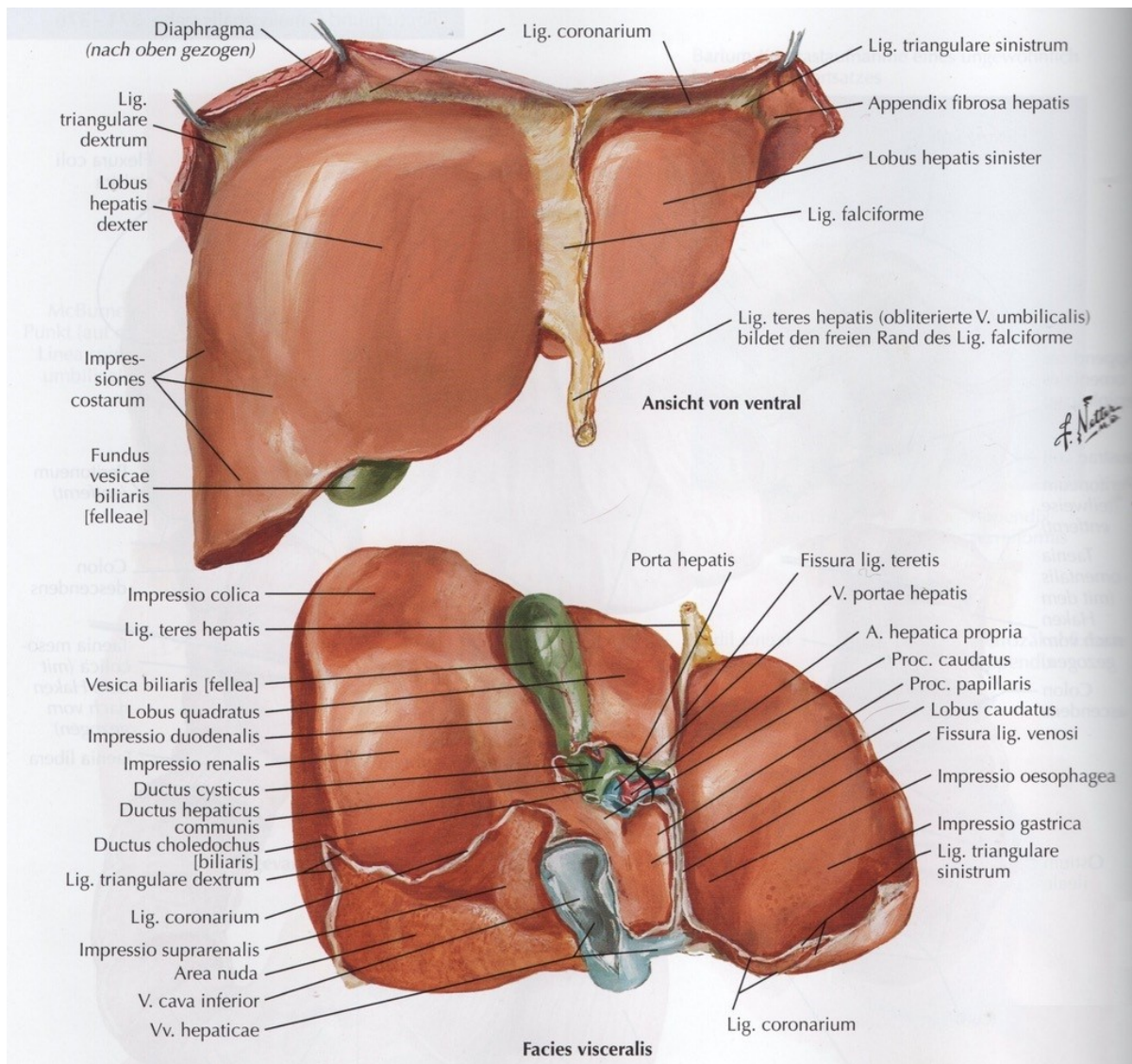


Abbildung 1: Anatomie der Leber (3)

Es lassen sich zwei funktionelle Leberlappen unterscheiden, welche durch die Rex-Cantlie-Linie (Hauptgrenzspalte) getrennt werden. Diese entspricht einer gedachten linearen Verbindung der Gallenblase mit der Vena Cava inferior. Die funktionelle Unterteilung beruht auf dem Verteilungsmuster der Hauptäste der Vena portae, Arteria hepatica und der Gallengänge. Anatomisch wird die Leber in einen Lobus dexter, Lobus sinister, Lobus caudatus und Lobus quadratus unterteilt. Die Grenze zwischen Lobus dexter und sinister bilden das Ligamentum falciforme hepatis und die Fissura sagittalis sinistra (Nebengrenzspalte). Vom Lobus dexter trennen die Fossa vesicae biliaris und der Sulcus venae caevae den Lobus caudatus und den Lobus quadratus ab (1). Weiters wird die Leber in

Segmente unterteilt, welche eine individuelle arterielle und venöse Versorgung und biliäre Drainage besitzen, die so genannten Couinaud'schen Segmente (Abbildung 2) (2). Durch die Verzweigung der Vena portae und der drei Venae hepatis (dexter, sinister, media) entstehen acht Segmente (4). Im Detail betrachtet zweigt sich die Vena portae in zwei Hauptäste auf, welche horizontal intrahepatisch nach links und rechts verlaufen. Auf ihrem Weg geben sie weitere Äste ab, die nach oben und unten ziehen. Jeder dieser Äste versorgt nun ein Lebersegment. Parallel dazu verlaufen Äste der Arteria hepatica und der intrahepatischen Gallengänge. Äste der abführenden Lebervenen dienen als Grenzen der Segmente. Diese Einteilung ermöglicht eine differenziertere Therapie (1).

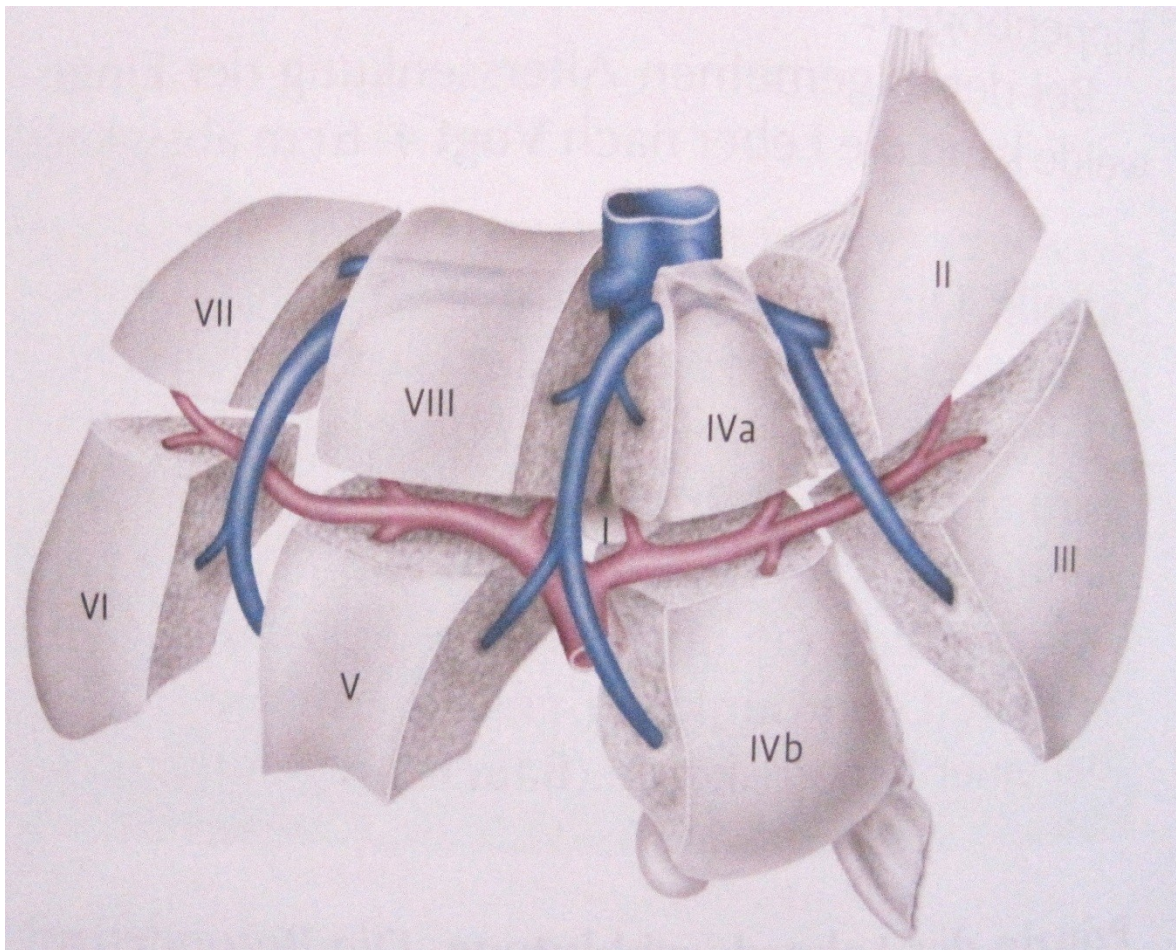


Abbildung 2: Couinaud'sche Segmente (5): Pfortader violett, Lebervenen blau

Eine Besonderheit stellt die Gefäßversorgung der Leber dar. An der Porta hepatis tritt die Vena portae und die Arteria hepatica in die Leber ein und die Ductus

hepatici aus der Leber aus. Die Arteria hepatica propria versorgt die Leber mit sauerstoff- und nährstoffreichem Blut und wird daher auch als Vas privatum bezeichnet. Noch bevor sie in die Leber eintritt, teilt sie sich in einen Ramus dexter und einen Ramus sinister, entsprechend der Versorgung der beiden Leberhauptteile. Teilweise existiert noch ein drittes Gefäß, die Arteria hepatica media. Sie entsteht entweder aus den beiden Hauptarterien, aus dem Truncus coeliacus oder aus einem seiner Äste. Meistens versorgt sie den Lobus caudatus. In ihrem Verlauf spalten sich die Arterien weiter in Segment- und Interlobulararterien auf, bis sie schließlich in die Sinusoide oder direkt in Pfortaderäste münden. Das zweite zuführende System ist die Pfortader, die venöses und mit Nährstoffen angereichertes Blut zur Leber führt. Sie wird als Vas publicum bezeichnet, da das Blut nicht nur der Leber alleine dient, sondern dem ganzen Körper. Die Pfortader speißt sich aus dem Zusammenfluss der Vena mesenterica superior und inferior, der Vena splenica und der Vena gastrica sinistra und führt somit Blut aus dem Großteil des Verdauungstraktes, des Pankreas und der Milz. Auch hier zweigen sich im Verlauf Äste ab und münden schließlich in die Lebersinusoide. Von dort aus gelangt das Blut über die Venae hepaticae in die Vena cava inferior. Die Pfortader ist sowohl mit der Vena cava superior als auch mit der Vena cava inferior verbunden, über die sogenannten portokavalen Anastomosen. Wird das Blut am Durchfluss durch die Leber gehindert, wie beispielsweise durch eine Leberzirrhose, staut sich das Blut vor der Leber zurück und umgeht die Leber. Dabei stehen drei alternative Wege zur Auswahl:

- Über die Venae oesophageae und weiter über die Vena azygos und Vena hemiazygos wird das Blut weiter in die Vena cava superior transportiert
- Über den Plexus rectalis weiter zu den Venae rectales inferior und media, über die Vena iliaca interna und communis zur Vena cava inferior
- Über die Venae paraumbilicales, die sich im Ligamentum teres hepatis befinden, zu den Bauchdeckenvenen und einerseits zur Vena iliaca externa weiter in die Vena cava inferior, andererseits zur Vena subclavia weiter in die Vena cava superior

Das ist auch der Grund, warum es bei einer Leberzirrhose zur Ausbildung von Ösophagusvarizen oder einem Caput medusae kommen kann (1).

1.2 Histologie der Leber

Den dominierenden Zelltyp bilden mit ca. 80% die Hepatozyten. Daneben finden sich weitere Zelltypen, welche immunologische, sekretorische und regulatorische Aufgaben haben (Tabelle 1) (2). Ausläufer der Glisson Kapsel strahlen als feine Bindegewebssepten in das Parenchym ein. Sie enthalten Gefäße, Gallengänge, Lymphgefäße und vegetative Nerven. Diese Bindegewebssepten machen nur ca. 2% der gesamten Lebermasse aus (6).

Die kleinste Einheit bildet ein annähernd sechseckig konfiguriertes Leberläppchen (Lobulus). Aufgebaut ist das Leberläppchen aus Hepatozyten, den Sinusoiden und einer Zentralvene. Im Zentrum liegt eine Zentralvene und an zumindest drei Ecken liegt ein Portalfeld. Dieses besteht aus der Glisson-Trias (Ast der Arteria hepatica, Ast der Vena portae, Ductus biliaris). Es können in einem Portalfeld auch mehrere Äste einer Arterie oder Vene sowie auch mehrere Gallengänge liegen. In den Leberläppchen sind die Hepatozyten trabekelförmig zwischen den dort liegenden Sinusoiden angeordnet. Dadurch ergibt sich eine speichenförmige Anordnung der Sinusoide innerhalb eines Läppchens mit einer Flussrichtung zur zentral gelegenen Zentralvene. Ein histologisches Schnittbild ist in Abbildung 3 zu sehen. Generell besitzen die Hepatozyten nur einen Zellkern, es kommen aber auch durchaus zweikernige Zellen im normalen Parenchym vor. An der den Gallenkanälchen zugewandten Seite kommen viele ABC-Transporter vor. Diese sezernieren unter Energieaufwand wasserlösliche Gallebestandteile in die Galle (6).

