

Diplomarbeit

**Moderne Therapiekonzepte in der Behandlung des
hepatozellulären Karzinoms**

eingereicht von

Jan Michael Mikula

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Allgemein Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Peter Kornprat

Dr. med. univ. James Waha

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 14.10.2019

Jan Michael Mikula eh

Danksagungen

Ein großes Dankeschön geht an meinen Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Peter Kornprat, der mich während des Verfassens dieser Arbeit immer wieder mit zahlreichen Ratschlägen unterstützte und auf meine Fragen in Windeseile antwortete. Es ist immer wieder eine Freude, mit ihm zusammenzuarbeiten. Sei es im Zuge einer solchen Diplomarbeit, oder als Assistenz im OP während meiner, an der Klinischen Abteilung für Allgemein Chirurgie absolvierten, Famulaturen.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer, Herrn Dr.med.univ. James Waha, bedanken, der mir seine Zeit bei aufkommenden Fragen schenkte und mir viele Informationen bezüglich meiner Arbeit zukommen ließ.

An meine Familie sei ein Dank gerichtet, im Speziellen an meine Mutter, durch die ich jederzeit Unterstützung erfahre und ohne die ein Studium der Humanmedizin unmöglich gewesen wäre. Gleichmaßen geht der Dank an meine Freundin, die mir in allen Lebenslagen den Rücken freihält und mir immer zur Seite steht. Danke!

Zusammenfassung

Während in den westlichen Ländern in etwa drei von 100.000 Personen an Leberkarzinomen erkranken, sieht die Situation im asiatischen Raum mit einer Inzidenz von bis zu 31/100.000 wesentlich dramatischer aus, wobei 90 % der primären Leberkarzinome dem hepatozellulären Karzinom entsprechen. [1, 2] Weltweit stehen die Infektion mit dem Hepatitis-B- bzw. Hepatitis-C-Virus, aber auch die Leberzirrhose mit der Entwicklung des hepatozellulären Karzinoms in Zusammenhang. [2, 3] Jedoch auch andere Risikofaktoren, die mit einer Verfettung der Leber einhergehen, spielen eine immer wichtigere Rolle. [4]

Zum Staging der Patientinnen und Patienten wurden verschiedenste Systeme entwickelt. Eines der bedeutsamsten ist das BCLC staging system. Es ermöglicht die individuelle Einteilung jeder Patientin und jedes Patienten in eines von fünf Stadien und bietet einen Behandlungsalgorithmus. [5]

Die Behandlung der letzten Jahre bestand aus chirurgischen Therapien, wie der Resektion oder Transplantation. [6, 7] Aber auch andere, nicht-chirurgische Verfahren fanden ihren Einsatz, da jene in unterschiedlichen Situationen der Resektion gleichgestellt werden können bzw. sogar mit weniger Komplikationen einhergehen oder aber zur Verwendung kommen, wenn die Resektion keine Anwendung finden kann. [8, 9] Solche Behandlungsoptionen wären beispielsweise Ablationsverfahren, wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder perkutane Ethanol-Injektion (PEI), aber auch das relativ neue Verfahren der irreversiblen Elektroporation (IRE). Wichtig ist auch die transarterielle Chemoembolisation (TACE) in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. [10-12] Weiters besteht die Möglichkeit der systemischen Behandlung mittels Chemotherapie. [11, 13] Einige moderne Therapieansätze bedienen sich der Gen- bzw. Immuntherapie und zeigen bereits jetzt schon vielversprechende Ergebnisse. [14, 15]

Abstract

While about three out of every 100,000 people in the western world suffer from liver cancer, the situation in other areas, with an incidence of more than 31/100,000 is much more dramatic, with 90 % of primary liver cancers corresponding to hepatocellular carcinoma. [1, 2] Hepatic cirrhosis as well as an infection with the hepatitis B and hepatitis C virus are associated with the development of HCC worldwide. [2, 3] But also other risk factors associated with steatosis play an important role. [4]

A variety of systems have been developed in order to classify patients. One of the most significant is the BCLC staging system. It provides a treatment algorithm and allows the individual classification of each patient into one of five stages. [5]