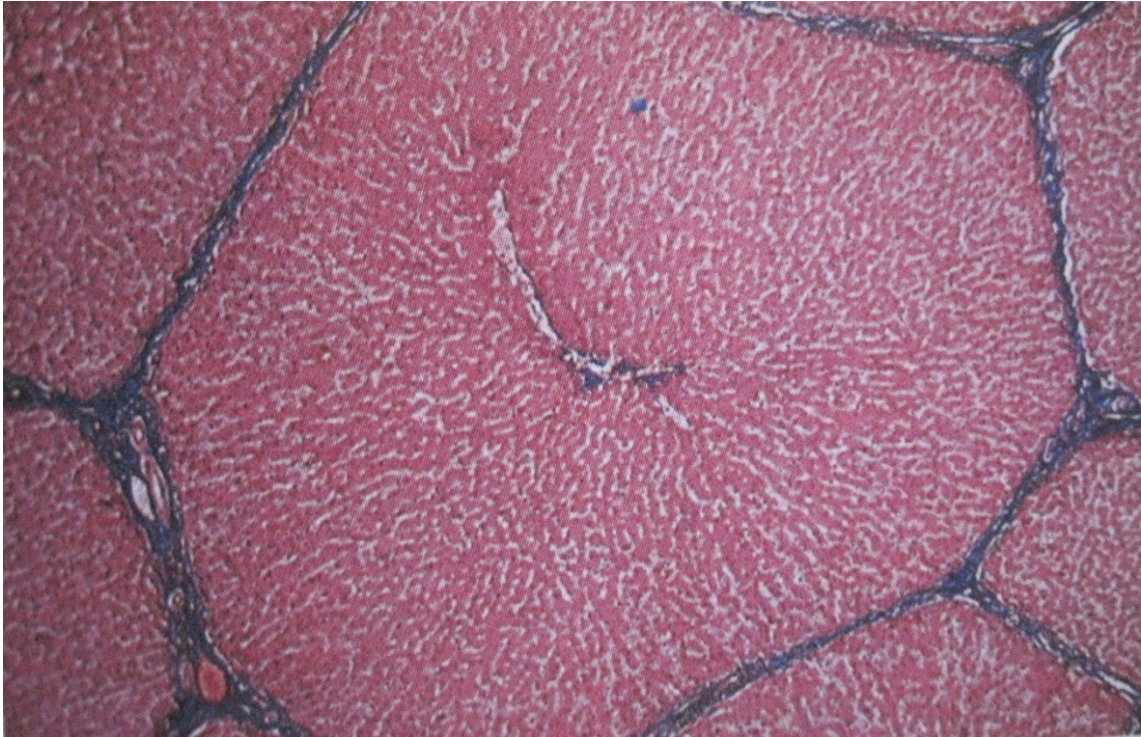


Abbildung 3: Normale Histologie der Leber (7)

Dort, wo die Hepatozyten aneinander liegen und nicht mit Sinusoiden in Verbindung stehen, verlaufen zwischen ihnen kleine Gallenkanälchen. Diese haben keine eigene Wandauskleidung, sondern sind nur durch die mit Mikrovilli besetzte Plasmamembran der Hepatozyten begrenzt. Sie markieren den Beginn der Gallenwege und transportieren die sezernierte Galle, mit Hilfe von kontraktile Filamenten (Aktin und Myosin), entgegen dem Blutfluss in die interlobulär gelegenen Gallenkanälchen. Tight Junctions zwischen den Hepatozyten verhindern einen Austritt der Galle in den Interzellulärraum und somit den Übertritt ins Blut (6).

Die Sinusoide besitzen ein diskontinuierliches Endothel mit großen, unverschlossenen Poren und einen weiteren Durchmesser als durchschnittliche Kapillare. Eine Basalmembran existiert nicht und die Poren sind siebplattenartig angeordnet. In der Wand kommen drei verschiedene Zellarten, nämlich Endothelzellen, Kupffer-Zellen und hepatische Sternzellen, vor. Das Blut fließt vom Gastrointestinaltrakt kommend über die Vena portae in die Sinusoide und dort weiter in die Zentralvenen und weiter über die Venae hepaticae in die Vena cava inferior. Arteriell Blut fließt begleitend über die Arteria hepatica ebenfalls in

die Sinusoide, in denen folglich ein arterio-venöses Mischblut fließt. Zwischen den Endothelzellen der Sinusoide und den Hepatozyten liegt der Dissé-Raum. Dieser Raum ist von der flüssigen Phase des Blutes gefüllt und der Ort des Stoffaustausches mit den Hepatozyten. Dies gelingt, da das Endothel durch die spezielle Bauweise keine Diffusionsbarriere darstellt und somit alle nicht zellulären Bestandteile des Blutes Zugang zu diesem Raum haben. Nur große Chylomikronen können nicht diffundieren. Proteine und Lipoproteine bis zu einer Größe von 70nm, die von den Hepatozyten sezerniert werden, haben über diesen Raum direkten Zugang zur Blutbahn. Kupffer-Zellen liegen der lumengerichteten Wandseite der Sinusoide an und sind leberspezifische Makrophagen. Zu ihren Aufgaben gehört die Phagozytose von beispielsweise Fremdpartikeln, Bakterien oder geschädigten Zellen. In den hepatischen Sternzellen sind große Lipidtropfen eingelagert, in denen sie Vitamin A speichern. Eine weitere Funktion ist die Produktion der intralobulären Bindegewebsfasern (6).

Tabelle 1: Die verschiedenen Zelltypen in der Leber inklusive Funktion

Zelltyp	Funktion
Hepatozyten	Sekretion von Proteinen und Galle, Cholesterin-, Glucose-, Glykogen- und Harnstoffmetabolismus, Entgiftung
Cholangiozyten	Auskleidung der Gallengänge, Transport und Kontrolle der Galle, Sekretion von Wasser und Bicarbonat
Sinusoidale Endothelzellen	Fenestrierter Plexus, ermöglicht Stoffaustausch zwischen Plasma und Hepatozyten, Cytokinsekretion, Antigenpräsentation
Pit Zellen	Natürliche Killerzelle, cytotoxisch
Kupffer-Zellen	Sekretion von Cytokinen, Phagozytose
Hepatische Sternzellen	Erhaltung der extrazellulären Matrix, Vorläufer von Myofibroblasten, Speicherung, Sekretion von Cytokinen, Regeneration nach Verletzung
Endothelzellen	Auskleidung von Blutgefäßen, Kontrolle des Blutflusses

1.3 Physiologie der Leber

Die Leber ist die größte Drüse des menschlichen Körpers, welche sowohl exokrine als auch endokrine Eigenschaften besitzt. Als wichtiges Stoffwechselorgan nimmt sie die aus dem Blut der Pfortader kommenden Stoffe auf, speichert oder verstoffwechselt diese und gibt auch entstandene Stoffwechselprodukte wieder in das Blut ab. Körpereigene und körperfremde Substanzen werden in der Leber entgiftet und so umgewandelt, dass sie ausscheidbar werden. Weiters synthetisiert die Leber wichtige Proteine (z.B. Plasmaproteine, Hormone und Blutgerinnungsfaktoren) und dient als Speicherort für einige Vitamine (8). Ihre exokrine Hauptfunktion stellt die Galleproduktion dar (2). Täglich werden von der Leber ca. 500-1000 ml pro Tag gebildet. Zusammengesetzt wird die Galle aus den Gallosalzen, verschiedenen Phospholipiden wie z.B. Lecithin und Gallefarbstoffen aus Abbauprodukten, als wichtigste das Bilirubin aus dem Hämoglobinabbau. Wasser, Elektrolyte und Cholesterin sind ebenfalls in der Galle enthalten. Die Gallensäuren werden hauptsächlich aus einem enterohepatischen Kreislauf zurückgewonnen und nur bis zu 10% neu synthetisiert. Cholesterin bildet den Ausgangsstoff der Gallensäuren. Unterschieden werden primäre und sekundäre Gallensäuren. Durch Einführung verschiedener funktioneller Gruppen, den Aufbruch von Doppelbindungen, die Kürzung der Kohlenstoffatome und Hydroxylierungen entsteht aus Cholesterin die wichtigste primäre Gallensäure, die Cholsäure. Vor der Sezernierung in den Darm, werden die primären Gallensäuren entweder mit Glycin oder Taurin konjugiert, um sie wasserlöslicher zu machen. Diese werden im Darm von den Darmbakterien abgespalten und anschließend erfolgt eine Dehydroxylierung. Somit sind die sekundären Gallensäuren entstanden. Die Regulation der Synthese erfolgt über eine negative Rückkoppelung. Einerseits wird die Cholesterinsynthese gestoppt durch eine Hemmung der β -HMG-CoA-Reduktase, andererseits wird die Synthese der Gallensäuren gehemmt durch Hemmung der Cholesterin-7- α -Hydroxylase. Für die Verdauung ist die Galle ein wichtiger Emulgator und aktiviert verschiedene Enzyme wie beispielsweise die Pankreaslipase. Als zweite große Aufgabe erfüllt sie eine Ausscheidungsfunktion für Abbauprodukte (Bilirubin) und Medikamente (8).

Im Kohlenhydratstoffwechsel wird die Glukose nach der Aufnahme in die Leber entweder für die Energieversorgung verwendet oder weiter in Form von Glykogen gespeichert. Die Glukose wird dabei insulinunabhängig in die Leber aufgenommen. Weiters kann sie für die Biosynthese verwendet werden oder über den Pentosephosphatzyklus verstoffwechselt werden, um Bausteine für die Herstellung von Nukleotiden zu liefern. Die Leber verstoffwechselt auch den Großteil der aufgenommenen Fructose. Sind die Glykogenreserven verbraucht, liefert die Leber neue Energie aus der Glukoneogenese. Die entstandene Glukose kann dann dank der Glukose-6-Phosphatase auch wieder aus den Hepatozyten ins Blut gelangen. So sorgt die Leber für einen kontinuierlichen Blutglukosespiegel und die Versorgung wichtiger Organe z.B. des Gehirns (8).

Im Fettstoffwechsel gelangen die Fette zunächst über die Lymphgefäße direkt ins Blut und schließlich in die Organe. Erst die nicht benötigten Fette gelangen zurück in die Leber. Dort werden sie umgebaut und wieder an die Peripherie geschickt. In der Leber werden Fette zu Triglyceriden umgebaut, um sie zu speichern, oder als Very low Density Lipoproteine (VLDL) in das Fettgewebe entsandt, um dort gespeichert zu werden, oder sie werden zu anderen Fetten, z.B. für die Membransynthese umgebaut. Herrscht ein hoher Glukose- oder Aminosäurespiegel, werden daraus neue Fette synthetisiert, so findet der größte Teil der Cholesterinbiosynthese in der Leber statt. In Zeiten eines geringen Nährstoffangebotes werden Fette aus der Peripherie in der Leber mittels β -Oxidation zur Energiegewinnung abgebaut. Teilweise werden sie auch als Ketonkörper abgebaut (8).

Die Leber nützt die aufgenommenen Aminosäuren einerseits für die Glukoneogenese, andererseits für die Synthese wichtiger Proteine. So werden Blutgerinnungsfaktoren, Albumin oder auch Proteine für den Fetttransport (z.B. VLDL) synthetisiert. Stehen keine Aminosäuren aus der Nahrung zur Verfügung, kommt es zum Muskelabbau um diese zu gewinnen. Dabei werden glukogene Aminosäuren für die Glukoneogenese verwendet und katabole Aminosäuren zu Ketonkörpern umgebaut. Schlussendlich wird der enthaltene toxische Ammoniak über den Harnstoffzyklus zum wasserlöslichen Harnstoff abgebaut und ausgeschieden (8).

Die Leber erfüllt auch eine wichtige Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion. Den zweiteiligen Vorgang, bestehend aus dem Umbau von funktionellen Gruppen und der Koppelung an polare Substanzen, durchlaufen die Substanzen, um später über die Niere oder die Galle ausgeschieden werden zu können.. Ziel ist es, damit eine inaktive, wasserlösliche Verbindung zu schaffen. Dieser Vorgang gilt für körpereigene Substanzen (z.B. Bilirubin, Steroidhormone oder Gallensäuren) und körperfremde Substanzen (z.B. Alkohol, Medikamente) (8).

Für manche Vitamine dient die Leber als Speicherort. So wird Vitamin A in den hepatischen Sternzellen gespeichert. Eine große Reserve an Cobalamin befindet sich ebenfalls in der Leber und reicht für etwa 100 Tage. Im Falle einer Leberschädigung machen sich folglich früher oder später Mangelzustände bemerkbar. Aber auch pathologische Speicherungen kommen vor. So kommt es bei Speicherkrankheiten zu Einlagerungen von Eisen, Kupfer oder Glykogen (8).

1.4 Leberzirrhose

1.4.1 Definition

Leberzirrhose ist definiert als diffuser Prozess, der sich durch Fibrose und Umbau von strukturell normalen in strukturell abnorme Leberparenchymknoten auszeichnet (9).

1.4.2 Ätiologie und Epidemiologie

In der westlichen Welt sind die häufigsten Gründe, an einer Leberzirrhose zu erkranken, Alkoholabusus, Hepatitis C-Infektion und nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD, non alcoholic fatty liver disease) (10, 11). Es existieren geographische Unterschiede bezüglich der Ätiologie. Alkohol stellt im westlichen Europa die häufigste Ursache einer Zirrhose dar, in Osteuropa stehen Virushepatitis C und B an oberster Stelle und in Zentraleuropa teilen sich Alkohol und Virushepatitiden den ersten Platz. In Österreich waren die drei Hauptursachen im Jahr 2016 Alkohol, gefolgt von Hepatitis C und Hepatitis B. Den Daten des Global burden of Disease Projektes 2016 zufolge, liegt die mediane Prävalenz von Alkoholabusus im Zusammenhang mit Zirrhose und chronischer Lebererkrankung in Europa bei 312 pro 100.000, Hepatitis C bei 212 pro 100.000, Hepatitis B bei 130 pro 100.000 und bei anderen Ursachen gesammelt bei 116 pro 100.000. Die Mortalität der Zirrhose zeigt in den letzten Jahren in Österreich einen Abwärtstrend (12).

Weltweit gesehen, starben 2010 ca. eine Million Menschen an den Folgen der Leberzirrhose. Das entspricht ca. 2% der Todesfälle in diesem Jahr (13). Diese Zahlen zeigen, welche große Bedeutung chronische Lebererkrankungen und Leberzirrhose in der heutigen Gesellschaft haben.

1.4.3 Pathogenese

Das Endergebnis einer chronischen Lebererkrankung verschiedenster Ätiologien ist, über den Weg der Fibrose, die Zirrhose. Es gibt trotz unterschiedlicher Grunderkrankungen gemeinsam auftretende Veränderungen. Die Sinusoide verändern ihre Struktur derart, dass sie jenen von Kapillaren ähneln. Hepatozyten degenerieren und regenerieren wieder in Form von Parenchymknoten. Das fibrotische Gewebe proliferiert und unterteilt das Leberparenchym in abgetrennte Knoten. Durch chronische inflammatorische Prozesse oder rezidivierenden Schädigungen des Parenchyms werden hepatische Sternzellen (Ito-Zellen) aktiviert und wandeln sich in Myofibroblasten um (11, 14). Die Umwandlung wird unter anderem getriggert von platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) und Interleukin-1 (IL-1). Aktivierte Sternzellen synthetisieren vermehrt Kollagen und andere Bestandteile der extrazellulären Matrix, was zu einer Fibrose führt (14).

Die fenestrierten Endothelzellen der Sinusoide spielen ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese. Durch chronische Schädigung von beispielsweise Alkohol kommt es zu einer Abnahme der Fenestrierung und auch Ausbildung einer Basalmembran. Diese beiden Veränderungen findet man häufig in zirrhotisch veränderten Lebern. Sie besitzen aber auch ambivalente Funktionen. Einerseits können sie IL-33, PDGF und TGF-1 β (11, 14) synthetisieren, was die Sternzellen stimuliert sich in Myofibroblasten umzuwandeln, andererseits fördern sie die Regression einer Fibrose durch eine vascular endothelial growth factor (VEGF) vermittelte Stickstoffmonoxid (NO) Synthese. Die in den Wänden der Sinusoiden vorkommenden Kupffer-Zellen können nach verschiedensten zellschädigenden Prozessen ebenfalls Sternzellen aktivieren. Der Pfortaderdruck wird durch Kupffer-Zellen gesteigert, indem sie vermehrt Thromboxan A2 freisetzen (14).

Hepatozyten spielen die komplizierteste Rolle in der Entstehung von Fibrose und in weiterer Folge Zirrhose. Entweder induziert eine chronische Lebererkrankung

eine Apoptose oder eine Regeneration der Hepatozyten. Die zugrundegehenden Hepatozyten scheiden reaktive Sauerstoffspezies aus, welche wiederum Sternzellen aktivieren. Zusätzlich dienen apoptotische Zellen als inflammatorischer Reiz und dies führt letztendlich zur Entwicklung und Verschlechterung einer Fibrose. Ist die Fibrose bereits weit fortgeschritten, schütten Hepatozyten vermehrt TGF- β 1 aus und treiben die fibrotischen Veränderungen weiter voran (14).

Um die Prozesse, die sich bei einem fibrotischen bzw. zirrhotischen Umbau der Leber abspielen zu koordinieren, werden Cytokine benötigt. Die zentrale Rolle spielt TGF- β 1. Es wird von mehreren Zelltypen der Leber synthetisiert und erreicht sein Maximum während der Zirrhose. Nach der Aktivierung der Sternzellen, kommt es zu einer positiven Rückkoppelung über eine autokrine Schleife und führt so zu einer Progression der Fibrose. Weiters kommt es zu einer Aktivierung von Genen der extrazellulären Matrix, Inhibierung deren Abbaus und letztendlich vermehrten Kollagenablagerungen. In den Hepatozyten führt TGF- β 1 zur verringerten DNA Synthese und Induktion einer Apoptose. Dadurch kommt es zu einem Zellverlust und geringerer Masse an vitalem Leberparenchym (14).

Der von geschädigten Kupfferzellen synthetisierte PDGF bindet an hepatischen Sternzellen. Dort führt es nach Aktivierung der hepatischen Sternzellen zu einer Inhibition der Kollagenasen und zu einem verringerten Abbau der extrazellulären Matrix. Besonders die Unterform PDGF-D spielt eine entscheidende Rolle im Matrixumbau der Leber, da sie fibrogene und mitogene Effekte auf die Sternzellen hat (14).

TNF- α zeigt proinflammatorische und zytotoxische Effekte in nicht parenchymatösen Leberzellen. Es führt zu einer Reduktion der spontanen Apoptose in Sternzellen durch Reduktion proapoptotischer Signale und Hochregulierung antiapoptotischer Signale. Einzelne Studien haben aber auch gezeigt, dass TNF- α Apoptosen in Sternzellen und antifibrotische Effekte auslösen kann (14).

Kupffer-Zellen und sinusoidale Endothelzellen produzieren Interleukine, wobei besonders IL-1 ein direkter Aktivator der Sternzellen ist und diese anregt, vermehrt Matrix Metalloproteinasen zu synthetisieren. Daneben existieren aber auch

antifibrotische IL, die zur Reparatur der Leber dienen oder zur Inhibition der Sternzellen führen (14).

1.4.4 Morphologie

Grundsätzlich lässt sich die Leberzirrhose in einen mikronodulären und einen makronodulären Typ unterteilen. Durch ständige Regeneration und einen Umbau der Parenchymknoten kann auch von einem dritten Typ, dem Mischtyp, ausgegangen werden. Anhand der Morphologie lässt sich die Ätiologie nicht sicher ableiten (15).

Bei dem mikronodulären Typ werden ca. 3 Millimeter große Parenchymknoten von zarten Bindegewebssepten abgetrennt (Abbildung 4). Die Knoten sind nicht mehr im Sinne eines klassischen Leberläppchens aufgebaut und eine Zentralvene liegt nicht mehr vor (15).



Abbildung 4: Mikronoduläre Leberzirrhose makroskopisch (16)

Einige Zentimeter große, im Gegensatz zum oben genannten Typ, unregelmäßige Knoten, zeichnen den makronodulären Typ aus (Abbildung 5). Breite Bindegewebssepten umschließen diese Knoten. Im Parenchym finden sich Portalfelder und efferente Venen. Als Folge von großen Nekrosearealen können auch Narbenfelder vorkommen (15).



Abbildung 5: Makronoduläre Leberzirrhose makroskopisch (16)

Histologisch lassen sich eine aktive und eine inaktive Zirrhose unterscheiden. In der aktiven Form lassen sich noch Zeichen einer Parenchymzerstörung, wie Nekrosen oder Entzündungszellen, erkennen (15). In einer Bindegewebsfärbung lassen sich die vermehrten fibrösen Septen eindeutig erkennbar, wie in Abbildung 6 zu sehen ist.

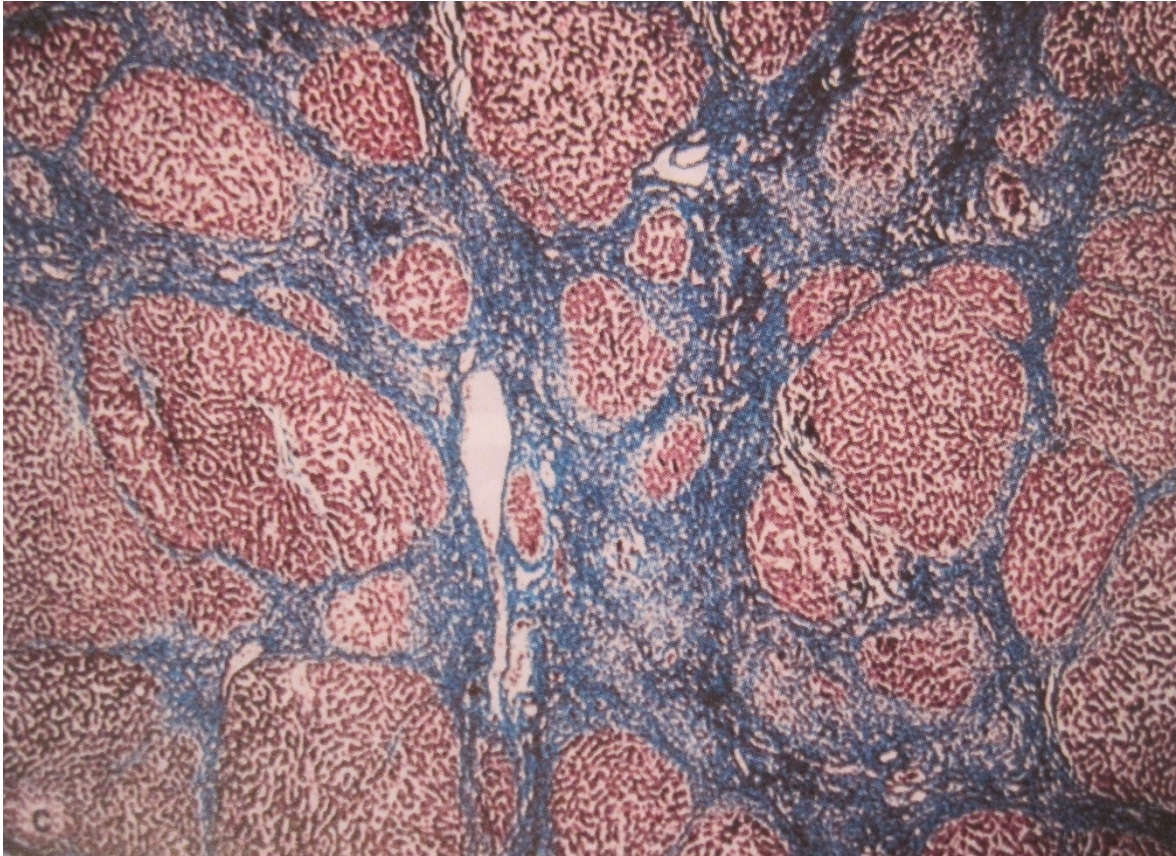


Abbildung 6: Histologisches Bild einer Leberzirrhose, Bindegewebsfärbung, 40-fache Vergr., Bindegewebsfasern blau (16)

1.4.5 Klinik und Therapie

Am Beginn verläuft die Zirrhose meist über lange Zeit ohne Symptome. Häufig ist die initiale Präsentation im Stadium der Dekompensation oder teilweise erst im Rahmen einer Obduktion erkennbar. Wird eine klinisch asymptomatische Zirrhose entdeckt, dann meist als Zufallsbefund während Untersuchungen aus anderen Gründen. Als Folge der portalen Hypertension kommt es zur Splenomegalie, Aszites oder einem Caput medusae. Durch Störungen im Steroidmetabolismus wird auch die Hormonbalance gestört und es kommt zur Gynäkomastie, Verlust des männlichen Behaarungstyps und einem Palmarerythem. Weitere Symptome sind Ikterus, Müdigkeit, Muskelabbau, Gewichtsverlust und Flapping Tremor. Als Folge kommt es zu einer Dekompensation, die lebensbedrohliche Symptome wie Ösophagusvarizenblutung oder spontane bakterielle Peritonitis zur Folge haben kann. Eine Entwicklung eines HCC mit jährlicher Inzidenz von 2-7% pro Jahr ist ebenfalls eine gefürchtete Komplikation (11).

Um die Prognose eines Patienten/ einer Patientin einschätzen zu können, nutzt man den Child-Pugh-Score, welcher aus klinischen und labormedizinischen Parametern aufgebaut ist. Die einzelnen Punkte der Parameter werden addiert und anschließend wird das Ergebnis in drei Prognosegruppen unterteilt (Tabelle 2 und 3) (17).

Tabelle 2: Child-Pugh-Score

Punkte	1	2	3
Encephalopathie	nein	Grad I-II	Grad III-IV
Aszites	nein	leicht	mittelgradig
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2

Tabelle 3: Child-Pugh-Klassen

Child-Pugh-Klasse	Punkte	1-Jahres-Überleben (%)
A	5-6	nahezu 100
B	7-9	80
C	10-15	45

Die Therapie stützt sich hauptsächlich auf die Behandlung der Ursache der Zirrhose. Alkoholabstinenz ist essentiell in der Therapie einer alkoholbedingten Zirrhose und in der Prävention einer Dekompensation. Die antivirale Therapie und die Therapie eines metabolischen Syndroms sind weitere Möglichkeiten die Progression zu verringern (11). Um ein mögliches HCC frühzeitig zu erkennen, sollten die Patienten/ Patientinnen regelmäßig in einem Intervall von sechs Monaten gescreent werden. Dabei zählt eine Ultraschalluntersuchung als effektivste Methode. Serologische Tests wie α -Fetoprotein (AFP) Level haben sich für das Screening als nicht praktikabel herausgestellt. Erhöhte Level sind zwar ein Zeichen für ein höheres Risiko ein HCC zu entwickeln, fluktuierende Werte können aber auch mit einer wechselnden Schwere der Ausprägung der zugrundeliegenden Lebererkrankung zusammenhängen (18).

1.5 Hepatozelluläres Karzinom

Bei einem HCC handelt es sich um einen malignen, epithelialen Tumor, welcher eine hepatozelluläre Differenzierung aufweist (19).

1.5.1 Ätiologie und Epidemiologie

Das HCC stellt laut Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organisation) im Jahr 2015 den fünfthäufigsten malignen Tumor weltweit dar und ist die zweithäufigste Ursache für einen Karzinom-assoziierten Tod (20). Listet man die Zahlen nach Geschlechtern auf, so zeigt sich eine männliche Prädominanz (Männer:Frauen = 4-6:1 (19)). Bei Männern liegt das HCC an fünfter und bei Frauen an siebenter Stelle der häufigsten Karzinome. Das liegt möglicherweise an der höheren Expositionsrate der Männer an Risikofaktoren (21). Die Inzidenz des HCC steigt kontinuierlich im Alter, wobei es einen Höhepunkt um das 70. Lebensjahr erreicht (18). In der Leber ist das HCC mit ca. 90% der häufigste maligne Primärtumor (19).

Generell tritt ein HCC fast immer in einer zirrhotisch veränderten Leber auf. Somit sind alle Erkrankungen und Risikofaktoren einer Zirrhose auch für die Entwicklung eines HCC verantwortlich. Der größte Risikofaktor ein HCC zu entwickeln ist eine chronische Hepatitis B-Infektion. Am häufigsten kommt es bei einer vertikalen Infektion zu einem chronischen Verlauf. Besonders in den Hepatitis B-Endemiegebieten, wie im West Pazifik oder in Afrika, gehen ca. 50-80% der HCC Fälle auf diese Erkrankung zurück. Patienten/Patientinnen, die an einer chronischen Hepatitis B leiden, haben ein 15%-40%-iges Lebenszeitrisko an einer Zirrhose und/oder HCC zu erkranken. In einer zirrhotisch veränderten Leber ist das Risiko ein HCC zu entwickeln höher als in einer nicht zirrhotisch veränderten Leber. Die Todesfälle, welche auf ein HCC durch chronische Hepatitis B zurückgehen, sind im Zeitraum von 1990-2010 um ca. 62% gestiegen (20).

Hepatitis C ist ebenfalls ein Risikofaktor. Viele Infektionen geschahen vor der Zeit der Entdeckung des Virus und der Überprüfung der Blutprodukte. Aktuell spielen eher Injektionen bei Drogenabusus oder Stichverletzungen im medizinischen Bereich eine Rolle. In den USA gehen ca. 50% der HCC Fälle auf eine Hepatitis C Infektion zurück (20).

Ein beunruhigender Trend ist die steigende Inzidenz an NAFLD bedingter Zirrhose und HCC Fällen mit einer weltweiten Prävalenz von NAFLD von ca. 24%. Es gibt hier auch immer mehr Fälle von HCC in einer nicht zirrhotischen Leber im Vergleich zu anderen oben genannten Risikofaktoren. In ca. 37% in den USA und ca. 16% in Europa ist die Ursache eines HCC Übergewicht, unabhängig ob NAFLD assoziiert oder nicht. Weiters stellt Diabetes mellitus Typ 2 einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC mit einer Odds Ratio von 2,87 dar (20).

In Ost-Asien und der Sub-Sahara ist die Bevölkerung vermehrt Aflatoxin B1 ausgesetzt, was zu einem HCC führen kann (22). Dieses Toxin stammt aus *Aspergillus flavus*, einem Schimmelpilz. Hauptsächlich ist er in diesen Endemiegebieten in kontaminierten Erdnüssen oder Getreide zu finden (19).

1.5.2 Makroskopie

Makroskopisch lassen sich drei Typen unterscheiden: der massiven Typ, der multinoduläre Typ und der diffuse Typ. Beim massiven Typ besteht der Tumor aus einem großen Tumorknoten (Abbildung 7), wohingegen beim multinodulären Typ mehrere Tumorknoten synchron in der Leber auftreten (Abbildung 8). Eine diffuse Infiltration ist das Kennzeichen des dritten Typs. Manchmal sind die Tumorknoten bekapselt. Je nach Differenzierungsgrad zeigt der Tumor eine braun-rote, grünliche oder grau-weiße Farbe an der Schnittfläche. Häufig findet man Gefäßeinbrüche und manchmal auch Nekrosen oder Einblutungen (19).