The treatment of recent years consisted of surgical therapies, such as resection or transplantation. [6, 7] However, also other, non-surgical, methods have been used, since they can be equated with resection in different situations or even result in fewer complications. A couple of these methods can even be used if the resection itself is not possible. [8, 9] Such treatment options are, for example, ablation procedures such as radiofrequency ablation (RFA) or percutaneous ethanol injection (PEI), but also the relatively new method of irreversible electroporation (IRE). Also important is the transarterial chemoembolization (TACE) in advanced stages of the disease. [10-12] Furthermore, there is the possibility of systemic treatment with chemotherapy. [11, 13] A couple of modern therapies use gene- or immunotherapy and already show promising results. [14, 15]

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	8
1 Definition	9
1.1 Epidemiologie	9
1.2 Ätiologie	10
1.2.1 Hepatitis B	10
1.2.2 Hepatitis C	12
1.2.3 Alkohol	12
1.2.4 Aflatoxin B1	13
1.2.5 Andere	14
1.3 Morphologie.....	14
1.3.1 Makroskopische Morphologie.....	14
1.3.2 Mikroskopische Morphologie.....	16
1.3.2.1 Histologie und Zytologie.....	16
2 Diagnostik	22
2.1 Klinisches Bild.....	22
2.1.1 ECOG Patientenstatus	23
2.1.2 Child-Pugh-Kriterien	24
2.2 Labordiagnostik	25
2.3 Bildgebung.....	26
2.3.1 Sonographie	26
2.3.2 CT/MRT	26
2.3.3 18-F FDG-PET und Knochenszintigraphie	27
2.4 Biopsieentnahme.....	28
2.5 Staging	29
2.5.1 TNM-Klassifikation und Tumor-Grading	30
2.5.2 BCLC Staging System.....	31
3 Therapie	35
3.1 Chirurgische Therapie.....	35
3.1.1 Resektion	35
3.1.1.1 Offene Resektion.....	36
3.1.1.2 laparoskopische Resektion	38

3.1.2	Lebertransplantation	39
3.2	Interventionell-radiologische Therapie	40
3.2.1	Radiofrequenzablation	40
3.2.2	Perkutane Ethanol-Injektion	41
3.2.3	Irreversible Elektroporation	42
3.2.4	Transarterielle Chemoembolisation	43
3.2.5	DEB-TACE	43
3.2.6	Radioembolisation	44
3.3	Systemische Therapie	45
3.3.1	Chemo- und Immuntherapie	45
3.4	Weiterführende Behandlung	46
3.5	Zusammenfassung der Therapien	47
4	Fallbeispiel.....	48
5	Literaturverzeichnis	56
6	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	64
7	Abkürzungsverzeichnis	65

Einleitung

Trotz stetiger Änderungen und Anpassungen der Behandlungen von Tumorerkrankungen, insbesondere der Leber, bleibt die Chirurgie die kurative Therapie der Wahl. In den letzten Jahrzehnten wurden nicht nur bessere chirurgische Instrumente, sondern auch neue Strategien entwickelt und das Staging-System überarbeitet.

Die kontinuierlich steigende Inzidenz hepatozellulärer Karzinome zeigt die enorme Wichtigkeit operativer, wie auch onkologischer Therapieverfahren und die Bedeutung interdisziplinärer Kooperation. Jene Verfahren haben zum Ziel, das Überleben der Betroffenen je nach Tumorsituation zu verlängern bzw. in fortgeschrittenen Stadien das Leiden und die Auswirkungen der Erkrankung auf den Allgemeinzustand und das Wohlbefinden zu minimieren.

Basierend auf aktueller Literatur soll diese Diplomarbeit Indikationen, sowie Vor- und Nachteile von Therapieoptionen, wie auch neue Therapiemöglichkeiten des hepatozellulären Karzinoms aufzeigen und diese auf ein aktuelles Fallbeispiel übertragen.

1 Definition

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt mit 90 % aller primären Leberkarzinome den häufigsten bösartigen Tumor der Leber dar. [1, 16] Die Entstehung geschieht in Form eines multifaktoriellen Prozesses. Anders als bei vielen anderen Karzinomen, gibt es beim HCC keine „Vorstufe“, z.B. in Form des Leberzelladenoms, vielmehr gilt es als eine „*Neoplasie terminal differenzierter Hepatozyten*“. [17]