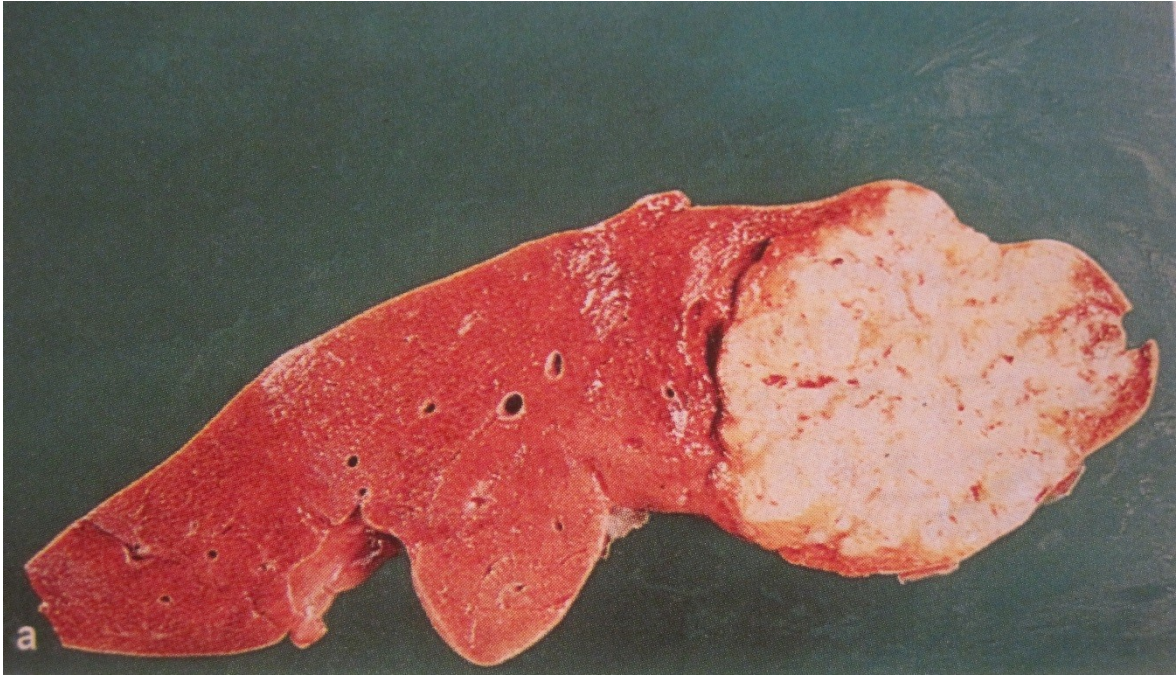


Abbildung 7: Massiver Typ eines HCC, makroskopisch (23)



Abbildung 8: Mikronodulärer Typ eines HCC, makroskopisch (23)

1.5.3 Histopathologie

Das häufigste Wachstumsmuster ist das trabekuläre. Dabei sind die Tumorzellen in mehr als 3 Zelllagen breite Trabekel angeordnet und ähneln somit noch am stärksten dem normalen Leberparenchym. Ein pseudoglanduläres Wachstumsmuster, bei dem man proteinartiges Material oder Galle im Lumen findet, kommt ebenfalls vor. Als dritte Variante existiert ein solides Muster (24). Als letzte Variante kann es auch zu einem sarkomatoiden Wachstumsmuster kommen (25). Generell ist der Tumor gut vaskularisiert, besitzt spärlich umgebendes Stroma und zeigt eine gesteigerte mitotische Aktivität (24, 25). Die polygonalen Tumorzellen zeigen reichlich eosinophiles, granuliertes Zytoplasma mit deutlich erkennbaren Zellgrenzen und einer gesteigerten Kern-Plasma-Relation zugunsten des Zellkernes. Nukleolen sind teilweise deutlich zu erkennen. Häufig findet man eine Gefäßinvasion oder Thromben innerhalb des Tumors. Weiters können auch Mallory-Denk Körper in bis zu 25% der Fälle vorkommen (25). In weiter fortgeschrittenen Tumoren treten vermehrt unpaare Arterien auf, die keine Verbindung zu einem Portalfeld besitzen (24).

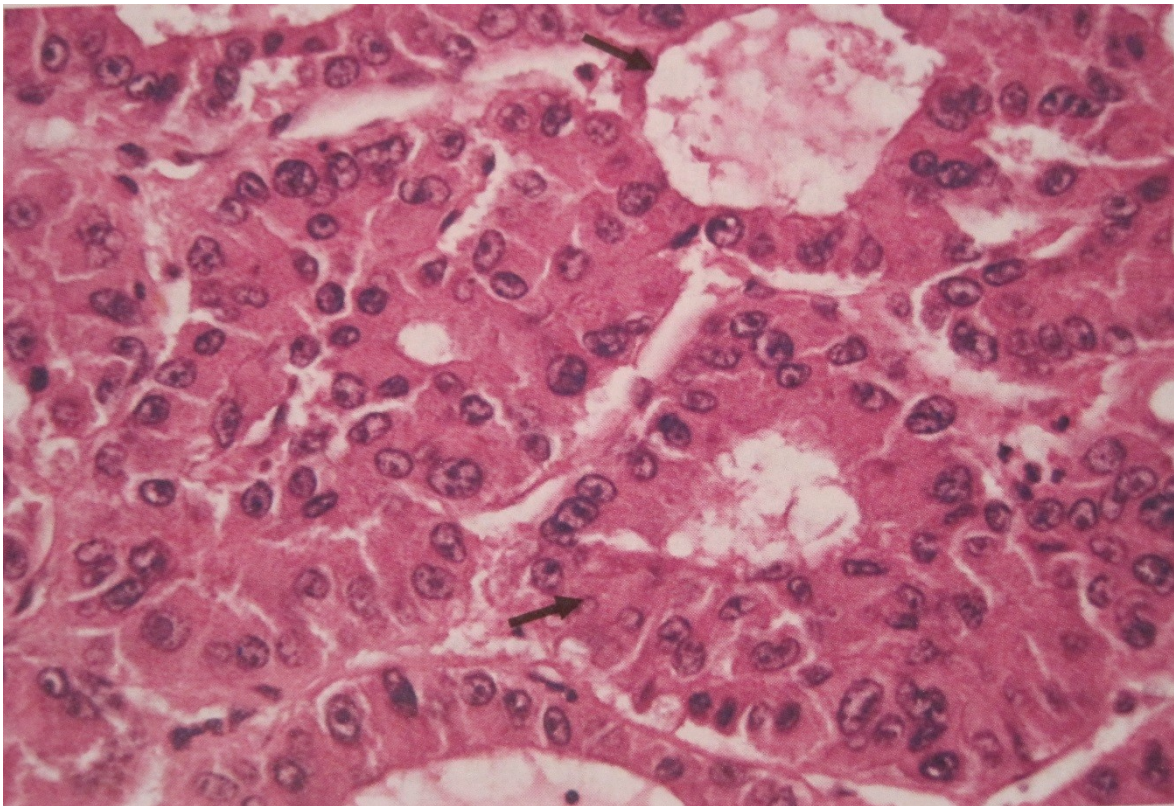


Abbildung 9: Hochdifferenziertes HCC, histologisch, HE-Färbung, 200-fach Vergr., Pfeile deuten auf glanduläre Formen durch das HCC (23)

Da die Leber Ort für Metastasen häufiger Tumore ist, kann es manchmal notwendig sein, den hepatozellulären Ursprung des Tumors sicherzustellen. Dafür eignet sich am besten eine immunhistochemische Färbung mit Hepatozyt Paraffin 1 (HepPar1), da es der sensitivste und spezifischste Marker ist. Alternativ ist auch eine Färbung mit polyclonalem carcinoembryonem Antigen (pCEA) möglich. Dieses ist zwar auch in vielen Adenokarzinomen positiv, zeigt aber in HCCs ein typisches Maschendrahtzaun-Muster um die Gallencanaliculi. In beiden Fällen nimmt die Sensitivität und Spezifität mit zunehmender Dedifferenzierung ab. Umgekehrt verhält es sich bei AFP, bei dem die Positivität mit steigender Dedifferenzierung zunimmt. Außerdem ist normales Leberparenchym AFP negativ, wobei HepPar1 und pCEA auch in normalem Leberparenchym positiv ist. Im HCC färbt sich Cytokeratin (CK) 8 und 18 positiv und CK7, CK19 und CK20 negativ (24).

Neben dem gerade beschriebenen klassischen Subtypus des HCCs unterscheidet man noch weitere histologische Subtypen. Das fibrolamelläre HCC kommt eher bei jüngeren Patienten ohne Zirrhose vor. Makroskopisch zeigen sich fibröse Septen und teilweise eine zentrale Narbe mit oder ohne Kalzifikation. Der Tumor wächst trabekulär oder in Balken und ist von Kollagenfasern durchsetzt. Spindelförmige Tumorzellen mit bizarren anaplastischen Figuren zeichnen das sarkomatöse HCC aus. Riesenzellen können vorkommen, sind aber nicht nur in diesem Subtyp zu finden. Dieser Subtyp kann als eigenständiger Tumor oder gemeinsam mit einem klassischen HCC vorkommen. Ein szirrhöses HCC zeichnet eine starke fibröse Veränderung durch vorherige antitumorale Therapie, oder selten ohne vorangegangene Therapie aus. Zellen mit klarem Zytoplasma auf Grund Glykogeneinlagerung und Fettvesikeln in trabekulärem Wachstumsmuster sind die Kennzeichen einer klarzelligen Variante eines HCC. Es besteht eine gewisse männliche Prädominanz in diesem Subtyp. Das steatohepatitische HCC zeigt Steatose in mehr als 5% des Tumors, Mallory-Denk Körper, ein lymphoplasmazelluläres Entzündungsinfiltrat mit neutrophilen Granulozyten, Fibrose und Ballooning der Hepatozyten. Diese Variante kommt häufig bei NAFLD vor (24). Bei dem diffusen zirrrose-ähnlichem HCC handelt es sich um eine seltene Variante, die eine ausgedehnte Leberbeteiligung aufweist und aus kleinen zirrrose-ähnlichen Knoten aufgebaut ist (25).

Innerhalb von verschiedenen Patienten/ Patientinnen oder sogar innerhalb eines Patienten/ einer Patientin verhält sich der Tumor hinsichtlich der histopathologischen Merkmale äußerst variabel. Eine Theorie dahinter ist, dass sich das HCC initial gut differenziert präsentiert. Im Laufe der Progression und des Wachstums kommt es zu einer Dedifferenzierung innerhalb des Tumorknotens. Das neue, weniger differenzierte Gewebe ersetzt dabei schrittweise die differenzierten Areale, bis in einem fortgeschrittenen Stadium keine gut differenzierten Areale mehr erkennbar sind. Man spricht dabei von einer Knoten-in-Knoten-Erscheinung (24).

Intrahepatische Metastasierung ist sehr häufig, aber auch hämatogen extrahepatische Metastasen in Lunge, Knochen und Haut treten häufig auf. Lymphogene Metastasen finden sich am ehesten in den portalen Lymphknoten (19).

Das HCC wird üblicherweise nicht, wie im klassischen Grading bei anderen Tumoren, in drei, sondern in vier Grade eingeteilt. Ein Überblick über die Charakteristiken der einzelnen Grade ist in Tabelle 4 dargestellt (26).

Tabelle 4: Grading des HCC nach WHO Kriterien

Grad	G	Architektur	Zytologie
gut differenziert	G1	dünne Trabekel, häufig acinäre Strukturen	Minimale Atypien
mäßig differenziert	G2	Trabekel mit >3 Zellagen oder acinär	Reichlich eosinophiles Zytoplasma, runde Zellkerne mit deutlichen Nukleolen
schlecht differenziert	G3	solides Wachstum	Milder bis deutlicher Pleomorphismus
undifferenziert	G4	solides Wachstum	Wenig Zytoplasma, spindelzellige oder runde Zellen

1.5.4 Staging Systeme

Staging Systeme dienen dazu, Patienten/ Patientinnen in Gruppen einzuteilen, um eine gezieltere Prognose abgeben und eine Therapieentscheidung treffen zu können. Anhand von Tumormerkmalen, Laborparametern oder des Performance Status, um nur einige zu nennen, erfolgt die Zuteilung in die verschiedenen Gruppen. Es existieren verschiedene Staging Systeme in Europa und Asien (27), die European Association for the Study of the Liver empfiehlt das Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System (Abbildung 10 (28)), um die Prognose einzuschätzen und Therapieentscheidungen zu treffen. Dieses berücksichtigt unter anderem die Leberfunktion (Child Pugh Stadium), den Zustand des Patienten/ der Patientin (Performance Status, Begleiterkrankungen) und histologische Merkmale (Gefäßinvasion, TNM System) (18).

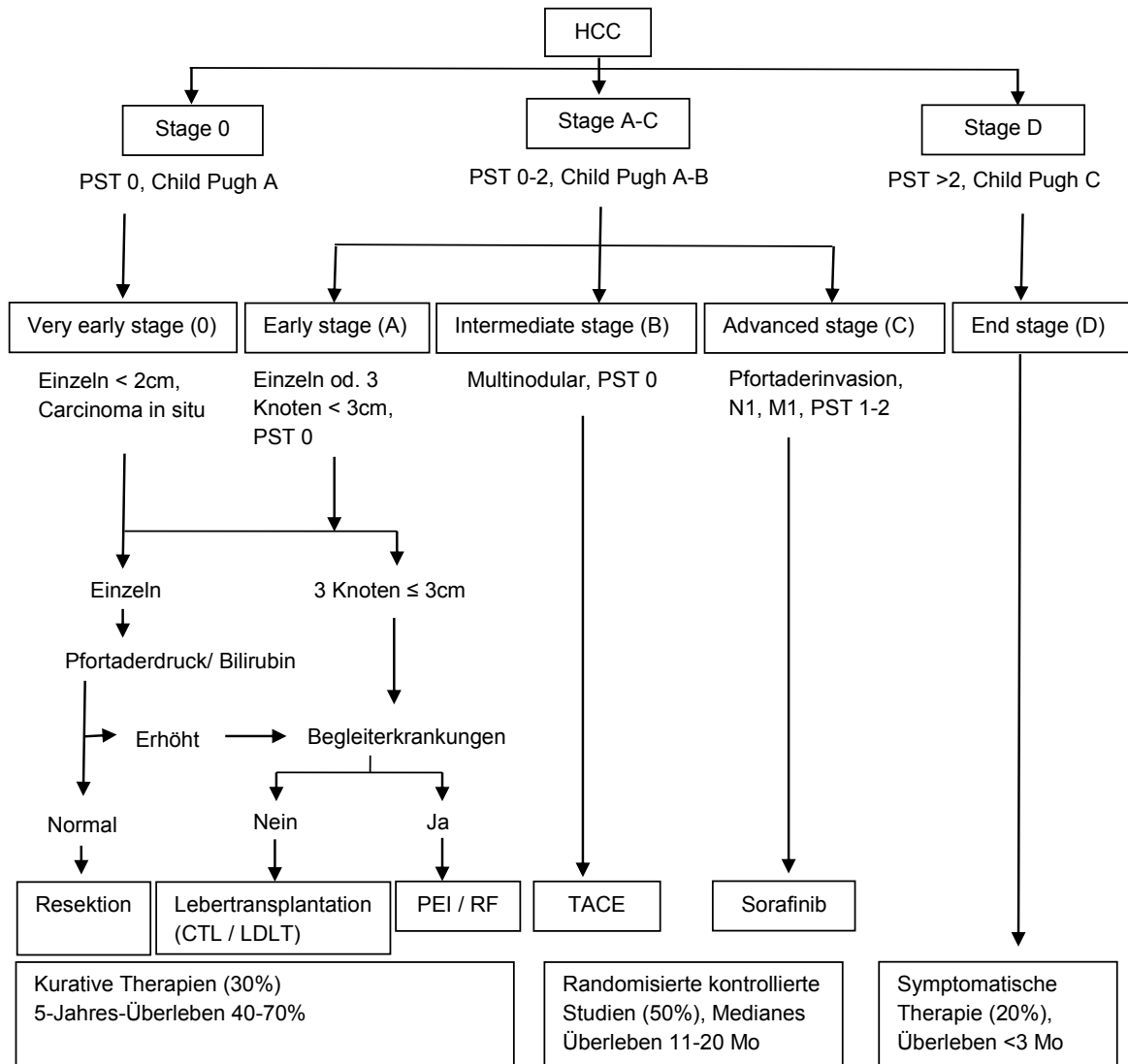


Abbildung 10: BCLC Staging des HCC inklusive Therapieentscheidung

Das Tumor-Node-Metastasis (TNM) Staging System ermöglicht eine bessere Aussage über das Gesamtüberleben (27). Parameter im TNM System sind Tumormerkmale, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung (Tabelle 5). Regionale Lymphknoten umfassen hiläre, cavale, inferior phrenische und Lymphknoten im Bereich des hepatoduodenalen Ligaments (29).

Tabelle 5: TNM Staging HCC, AJCC 8. Edition

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1a	Einzelner Tumor ≤ 2 cm mit/ohne Gefäßinvasion
T1b	Einzelner Tumor > 2 cm ohne Gefäßinvasion
T2	Einzelner Tumor > 2 cm mit Gefäßinvasion oder multiple Tumore, keiner > 5 cm
T3	Multiple Tumore, mindestens einer davon > 5 cm
T4	Tumor umfasst einen großen Ast der Pfortader oder Lebervene oder Tumor involviert benachbarte Organe außer der Gallenblase oder Tumor perforiert das viszerale Peritoneum
N - Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1.5.5 Klinik und Therapie

Die Symptome sind hauptsächlich Folgen der Leberinsuffizienz durch die Zirrhose (siehe dazu auch Kapitel 1.2.5). Ein Hinweis kann eine plötzliche Verschlechterung des Zustandes sein. Daneben treten teilweise auch paraneoplastische Symptome wie Hypoglykämie oder Hyperkalzämie auf (19). Frühe Formen können auch asymptomatisch sein (21).

Die Auswahl der Therapie sollte anhand des BCLC Stagings erfolgen, wobei auch davon abgewichen werden kann, wenn es zugunsten des Patienten/ der Patientin nötig ist (21). Chemotherapie ist für die Behandlung des HCC nicht geeignet, da sie das Gesamtüberleben kaum verlängert und viele Nebenwirkungen auftreten (30).

Therapie der ersten Wahl für Patienten/ Patientinnen im BCLC Stadium 0 oder A stellt eine kurative Resektion dar (21). Am besten geeignet sind Patienten/ Patientinnen ohne Leberzirrhose, da davon ausgegangen werden kann, dass das restliche Lebergewebe ausreicht, um ihre Funktionen in ausreichendem Maße zu erfüllen. Resektionen in zirrhotisch veränderten Lebern sollten genau abgewogen werden, um das postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko möglichst gering zu halten (21, 22). Liegt ein portaler Hypertonus vor, steigert dieser Umstand das postoperative Risiko einer Dekompensation und steigert damit die Mortalitätsrate (22). Eine anatomische Resektion wird bevorzugt, da es keine validen Vorgaben eines Mindestabstandes zum Tumorgewebe gibt, die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives verringert und das Überleben positiv beeinflusst wird (21). Grundsätzlich werden solitäre Tumoren für eine Resektion bevorzugt, aber auch multinoduläre Tumoren können für eine Resektion geeignet sein. Als Kontraindikation für die Resektion gilt eine Gefäßinvasion. Nur ca. 5-10% der Patienten kommen für eine Operation in Frage (22). Das Stadium 0 zeigt bei Therapie mit Radiofrequenzablation (RF) gleich gute Ergebnisse wie die Resektion. Darum sollten diese Patienten/ Patientinnen nur dann operiert werden, wenn die RF nicht erfolgreich verlaufen ist. Nach fünf Jahren liegt das Risiko ein Rezidiv zu erleiden bei bis zu 80%, wobei ca. zwei Drittel ein Frührezidiv (innerhalb der ersten zwei Jahre nach Resektion) und der Rest ein Spätrezidiv (nach zwei Jahren) erleiden. Ursachen für ein Frührezidiv sind beispielsweise Mikrogefäßinvasion, Tumorgroße, Mikrosatelliten oder nicht-anatomische Resektion (21). Patienten/ Patientinnen ohne portalen Hypertonus und mit im Normbereich liegenden Bilirubin Werten erreichen ein 5-Jahres-Überleben von ca. 70%, bei Vorliegen beider Faktoren reduziert sich diese Überlebenschance auf 50% oder weniger (21, 22).

Als eine weitere kurative Therapieoption steht eine Lebertransplantation zur Diskussion. Diese kuriert nicht nur das HCC, sondern gleichzeitig auch die Zirrhose. Geeignete Patienten/ Patientinnen zeigen entweder einen einzelnen Tumorknoten bis zu 5 cm oder bis zu drei Knoten jeweils bis zu 3 cm entsprechend den Milan-Kriterien. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 70%. Liegt bereits eine Dekompensation der Leberfunktion vor, sind die Patienten nicht für eine Resektion geeignet und eine Transplantation sollte von Beginn an erwogen werden. Limitierend wirkt sich natürlich die Situation der mangelnden

Spenderorgane aus. Überschreitet die zu erwartende Wartezeit sechs Monate, wird eine überbrückende lokoregionale Therapie empfohlen. Dadurch soll die Tumorprogression verlangsamt werden (22). Eine mögliche Verbesserung der Spendersituation könnte die LDLT (Living donor liver transplantation) erreichen. Leider werden nur etwa 17% der für eine LDLT in Frage kommenden Patienten/Patientinnen transplantiert. Hauptgründe für die geringe Transplantationsrate sind die Ablehnung einer Lebendtransplantation von ca. 30% der Patienten/Patientinnen. Während der Wartezeit erhielten 12% eine CLT (cadaveric liver transplantation), 5% verstarben, bevor sie transplantiert werden konnten und 3% wurden aus anderen patientenbezogenen Gründen nicht transplantiert. Für 14% der Patienten/ Patientinnen wurde kein/e Lebendspender/-in gefunden, 13% der Lebendspender/-innen lehnten eine Transplantation ab und 6% der Spender/-innen waren nicht für die Operation geeignet (31). Die Technik einer LDLT erfordert viel Geschick und Erfahrung des Chirurgen/ der Chirurgin. Das Risiko für die spendenden Personen liegt bei ca. 40% bezüglich Komplikationen und einer Mortalität bis zu 1%. Ergebnisse bei Transplantationen innerhalb der Milan-Kriterien sind bei LDLT vergleichbar zu CLT. Dennoch sollten im Sinne des Schutzes der Spender/ Spenderinnen diese Möglichkeit erst erwogen werden, wenn keine Totspenden mehr zur Verfügung stehen oder die Wartezeit sieben Monate übersteigt (21).

Für das BCLC Stadium 0 und A existiert eine weitere kurative Therapieoption in Form von einer Tumorablation. Dabei stehen verschiedene Durchführungsvarianten zur Verfügung, nämlich mittels Radiofrequenz, Mikrowelle, Laser, Kälte oder Ethanol. Die besten Ergebnisse konnten mit einer Radiofrequenzablation erzielt werden, aber auch bei kleineren Tumoren unter 2 cm erzielte eine perkutane Ethanolinjektion vergleichbare Resultate. In Regionen nahe von Nachbarorganen wie der Gallenblase (22) oder naher größerer Gefäße (21) ist eine Radiofrequenzablation nicht durchführbar und dort ist eine Ethanolinjektion das Verfahren der Wahl (21, 22). Im sehr frühen Stadium konnte mittels Ablation eine beinahe vollständige Effektivität der Therapie erreicht werden und die Überlebensraten zeigten sich vergleichbar nach einer Resektion. Der Nachteil dieser Methode ist, dass der Tumor nicht histologisch beurteilt werden kann. Somit können Risikofaktoren wie eine Mikrogefäßinvasion zur Beurteilung

eines Rezidivrisikos nicht bestimmt werden. Die primär empfohlene Therapie bei einer ausreichend guten Leberfunktion ist die Resektion. Liegt eine zu geringe funktionsfähige Leberreserve vor und ist somit eine Resektion nicht möglich, sollte eine Lebertransplantation durchgeführt werden. Falls diese aufgrund von Begleiterkrankungen nicht möglich ist, wird eine Radiofrequenzablation als Therapie empfohlen (22). Das Risiko einer Aussaat des Tumors nach einer Ablation liegt bei ca. 1% und ist unter anderem bestimmt durch Faktoren des Gerätes, histologische Parameter oder Tumorgröße (21).

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) kombiniert eine Chemotherapie mit gleichzeitigem Stoppen der arteriellen Tumorversorgung. Geeignete Patienten/Patientinnen befinden sich im BCLC Stadium B mit einer guten Leberfunktion (Child-Pugh A) (21). Diese Therapie wird im Kapitel 1.3.6 näher besprochen.

Sorafenib, Regorafenib und seit kurzem Lenvatinib stellen derzeit die einzig verfügbare systemische Therapie für das fortgeschrittene HCC dar. Es handelt sich um Multikinase Inhibitoren, welche den RAF Signalweg, VEGF, PDGF und KIT blockieren und sowohl antiproliferativ als auch antiangiogenetisch wirken. Bei Patienten/ Patientinnen mit einer ursächlichen Hepatitis C zeigt Sorafenib überlegenere Ergebnisse als bei anderen ätiologischen Ursachen. Treten dermatologische Nebenwirkungen auf, ist das ein Hinweis auf eine bessere Überlebenschance (22). Sorafenib zeigt ein medianes Gesamtüberleben von 10,7 Monaten im Vergleich zu Placebo mit 7,9 Monaten. Das mediane Intervall bis zur Progression beträgt 5,5 Monate und nur 2,8 Monate bei Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Hand-Fuß-Hautreaktionen, Appetitlosigkeit, Haarausfall, Gewichtsverlust, abdominelle Schmerzen und Veränderungen der Stimme. Arterielle Hypertonie trat in 5% der Fälle auf. Bei ca. 11% der Patienten/Patientinnen kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von Therapieintoleranz (32). Regorafenib zeigt ein medianes Gesamtüberleben von 10,6 Monaten und ein medianes Intervall bis zur Progression von 3,9 Monaten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Hautreaktionen, arterielle Hypertonie, Diarrhoe und Müdigkeit, aber in nur 10% kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von Intoleranz der Therapie (22). Lenvatinib zeigte bereits in anderen soliden Tumoren, wie das medulläre und differenzierte Schilddrüsenkarzinom oder das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom,

antitumorale Effekte. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 13,6 Monaten und ist einer Therapie mit Sorafenib unterlegen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen mit 76,1% arterielle Hypertonie, weiters Hand-Fuß-Syndrom, Appetitverminderung, Proteinurie, Müdigkeit, Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, Stimmstörungen, Thrombozytopenie, Ödeme und Gewichtsverlust. Bei einem HCC muss die Dosis im Vergleich zu anderen soliden Tumoren gesenkt und dem Child Pugh Stadium angepasst werden (33).

Ist das HCC so weit fortgeschritten, dass eine Erkrankung im Endstadium vorliegt, wird nur noch Best Supportive Care mit symptomatischer Therapie empfohlen. Das mediane Gesamtüberleben liegt im Durchschnitt nur noch bei ca. drei Monaten (34).

1.5.6 Transarterielle Chemoembolisation

Für diese Therapie geeignete Patienten zeigen ein BCLC Stadium B mit erhaltener Leberfunktion, mit asymptomatischem HCC und entweder multinodular oder sehr großen Tumoren, welche ungeeignet für eine Resektion sind (22). Die Therapie macht sich den Umstand zunutze, dass das Tumorgewebe im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym eine dominante arterielle Gefäßversorgung aufweist und den Großteil seines Blutes aus der Leberarterie bekommt (35). Es werden über diese Arterien chemotherapeutische Wirkstoffe in Kombination mit embolisierendem Material in das HCC eingebracht, um dort eine Nekrose zu induzieren (22).

Am häufigsten wird in der konventionellen TACE (cTACE) eine Kombination aus Doxorubicin oder Cisplatin vermischt mit Lipiodol verwendet. Als Embolisationsmaterial werden sehr häufig Gelatineschwamm-Partikel verwendet (22). Lipiodol verweilt einige Wochen bis Monate im Tumorgewebe. Es existieren aber keine international standardisierten Protokolle, in den USA beispielsweise wird bevorzugt eine Kombination aus Mycostatin C, Doxorubicin und Cisplatin verwendet (35).

In den letzten Jahren wurden so genannte DC Bead[®] Partikel (Drug-eluting beads, DEB-TACE (35)) mit verschiedenen Durchmessern entwickelt. Diese Partikel setzen die in ihnen gespeicherten chemotherapeutisch wirksamen Substanzen, wie Doxorubicin (35), langsam frei. Somit kommt es zu höheren Konzentrationen

im Tumorgewebe und weniger im restlichen Kreislauf und in Folge zu weniger Nebenwirkungen (21). Diese Partikel bestehen entweder aus einem Sulfonat-modifizierten-poly-Vinyl-Alkohol-Hydrogel oder einem Natrium-Acrylat und Vinyl-Alkohol-Copolymer. Hier werden bis zu vier Therapien innerhalb von sechs Monaten für den gesamten Tumor empfohlen. Eine Überlegenheit gegenüber cTACE hinsichtlich Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden (35).

Die Kontraindikationen für die Durchführung einer TACE umfassen dekompensierte Zirrhose, technische Kontraindikationen für die Durchführung einer intraarteriellen Therapie, Nierenversagen, massive Tumorlast die beide Leberlappen betrifft und einen stark beeinträchtigten Blutfluss der Pfortader bei Pfortaderthrombose. Relative Kontraindikationen sind eine Tumorgröße über 10 cm, Gallengangsstenose oder beeinträchtigte Papille aufgrund eines Stents oder postoperativ, Ast- oder Segmentpfortaderthrombose und unbehandelte Varizen mit einem hohen Blutungsrisiko (35).