Makroskopisch zeigt sich das Karzinom in Form unterschiedlich großer, weicher, gelblicher, hämorrhagischer Knoten mit zentralen Nekrosen, wobei die Konsistenz und Farbe auf einer meist vorhandenen Verfettung beruht. Der Tumor weist verschiedene Wachstumsformen und -muster auf, in 50 % der Fälle wird jedoch ein multifokales Wachstumsmuster diagnostiziert. Kleiner als der Haupttumor ausgeprägte Herde werden als Satellitenknoten bezeichnet und befinden sich per Definition in einer Entfernung von weniger als 2 cm um den Primärtumor. [17]

1.1 Epidemiologie

Leberkarzinome stellen in Entwicklungsländern die zweithäufigste, in Industrieländern die sechsthäufigste Todesursache durch Karzinome bei Männern dar. Die meiste Verbreitung liegt hier in Ost- und Südostasien bzw. Nord- und Westafrika, während China allein 50 % der neu aufgetretenen Fälle bzw. Todesfälle repräsentiert. [2] Global gesehen ist das Leberkarzinom die zweithäufigste Todesursache durch maligne Tumorerkrankungen. [18] 90 % der primären Leberkarzinome sind hepatozellulär differenziert, in den USA sind dies 65 % aller Leberkarzinome. [1, 19] Dort stieg die Inzidenz von 1,6/100.000 Fälle zwischen 1981 und 1985 auf 6,2/100.000 Fälle im Jahr 2011. [16] Die höchste Inzidenz findet sich in Südostasien (31,9/100.000). [2]

Das weltweite Auftreten des HCC ist bei Männern um das 2,4-fache höher als bei Frauen, mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. [19]

Durch die Behandlung und Prävention von virus-assoziierten Lebererkrankungen, wie Hepatitis B und C, die zu den häufigsten Ursachen in der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms gehören, ändert sich dessen Epidemiologie. Dennoch ist ein Anstieg anderer Risikofaktoren zu verzeichnen, deren Ursprung in den Ernährungsgewohnheiten liegt und mit einer Leberverfettung in Zusammenhang steht. [4]

1.2 Ätiologie

Das HCC geht in den meisten Fällen mit einer Leberzirrhose einher. [19] Eine Karzinom-entstehung ohne zugrunde liegender Zirrhose ist weitaus seltener, kann aber im Rahmen einer chronischen Hepatitis-B-Infektion oder einer Nahrungsmittelkontamination mit dem Aflatoxin B1 möglich sein. [20, 21] Weitere Faktoren werden im Folgenden genauer erörtert.

1.2.1 Hepatitis B

Das hepatozelluläre Karzinom ist bedingt durch eine Vielzahl von Risikofaktoren. Den weltweit bedeutendsten stellt die Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus dar. Teile von Asien und Subsahara-Afrika spielen hier eine wesentliche Rolle, da über fünf Prozent der Bevölkerung an einer chronischen HBV-Infektion leiden. 70 % - 90 % der an HBV Erkrankten leiden gleichzeitig an einer Leberzirrhose. [2, 20, 22]

Im Frühstadium der chronischen Hepatitis-B-Infektion kommt es zum Auftreten von HBe-Antigen, sowie zu einem hohen HBV-DNA-Serumspiegel. [23] HBeAg ist ein Protein des Hepatitis-B-Virus, welches von den befallenen Hepatozyten sezerniert wird. [24] Das Immunsystem reagiert darauf mit der Zerstörung der infizierten Hepatozyten. Dadurch kommt es unter anderem zu einem Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) im Blut. In weiterer Folge resultiert eine Bindegewebsbildung (Fibrosierung) und zunehmend zirrhotische Leber. [23]

Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV-Infektion haben ein um 15 – 20-fach höheres Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. [19] Eine Rolle im Zusammenhang mit einer HBV-Infektion spielt auch eine Koinfektion mit HIV. Die Prävalenz einer HBV-HIV-Doppelinfektion beträgt in etwa neun Prozent und ist durch den gemeinsamen Übertragungsweg zu erklären. Das Risiko, an einer leberassoziierten Erkrankung zu sterben, ist bei jener Koinfektion um das Dreifache erhöht. [25] Der Zusammenhang zwischen chronischer HBV-Erkrankung, Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom und dem Exitus wird in Abbildung 1 dargestellt.