Das Auftreten einer Nekrose wird als positives Zeichen im Sinne eines Therapieansprechens gewertet und geht mit einer gesteigerten Überlebensrate einher. In einem gut ausgewählten Patientenkollektiv sind heutzutage mediane Überlebensraten von 30-40 Monaten durchaus möglich. Im Schnitt beträgt das mediane Gesamtüberleben bei 19-20 Monate. Liegen eine Pfortaderthrombose oder Karzinom-assoziierte Symptome vor, sollte eher eine systemische Therapie durchgeführt werden anstelle einer TACE, da eine höhere Wahrscheinlichkeit von Therapieintoleranz gegeben ist. Es ist notwendig, die Therapie mehrmals zu wiederholen, wobei schwer zu sagen ist, wann der Therapieerfolg zu gering ist, um noch weitere Therapiezyklen durchzuführen. Empfehlungen, die Therapie drei bis vier Mal im Jahr durchzuführen (18), oder eine Evaluation der Patienten/ Patientinnen alle sechs bis acht Wochen und eine so genannte on demand TACE durchzuführen, gibt es (35). Bis jetzt existieren Empfehlungen, die Therapie zu beenden, wenn nach der zweiten Behandlung keine relevante Nekrose, bzw. keine relevante Nekrose bei Folgebehandlungen nach initialem Ansprechen aufgetreten ist, bei ausgedehntem Befall der Leber, Fernmetastasen, Gefäßinvasion, Verschlechterung der Leberfunktion oder des Performance Status (22).

Natürlich treten auch bei dieser Therapie Nebenwirkungen auf. Die häufigste Nebenwirkung der cTACE ist mit über 40% das Postembolisations-Syndrom, welches sich in Form von Übelkeit, Abdominalschmerzen und Fieber äußert. In der Mehrheit der Fälle verläuft es mild und passager. Seltener tritt eine vorübergehende Verschlechterung der Leberfunktion, akute Dekompensation oder Komplikationen des Gallentraktes auf. Abszesse nach operativen Eingriffen am Gallengangssystem, Gefäßverletzungen oder Tumorrupturn treten selten auf. Die Mortalität liegt bei 0,003%-10%, was an der großen Patientenvariabilität liegt. Generell decken sich die Nebenwirkungen mit jenen der DEB-TACE, sie treten aber seltener auf (35).

1.5.7 Der ART-Score

Wie bereits oben erwähnt, stellt die Beantwortung der Frage, ob weitere Therapiezyklen einer TACE noch erfolgversprechend sind oder sich kein Therapieerfolg nach einem weiteren Zyklus einstellt, noch eine Herausforderung dar. Sieghart et al. schlugen den ART (Assessment for Retreatment with TACE) Score vor, um diese Frage zu beantworten. Dabei werden Veränderungen der Leberfunktion (Child-Pugh Score), radiologisches Therapieansprechen (Tabelle 6(36)(35)) und serologische Parameter (AST, Aspartat-Aminotransferase) im Vergleich zwischen den beiden ersten TACE Zyklen mit einbezogen. Die Patientenkohorte der Studie zeigte ein BCLC-Stadium A mit einem sehr großen einzelnen Tumor oder BCLC-Stadium. Die Patienten/Patientinnen erhielten mindestens 2 TACE Zyklen innerhalb von drei Monaten und wurden ausgeschlossen bei Resektion nach TACE oder Lebertransplantation. Der ART Score (Tabelle 7) unterteilt die Patienten/ Patientinnen in zwei prognostische Gruppen. Ein Score von $\leq 1,5$ Punkten ist mit einem medianen Überleben von ca. 23,7 Monaten assoziiert, wobei ein Wert $\geq 2,5$ nur noch ein medianes Überleben von 6,6 Monaten prognostiziert. Vorteile des ART Scores sind die einfache Handhabung und Durchführbarkeit und die Vermeidung von unnötigen Therapien und deren Nebenwirkungen für den Patienten/ die Patientin. Die Autoren empfehlen allerdings für weitere Studien das radiologische Therapieansprechen mittels mRECIST (modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-Kriterien zu bestimmen. In ihrer Studie wurde das radiologische Therapieansprechen nach den EASL Kriterien beurteilt (37).

Tabelle 6: mRECIST (18)

Response	Target lesion	Non-target lesion
CR	Abwesenheit jeglicher intratumoraler arterieller Kontrastmittel- Aufnahme	Abwesenheit jeglicher intratumoraler arterieller Kontrastmittel- Aufnahme
PR	Mindestens 30% Abnahme der Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteile	
SD	Kriterien zwischen PR und PD	Persistenz der Kontrastmittelaufnahme in mindestens einer Läsion
PD	Mindestens 20% Zunahme der Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteile	Auftauchen mindestens 1 neuen Läsion und/oder übermäßiges Wachstum präexistenter Läsion

Tabelle 7: ART Score

Variable		Punkte
Child - Pugh Score Anstieg	Nein	/
	+1 Punkt	1,5
	+≥2 Punkte	3
AST Anstieg >25%	Nein	/
	Ja	4
Radiologisches Therapieansprechen	Ja	/
	Nein	1

2 Hypothese

Wie bereits oben erwähnt, ist das HCC eine häufige und lebensbedrohliche Erkrankung. Die Diagnose wird häufig erst in einem fortgeschrittenen, nicht-kurativen Stadium gestellt. Patienten/ Patientinnen im BCLC-Stadium B sind heterogen und es existiert kein einheitliches Therapieschema hinsichtlich des Intervalls und der Anzahl der verabreichten TACE.

Der in Wien entwickelte ART Score ermöglicht es, eine Aussage hinsichtlich weiterer TACE-Behandlungen zu treffen. Eine korrekte Prognose könnte unnötige Nebenwirkungen der Therapie vermeiden, da durch weitere Behandlungen kein signifikanter Überlebensvorteil zu erwarten ist. Dadurch könnte die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, den ART Score zu validieren.

Alternativ gilt die Hypothese, dass der ART Score nicht bestätigt werden kann und es keine signifikanten Überlebensunterschiede innerhalb des gewählten Kollektives gibt.

3 Patienten und Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. An der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des LKH Graz werden jährlich ca. 30 Patienten/ Patientinnen mit einem HCC zugewiesen. Seit dem Jahr 2008 stehen Daten im Rahmen der HCC-Datenbasis zur Verfügung. Bei einem angenommenen Zeitrahmen bis Dezember 2015 kann mit einer Anzahl von ca. 240 gerechnet werden und die Mehrheit der Patienten/Patientinnen befindet sich im BCLC Stadium B, weshalb sie eine TACE erhalten. Bei einer angenommenen Drop out-Rate von 10-15% könnte mit ca.200 Patienten/ Patientinnen gerechnet werden.

Von der Abteilung der Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin am LKH Universitätsklinikum Graz wurde eine Liste zur Verfügung gestellt. Diese beinhaltete Patienten/ Patientinnen mit einem diagnostizierten HCC von Mai 1988 bis Oktober 2015 aus einer HCC Pilotstudie, ISET Studie, INSIGHT Studie, Tumorboardprotokollen und aus MEDOCS. Die Liste wurde fortlaufend mit weiteren Patienten/ Patientinnen aus Tumorboardprotokollen bis zum 20.05.2016 erweitert. Alle 479 Patienten/ Patientinnen wurden bis zum 31.12.2016, bzw. bis zum eingetretenen Tod nachbeobachtet. Daten wurden aus dem EDV System des LKH Graz, openMEDOCS, in eine Excel-Tabelle eingetragen.

Die Einschlusskriterien

- Alter über 18 Jahre
- Männer und Frauen gleichermaßen
- Hepatozelluläres Karzinom im BCLC Stadium B oder A
- Therapie mittels mindestens 2 TACE im Intervall zwischen 14 – 90 Tagen

Die Ausschlusskriterien:

- Sekundärmalignome
- Lebertransplantation vor oder nach TACE
- Resektion nach TACE

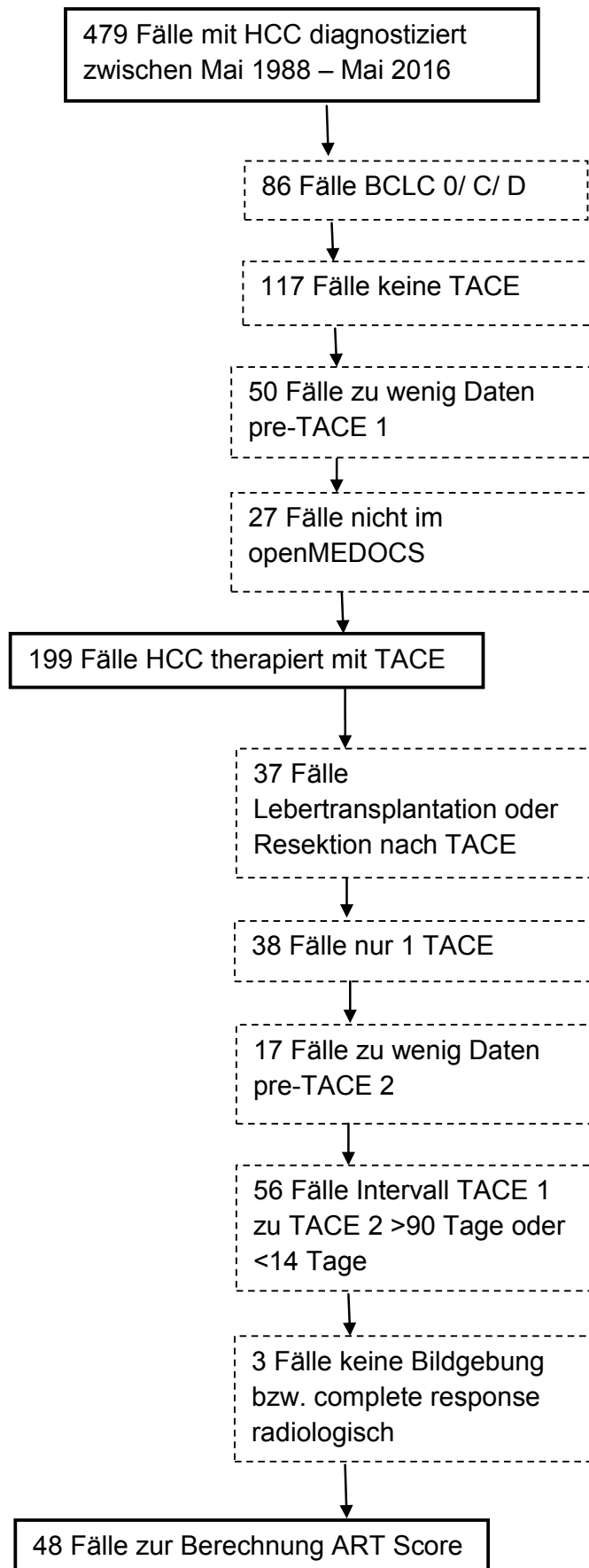


Abbildung 11: Patientenrekrutierung

Nach dem Ende des Beobachtungszeitraumes wurden die Patienten weiter selektiert, wie in Abbildung 11 dargestellt. Am Ende standen 48 Patienten/ Patientinnen zur Verfügung, um den ART Score zu überprüfen.

Als primäre Zielgröße wurde das Gesamtüberleben analysiert. Dieses ist definiert als ein Tag vor der 2. TACE bis zum Tod oder Ende des Beobachtungszeitraumes. Zusätzlich wurde versucht, den ART Score anhand der Patienten/ Patientinnen des LKH Graz zu bestätigen. Zu diesem Zweck wurden Albumin, INR, Bilirubin, AST, Aszites, Encephalopathie Grad und das radiologische Therapieansprechen erhoben. Für die Beurteilung des radiologischen Therapieansprechens wurden die mRECIST-Kriterien angewendet (Tabelle 7, Kapitel 1.5.7). Die für die Berechnung des ART Scores benötigten Daten wurden bis zu 90 Tage vor der 1. TACE und vor der 2. TACE erhoben. Um das Patientenkollektiv besser einschätzen zu können, wurden klinische und laborchemische Parameter erhoben. Im einzelnen handelt es sich dabei um Kreatinin, Thrombozyten, ALT (Alanin-Aminotransferase), AST, GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase), AP (Alkalische Phosphatase) und den ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Status. Diese Baselinewerte wurden bis zu 90 Tagen vor der 1. TACE erhoben.

Die erhobenen Daten wurden mittels SPSS Version 25 analysiert. Zur Analyse des Gesamtüberlebens erfolgt eine Auswertung mittels Kaplan-Meier-Analysen. Subgruppen je nach ART Score wurden mittels eines Log-Rank Tests verglichen. Um einen möglichen Effekt der Therapie auf die Leberfunktion nachzuweisen, wurde ein T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Als statistisch signifikantes Ergebnis wurden p-Werte von $p < 0,05$ festgelegt.

Es liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz für diese Diplomarbeit vor.

4 Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 48 Patienten/ Patientinnen die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien und alle erforderlichen Daten waren vorhanden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt mit ca. 65 \pm 8 Jahren etwas unter den oben in Kapitel 1.5.1 genannten Daten. Eine männliche Dominanz dieser Erkrankung konnte eindeutig gezeigt werden, mit 44 (91,7%) Männern in diesem Kollektiv. Bezüglich der Ätiologie bildete der Alkoholkonsum bei 18 (37,5%) Patienten/ Patientinnen die häufigste Ursache, danach belegte eine virale Genese (Hepatitis B, C) mit 16 (33,4%) Patienten/Patientinnen dicht gefolgt den zweiten Platz und NASH mit nur 4 (8,3%) stellte noch die dritthäufigste Ursache eines HCC. Diese Ergebnisse decken sich mit den in der Einleitung beschriebenen Risikofaktoren. Der Umstand, dass es noch kein standardisiertes Therapieschema für die Behandlungen mit TACE gibt, lässt sich auch anhand der Daten ablesen. Im Mittel erhielten die Patienten/ Patientinnen 3,5 (2, 5; Q₁, Q₃) Behandlungen. Das mediane Intervall liegt bei ca. 33 (22, 60; Q₁, Q₃) Tagen und lässt eine gewisse Spannweite erkennen. In Tabelle 8 sind die genauen Daten der Patientencharakteristik in tabellarischer Form dargestellt.

Tabelle 8: Demographische Daten: Abkürzungen: Std.-Abweichung (Standardabweichung)

Parameter		Wert	Prozent
Geschlecht	Männlich	44	91,7
	Weiblich	4	8,3
Alter (Jahre)	Mittelwert \pm Std.-Abweichung	65 \pm 8	
	Spannweite	50-81	
Ätiologie	Alkohol	18	37,5
	Viral (Hepatitis B, C)	16	33,4
	NASH	4	8,3
	Andere	3	6,3
	Unbekannt	7	14,6
BCLC Stadium	A	23	47,9
	B	25	52,1
Anzahl TACE	Median (Q ₁ , Q ₃)	3,5 (2, 5)	
Vorangegangene Tumortherapie	Ja	5	10,42
	Nein	43	89,58
Intervall 1. TACE - 2. TACE (Tage)	Median (Q ₁ , Q ₃)	33 (22, 60)	

Als Child Pugh A werden 38 (80,9%) Patienten/ Patientinnen, Child Pugh B 8 (17%) Patienten/ Patientinnen und sogar ein/e (2,1%) Patient/ Patientin als Child Pugh C klassifiziert. Bei diesem/dieser Patienten/ Patientin wurde eine Woche nach der Blutabnahme eine TACE durchgeführt und es ist nicht bekannt, inwiefern sich der Child Pugh Score verändert hat. Eine TACE sollte nur bei Child Pugh A oder B durchgeführt werden, wie bereits in Kapitel 1.5.6 erwähnt. Der generelle Zustand der Patienten/ Patientinnen, widerspiegelt im ECOG Status, war sehr gut mit 34 (89,5%) ECOG 0 und 4 (10,5%) ECOG 1. Die Nierenfunktion war mit einem mittleren Kreatinin (mg/dl) von $0,89 \pm 0,15$ im Normalbereich. Da eine stark eingeschränkte Nierenfunktion eine absolute Kontraindikation für die Durchführung einer TACE wäre, muss die Funktion zuvor überprüft werden. Knapp unterhalb der Norm liegen die Thrombozyten (G/l) mit 136 ± 60 G/l. Andererseits liegt der INR mit $1,20 \pm 0,15$ im Normbereich. Weitere laborchemische Parameter werden in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Baseline laborchemische Parameter: ^1 Patienten fehlende Daten, *2 Patienten fehlende Daten, ⁸10 Patienten fehlende Daten, ECOG Prozentangaben der vorhandenen Daten

Parameter		Wert	Prozent
Child Pugh Klasse[^]	A	38	80,9
	B	8	17
	C	1	2,1
Serumalbumin (g/dl)*	Mittelwert ± Std.-Abweichung	3,9 ± 0,6	
	Spannweite	2,1-4,7	
Bilirubin gesamt (mg/dl)	Median (Q1, Q3)	0,99 (0,69, 1,63)	
INR	Mittelwert ± Std.-Abweichung	1,20 ± 0,15	
	Spannweite	0,93-1,77	
Aszites[^]	Kein	43	89,6
	Mild	3	6,3
	Massiv	1	2,1
Encephalopathie	Grad 0	45	93,8
	Grad 1	2	4,2
	Grad 3	1	2,1
AST (U/l)	Mittelwert ± Std.-Abweichung	75 ± 42	
	Spannweite	22-183	
Kreatinin (mg/dl)[^]	Mittelwert ± Std.-Abweichung	0,89 ± 0,15	
	Spannweite	0,6-1,27	
Thrombozyten (G/l)[^]	Mittelwert ± Std.-Abweichung	136 ± 60	
	Spannweite	52-300	
ALT (U/l)[^]	Mittelwert ± Std.-Abweichung	71 ± 64	
	Spannweite	19-399	
GGT (U/l)[^]	Mittelwert ± Std.-Abweichung	237 ± 217	
	Spannweite	26-1053	
AP (U/l)[^]	Mittelwert ± Std.-Abweichung	133 ± 73	
	Spannweite	51-337	
ECOG⁸	0	34	89,5
	1	4	10,5

Es stellt sich auch die Frage, inwieweit das normale Leberparenchym durch die TACE angegriffen wird, da auch dieses in einem gewissen Maß embolisiert wird. Hierzu wurden die laborchemischen Parameter der Baseline Untersuchung mit jenen aus der Zwischenuntersuchung bis zu 90 Tagen nach der ersten TACE mittels T-Test für verbundene Stichproben verglichen. Dabei zeigte sich eine Veränderung des Child Pugh Scores als nicht signifikantes Ergebnis (Steigerung 0,17 (-0,01-0,35 95%KI), $p=0,058$). Ein ähnliches Ergebnis zeigten die Transaminasen. Dabei zeigte AST (U/l) (0 (-13-13 95%KI), $p=0,995$) ein nicht signifikantes Ergebnis und auch ALT (U/l) (Senkung -15 (-33-3 95%KI), $p=0,099$) zeigte einen nicht signifikanten Rückgang. Für die Cholestaseparameter Bilirubin (mg/dl) (Effekt 0,06 (-0,34-0,46 95%KI), $p=0,748$), AP (U/l) (Effekt 14 (-3-31 95%KI), $p=0,113$) und GGT (U/l) (Effekt -15 (-58-28 95%KI), $p=0,492$) konnte keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden. Die Syntheseparameter zeigten vergleichbare Ergebnisse. Serumalbumin (g/dl) zeigte einen nicht signifikanten Rückgang der Synthese (Effekt -0,1 (-0,2-0,2 95%KI), $p=0,095$) und INR (Effekt 0,00 (-0,02-0,03 95%KI), $p=0,754$) wies keine signifikante Änderung nach der Therapie auf. Zusammenfassend lässt sich kein signifikanter Effekt der Therapie auf die Leberfunktion nachweisen (siehe dazu auch Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der laborchemischen Parameter Baseline und nach 1. TACE: Baseline und nach 1. TACE werden als Mittelwert \pm Standardabweichung, Effekt als Mittelwert der Differenz mit 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben

Parameter	Baseline	nach 1. TACE	Effekt	p-Wert
Child Pugh Score (n=46)	5,7 \pm 1,26	5,87 \pm 1,46	0,17 (-0,01-0,35)	0,058
Serumalbumin (g/dl) (n=41)	3,8 \pm 0,6	3,7 \pm 0,6	-0,1 (-0,2-0,2)	0,095
Bilirubin (mg/dl) (n=45)	1,45 \pm 1,72	1,52 \pm 2,03	0,06 (-0,34-0,46)	0,748
INR (n=48)	1,20 \pm 0,15	1,20 \pm 0,15	0,00 (-0,02-0,03)	0,754
AST (U/l) (n=48)	75 \pm 42	75 \pm 59	0 (-13-13)	0,995
ALT (U/l) (n=47)	71 \pm 64	56 \pm 38	-15 (-33-3)	0,099
GGT (U/l) (n=47)	237 \pm 217	222 \pm 194	-15 (-58-28)	0,492
AP (U/l) (n=41)	129 \pm 67	143 \pm 75	14 (-3-31)	0,113
Kreatinin (mg/dl) (n=47)	0,89 \pm 0,15	0,88 \pm 0,15	-0,13 (-0,52-0,26)	0,514
Thrombozyten (G/l) (n=47)	136 \pm 60	141 \pm 68	5 (-6-16)	0,337

Um das Gesamtüberleben zu analysieren, wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven angefertigt.

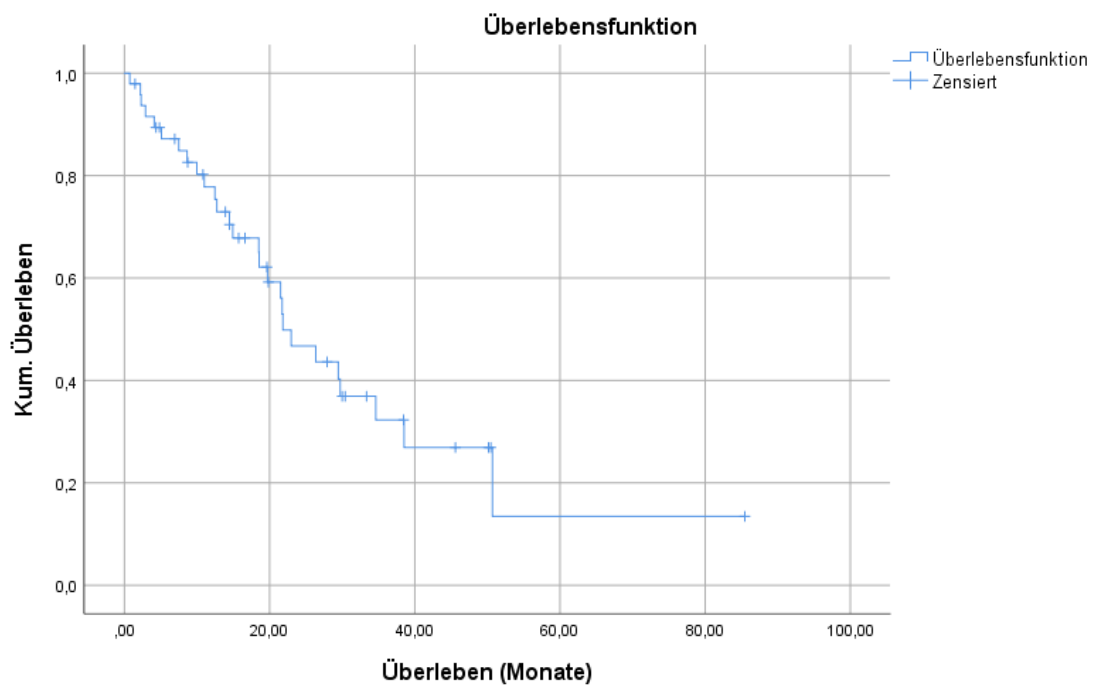


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve gesamte Patienten/ Patientinnen

Sieht man sich alle Patienten/ Patientinnen gemeinsam an (Abbildung 12), so liegt das mediane Gesamtüberleben bei 21,8 Monaten (15,5-28,1 95% Konfidenzintervall). Damit liegt das Ergebnis gering über den im Mittel erwarteten Bereich von 19-20 Monaten.

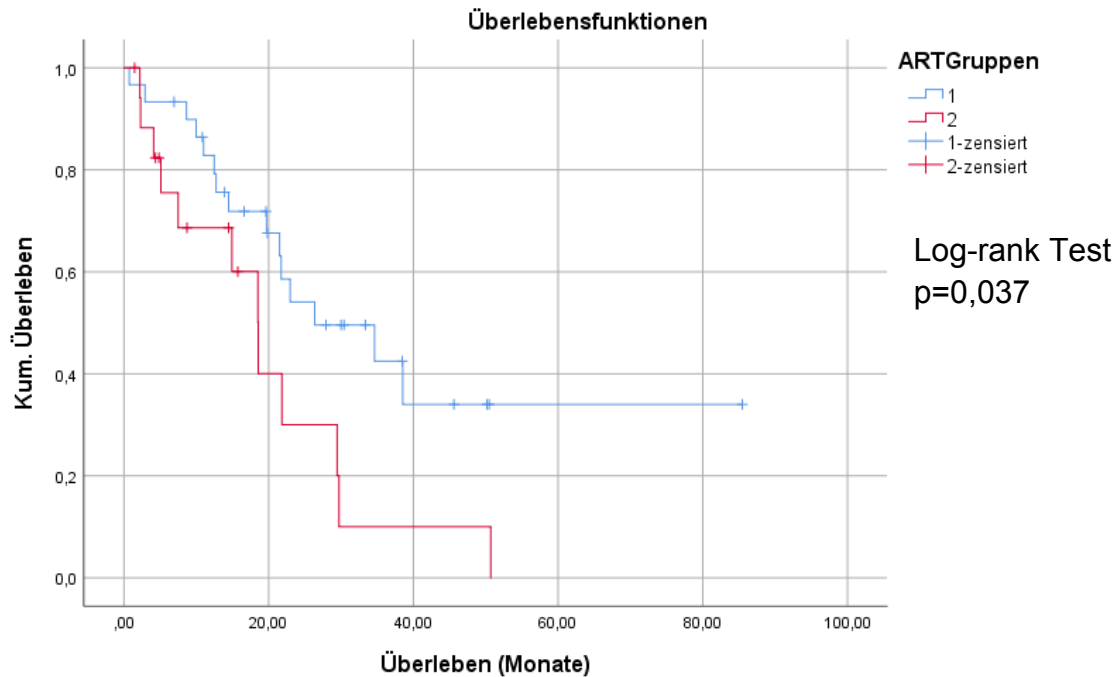


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve getrennt in ART-Score Gruppen (Gruppe 1 Score $\leq 1,5$, Gruppe 2 Score $\geq 2,5$)

Teilt man die 48 Patienten/ Patientinnen gemäß des ART Scores in zwei Gruppen auf, erhält man die in Abbildung 13 gezeigten Überlebenskurven. In Gruppe 1, definiert als ART Score 0-1,5, befinden sich 30 Personen, in Gruppe 2, definiert als ART Score 2,5-8, befinden sich 18 Personen. Nach Sieghart et al. kann bei einem ART Score zwischen 0-1,5 mit einem medianen Gesamtüberleben von 23,7 Monaten gerechnet werden. Bei einem höheren ART Score von 2,5-8 sinkt das mediane Gesamtüberleben auf ca. 6,6 Monate (37). In unserer Studie konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Auch hier zeigte sich ein Überlebensvorteil der Gruppe 1 mit einem medianen Gesamtüberleben von 26,4 Monaten (10,4-42,3 95% Konfidenzintervall) im Vergleich zur Gruppe 2 mit einem medianen Gesamtüberleben von 18,6 Monaten (13,4-23,7 95% Konfidenzintervall). Ein durchgeführter Log-Rank-Test zum Vergleich des unterschiedlichen Gesamtüberlebens der beiden ART Gruppen durch SPSS-Version 25 ergibt einen p-Wert von $p=0,037$. Somit ist das Ergebnis signifikant und es zeigt sich ein prognostischer Wert des ART Scores.

5 Diskussion

Die Therapie des HCC im BCLC-Stadium B ist immer noch nicht standardisiert. Ein einheitliches Intervall zwischen den TACE-Zyklen gibt es noch nicht und es liegt bisher im Ermessen des behandelnden Arztes/ der behandelnden Ärztin. Auch die Frage, wie viele Zyklen nötig sind, um noch einen Überlebensvorteil generieren zu können, ist noch nicht vollständig geklärt. Von Sieghart et al. wurde 2013 der ART Score als Entscheidungshilfe vorgeschlagen (37). Ein Ziel dieser Arbeit war es, den prognostischen Wert des ART Scores zu validieren.

Es ist in dieser Arbeit gelungen, die bereits bekannten ätiologischen Faktoren zu bestätigen. Alkohol stellt als legales Genussmittel ein Problem dar. Durch den Alkoholmissbrauch und regelmäßigen Konsum kommt es zu chronischen Schäden des Körpers und in Folge zu lebensbedrohlichen Erkrankungen wie HCC. Mit 37,5% führt Alkohol die Liste der zugrundeliegenden Ursachen des entwickelten HCCs in dieser Studie an. Um die Inzidenz des HCC zu senken, wäre eine Alkoholprävention möglicherweise ein guter Ansatzpunkt. Als mögliche Ansätze könnten Steuererhöhungen auf Alkohol oder ein höher angesetzter Mindestpreis für Alkohol sein. Personen mit einer Alkoholabhängigkeit beziehen eher günstigen Alkohol und durch höhere Preise, könnte der Konsum eingeschränkt werden. In der kanadischen Provinz von British Columbia wurde dieser Ansatz bereits versucht und führte dort zu einem signifikanten Rückgang der auf Lebererkrankungen bezogenen Mortalität (12).

Die zweite große Gruppe stellen 16 Patienten/Patientinnen (33,4%) mit einer viralen Hepatitis dar. An Hepatitis B erkrankte Personen in Europa haben ohne Therapie ein 10%-iges Risiko, in fünf Jahren ein HCC zu entwickeln. Aktuell erfolgt die Behandlung einer HBV-Infektion mit Nukleos(t)id-Analoga Entecavir und Tenofovir als first-line-Therapie, die die HBV Replikation supprimieren. Das Virus wird dabei nicht eradiziert, was nur eine Reduktion des HCC-Risikos zur Folge haben kann. So kommt es während einer Therapie mit Nukleos(t)ig-Analoga bei Patienten/Patientinnen mit bereits entwickelter Leberzirrhose noch zu einer jährlichen HCC-Inzidenz von 0,9-5,4%. Das HCC-Risiko sinkt auch noch nach fünf Jahren der Therapie weiter ab, von ca. 1,22% innerhalb der ersten fünf Jahre auf eine nur noch 0,73% jährliche HCC-Inzidenz danach. Dabei lässt sich ein

deutlicher Rückgang der HCC-Entstehung in zirrhotisch veränderten Lebern feststellen (1,57% jährliche Inzidenz), wohingegen kaum ein Unterschied in nicht zirrhotischen Lebern bei Therapiestart zu sehen ist. (3,22%) Das Alter bei Therapiebeginn ist entscheidend, da alle HCCs, die mehr als fünf Jahre nach Therapieeinleitung entstanden, nur bei Patienten/Patientinnen im Alter über 50 bei Therapiestart auftraten. Die Therapie einer Hepatitis C mit direkt agierenden antiviralen Substanzen zeigte eine klare Reduktion hinsichtlich HCC-Entstehung. (38). Opioid Substitutionsprogramme und Zugang zu sauberen Nadeln und Spritzen für Drogenabhängige haben ein Potential, die Hepatitis C-Inzidenz um 32-73% in Europa zu senken (12).

Es wurde versucht, einen Effekt der TACE auf die Leberfunktion nachzuweisen. Zu diesem Zweck verglich man Syntheseparameter (Serumalbumin, INR), Cholestaseparameter (Bilirubin, AP, GGT) und die Transaminasen (AST, ALT) zum Zeitpunkt vor der Therapie mit den Werten nach der ersten TACE. Für die Cholestaseparameter konnte keine signifikante Änderung nachgewiesen werden. Die Transaminasen reagierten ebenfalls ohne nennenswerte Änderung auf die Therapie. Sowohl INR als auch Serumalbumin zeigten keine bemerkenswerte Änderung nach der TACE. Somit konnte in unserer Studie keine signifikante Veränderung der erhobenen Leberfunktionsparameter beobachtet werden. Der geschädigte Anteil an nicht tumoröser Leber durch die TACE scheint sich folglich nicht auf die Leberfunktion auszuwirken.

Die Patienten/ Patientinnen für diese Studie wurden sorgfältig ausgewählt. Sie wiesen einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und eine gute Leberfunktion (Child Pugh A-B) auf. Das Gesamtüberleben lag bei 21,8 Monaten, was den Erwartungen aus bekannten Daten entspricht. Somit kann die Medizinische Universität Graz im internationalen Vergleich durchaus bestehen und entspricht mit ihrer Therapie den aktuell gültigen Empfehlungen. Durch diese Arbeit konnte im Sinne eines Benchmarking ein tendenziell besseres Ergebnis hinsichtlich des Überlebens erzielt werden als das durchschnittliche mediane Überleben basierend auf früheren Studien.

Teilt man nun die Patienten/ Patientinnen gemäß des ART Scores in zwei Gruppen auf, zeigen sich auch hier Unterschiede in Bezug auf das mediane

Gesamtüberleben. Sieghart et al fanden in der Gruppe ART Score $\leq 1,5$ Punkten ein medianes Gesamtüberleben von 23,7 Monaten und diese Studie ergab 26,4 Monate - somit decken sich die beiden Ergebnisse weitgehend. Anders verhält es sich in der Gruppe mit einem ART Score von $\geq 2,5$ Punkten. Während die Wiener Kollegen ein medianes Gesamtüberleben von 6,6 Monaten publizierten, liegt es in diese Arbeit bei 18,6 Monaten (37). Möglicherweise ist das bessere Gesamtüberleben der Patienten/Patientinnen in der ART Score Gruppe mit $\geq 2,5$ Punkten der geringen Fallzahl unserer Studie geschuldet.

Der Unterschied der beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,037 signifikant. Mit diesem Ergebnis konnte das primäre Ziel unserer Studie erreicht und der ART Score validiert werden. Durch die einfache Berechnung des ART Scores könnte er gut von den behandelnden Ärzten/ Ärztinnen in die Therapieplanung integriert werden. Den Patienten/ Patientinnen könnten dadurch Nebenwirkungen und Krankenhausaufenthalte wegen Therapien ohne signifikanten Überlebensvorteil erspart bleiben. Ihre Lebensqualität würde sich dadurch verbessern. Die Patienten/ Patientinnen mit hohem ART-Score könnten auch von einem frühzeitigen Wechsel auf systemische Therapien wie Sorafenib profitieren.

Eine chinesische Studie mit 137 Teilnehmern/ Teilnehmerinnen konnte den ART Score validieren. Ihre Einschlusskriterien deckten sich größtenteils mit jenen von Sieghart et al., außer dem Einschluss von Patienten/ Patientinnen mit einem Tumorthrombus in einem Ast der Pfortader. Allerdings mit guter Leberfunktion Child Pugh A oder B. Die mediane Anzahl an TACE-Zyklen betrug fünf und das mediane Intervall zwischen den Zyklen lag bei 52 Tagen. Betrachtet man alle Patienten/ Patientinnen gemeinsam, so zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 23 Monaten. Vor der zweiten TACE wurden sie in die beiden Gruppen entsprechend des ART Scores aufgeteilt. In der Gruppe mit niedrigem ART Score ließ sich ein medianes Gesamtüberleben von 25 Monaten, bei hohem ART Score von 18 Monaten beobachten. Der Unterschied war deutlich ($p=0,036$) und somit konnte die chinesische Gruppe den ART Score validieren (39).

Im Jahr 2017 untersuchten deutsche Kollegen ebenfalls den prognostischen Wert des ART Scores. Insgesamt wurden 176 Patienten/ Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben lag bei einem ART Score $\leq 1,5$

bei 20,8 Monaten und bei einem ART Score $\geq 2,5$ bei 15,3 Monaten. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von $p=0,0235$ signifikant (40).

Eine italienische Studie untersuchte an 51 Patienten/Patientinnen die Anwendbarkeit des ART Scores. Die Ein- und Ausschlusskriterien deckten sich beinahe zur Gänze mit jenen von Sieghart et al., jedoch wurde ein Intervall von mehr als 90 Tagen zwischen den beiden TACE-Zyklen erlaubt. Das mediane Intervall zwischen den beiden TACE-Zyklen lag bei drei Monaten. Bei jenen 22 Patienten, die nicht innerhalb von 90 Tagen einen zweiten Zyklus erhielten, lag das mediane Intervall bei 5,5 Monaten. In dieser Studie lag das mediane Gesamtüberleben bei 26,0 Monaten. Nach der Aufteilung der Patienten/Patientinnen in die beiden entsprechenden ART Score Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,173$) hinsichtlich des Gesamtüberlebens festgestellt werden (41).

Im Jahr 2015 versuchten Kollegen aus Taiwan ebenfalls den ART Score anhand von 82 Patienten/Patientinnen zu validieren. Die Studie war wieder ähnlich aufgebaut, bis auf ein erlaubtes TACE-Intervall von 100 Tagen. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 23,1 Monaten. Sie konnten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben zwischen den ART Score Gruppen feststellen ($p=0,58$) (42). Beiden Studien ist eine prädominante virale Ätiologie des HCC und eine generell gute Leberfunktion der Patienten/Patientinnen mit mehrheitlich Child-Pugh A Klasse gemeinsam, im Gegensatz zu Sieghart et al. mit einer mehrheitlich alkoholischen Genese und schlechterer Leberfunktion (37, 41, 42).

Vor kurzem erschien eine spanische Studie mit etwas abweichenden Ein- und Ausschlusskriterien mit dem Ziel, den ART Score für die Behandlung mit DEB-TACE zu validieren. Dafür wurden 102 Patienten/Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Gruppe ART Score $\leq 1,5$ lag bei 21 Monaten, bei einem ART Score $\geq 2,5$ bei 17 Monaten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,3562$) (43).

In dieser Arbeit sind zwei Studien aufgeführt, die den ART Score validieren konnten und drei, denen es nicht gelang. Unsere Studie liefert nun die dritte Studie

zur Validierung in Österreich. Dies bedeutet eine weitere Bestätigung des ART Scores in einem Gebiet mit kontroversiellen Daten.

6 Literatur

1. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Hrsg. Waldeyer Anatomie des Menschen. 19. Aufl. Berlin/Boston: de Gruyter; 2012. p.536-551.
2. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell* 2010; 18(2):175–89. doi: 10.1016/j.devcel.2010.01.011.
3. Netter FH. Atlas der Anatomie: Deutsche Übersetzung von Roland Mühlbauer. 5. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2011. p.Tafel 277.
4. Majno P, Mentha G, Toso C, Morel P, Peitgen HO, Fasel JHD. Anatomy of the liver: an outline with three levels of complexity--a further step towards tailored territorial liver resections. *J Hepatol* 2014; 60(3):654–62. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.026.
5. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Hrsg. Waldayer Anatomie des Menschen. 19. Aufl. Berlin/Boston: de Gruyter; 2012. p.540.
6. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. Taschenlehrbuch Histologie. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. p.413-426.
7. Horn F. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. p.539.
8. Horn F. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. p.539-562.
9. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of Clinical Pathology* 1978; (31):395–414.
10. McAvoy NC, Hayes PC. The cirrhosis epidemic in the UK: evaluating the causes in a European context. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1(1):41–5. doi: 10.1586/17474124.1.1.41.
11. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2008; 371(9615):838–51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.
12. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018; 69(3):718–35. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011.
13. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014; 12:145. doi: 10.1186/s12916-014-0145-y.

14. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(23):7312–24. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312.
15. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, Hrsg. Pathologie. 5. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. p.650-651.
16. Böcker W, Denk H, Höfler G, Kreipe H, Moch H, Hrsg. Pathologie. 5. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. p.650.
17. Herold G, Hrsg. Innere Medizin 2015: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2015. p.548-549.
18. Llovet JM, Ducreux M. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48(5):599–641. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.021.
19. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, Hrsg. Pathologie. 5. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. p.659-660.
20. Mak L-Y, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Torres HA, LoConte NK, Rice JP et al. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; (38):262–79. doi: 10.1200/EDBK_200939.
21. Lope CR de, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol* 2012; 56:S75-S87. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60009-9.
22. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2018; 391(10127):1301–14. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
23. Böcker W, Denk H, Höfler G, Kreipe H, Moch H, Hrsg. Pathologie. 5. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. p.660.
24. Schlageter M, Terracciano LM, D'Angelo S, Sorrentino P. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43):15955–64. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15955.
25. Jain D. Hepatocellular Carcinoma - General: PathologyOutlines.com; 2017 [Stand: 23.10.2018]. Verfügbar unter: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/livertumorHCC.html>. Accessed October 23rd, 2018.
26. Bosman FT, Hrsg. WHO classification of tumours of the digestive system: Reflects the views of a working group that convened for an editorial and consensus conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, December 10 - 12, 2009 ; third volume of the 4th edition of the WHO series on histological and genetic typing of human tumours. 4. ed., 1. print run. Lyon: IARC; 2010. (World Health Organization classification of tumours3 (der 4. ed.)).

27. Duseja A. Staging of hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4(Suppl 3):S74-9. doi: 10.1016/j.jceh.2014.03.045.
28. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(10):698–711. doi: 10.1093/jnci/djn134.
29. Gonzalez RS. TNM staging of hepatocellular carcinomas (AJCC 8th edition): PathologyOutlines.com; 2018 [Stand: 23.10.2018]. Verfügbar unter: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/livertumorstaging.html>.
30. Lin S, Hoffmann K, Schemmer P. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Liver Cancer* 2012; 1(3-4):144–58. doi: 10.1159/000343828.
31. Rimola A, Llovet JM, Navasa M, Bruix J, Londoño M-C, Fuster J et al. Applicability of adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 43(1):104–9. doi: 10.1016/j.jhep.2005.02.016.
32. Keating GM. Sorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Target Oncol* 2017; 12(2):243–53. doi: 10.1007/s11523-017-0484-7.
33. Baxter MA, Glen H, Evans TR. Lenvatinib and its use in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2018; 14(20):2021–9. doi: 10.2217/fon-2017-0689.
34. Saraswat VA, Pandey G, Shetty S. Treatment algorithms for managing hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4(Suppl 3):S80-9. doi: 10.1016/j.jceh.2014.05.004.
35. Sangro B, Salem R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Semin Liver Dis* 2014; 34(4):435–43. doi: 10.1055/s-0034-1394142.
36. Kim KW, Lee JM, Choi BI. Assessment of the treatment response of HCC. *Abdom Imaging* 2011; 36(3):300–14. doi: 10.1007/s00261-011-9683-3.
37. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57(6):2261–73. doi: 10.1002/hep.26256.
38. Colombo M, Lleo A. The impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma epidemiology. *Hepat Oncol* 2018; 5(1):HEP03. doi: 10.2217/hep-2017-0024.
39. Yin W, Ye Q, Wang F, Liang J, Xu B, Zhang X et al. ART score and hepatocellular carcinoma: An appraisal of its applicability. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40(6):705–14. doi: 10.1016/j.clinre.2016.05.005.
40. Kloeckner R, Pitton MB, Dueber C, Schmidtman I, Galle PR, Koch S et al. Validation of Clinical Scoring Systems ART and ABCR after Transarterial

Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28(1):94–102. doi: 10.1016/j.jvir.2016.06.012.

41. Terzi E, Terenzi L, Venerandi L, Croci L, Renzulli M, Mosconi C et al. The ART score is not effective to select patients for transarterial chemoembolization retreatment in an Italian series. *Dig Dis* 2014; 32(6):711–6. doi: 10.1159/000368007.
42. Tseng C-L, Lai W-J, Huang C-J, Huang Y-H, Su C-W, Lee I-C et al. The Effectiveness of ART Score in Selecting Patients for Transarterial Chemoembolization Retreatment: A Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(47):e1659. doi: 10.1097/MD.0000000000001659.
43. Pipa-Muñiz M, Castells L, Pascual S, Fernández-Castroagudín J, Díez-Miranda I, Irurzun J et al. The ART-SCORE is not an effective tool for optimizing patient selection for DEB-TACE retreatment. A multicentre Spanish study. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40(8):515–24. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.05.009.