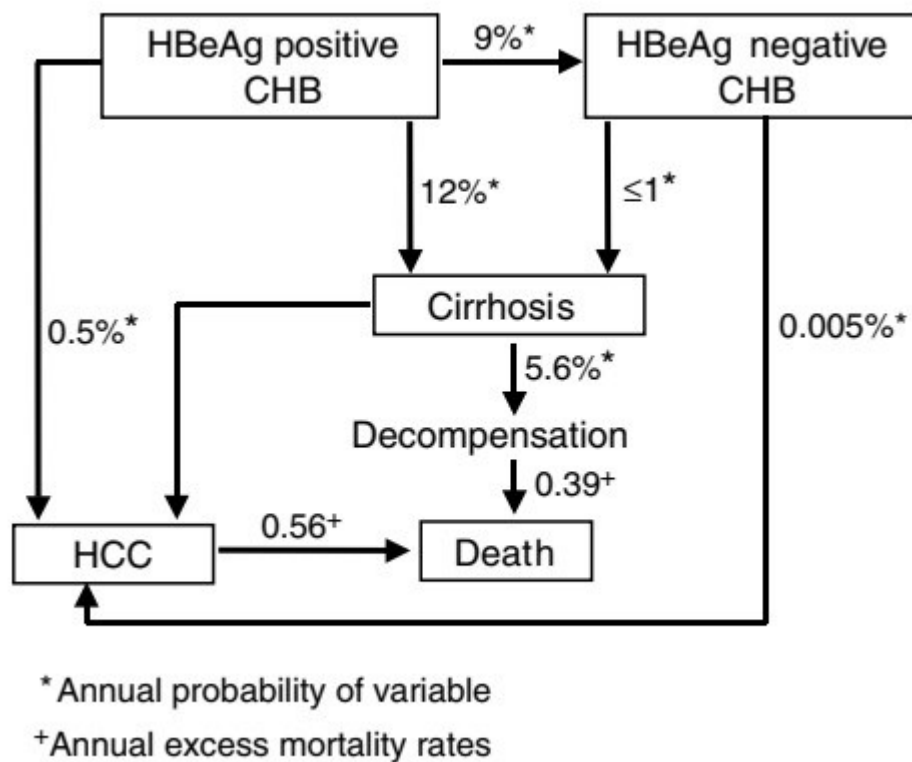


Abbildung 1: Verlauf der Erkrankung bei HBeAg positiver chronischer Hepatitis B-Erkrankung, aus *Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures*, Lavanchy, D., [23]

1.2.2 Hepatitis C

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) gilt als zweithäufigster Risikofaktor weltweit, vor allem in Südeuropa und Nordamerika. [19, 20] Die Wahrscheinlichkeit, ein hepatozelluläres Karzinom bei zugrunde liegender chronischer HCV-Infektion zu entwickeln, liegt bei 0,4-2,5 % und ist 17-fach höher, als bei HCV-negativen Patientinnen und Patienten. [26, 27] Zudem steigert die Koinfektion von HBV und HCV jenes Risiko signifikant. [28]

Wie bei der Entwicklung des HCC unter einer chronischen HBV-Infektion, kommt es im Zuge einer chronischen HCV-Infektion zu einer Fibrosierung des Leberparenchyms und in weiterer Folge zur Zirrhose. [27] Einen bedeutenden Unterschied gibt es bei der Chronifizierung der beiden viral bedingten Erkrankungen. Die HBV-Infektion nimmt in etwa zehn Prozent der Fälle einen chronischen Verlauf, während die HCV-Infektion in 70 % - 80 % zu einer chronischen Erkrankung führt. [19]

1.2.3 Alkohol

In Europa ist Alkohol ein bedeutenderer Risikofaktor als eine Infektion mit dem Hepatitis-B- bzw. Hepatitis-C-Virus. [29] Studien zeigen hier deutliche Unterschiede im Hinblick auf die Hepatokarzinogenese zwischen Kohorten aus Europa und jenen aus Asien, wo die HBV- bzw. HCV-Infektion als Risikofaktor im Vordergrund steht. [30, 31] Eine alkoholinduzierte Leberzirrhose ist der dritthäufigste Weg, ein HCC zu entwickeln, wobei hier die Dosis eine wichtige Rolle spielt, wie auch beim Tabakkonsum, der ebenso als weiterer Risikofaktor gilt. [32]

Zwischen einigen ätiologischen Faktoren im Zuge der Entwicklung eines HCC bestehen Synergismen, welche dessen Entwicklung begünstigen. Wie in Abbildung 2 ersichtlich, ist das Risiko nicht nur abhängig von der Menge des täglichen Konsums, sondern auch, ob gleichzeitig eine Infektion mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus vorliegt. [33]

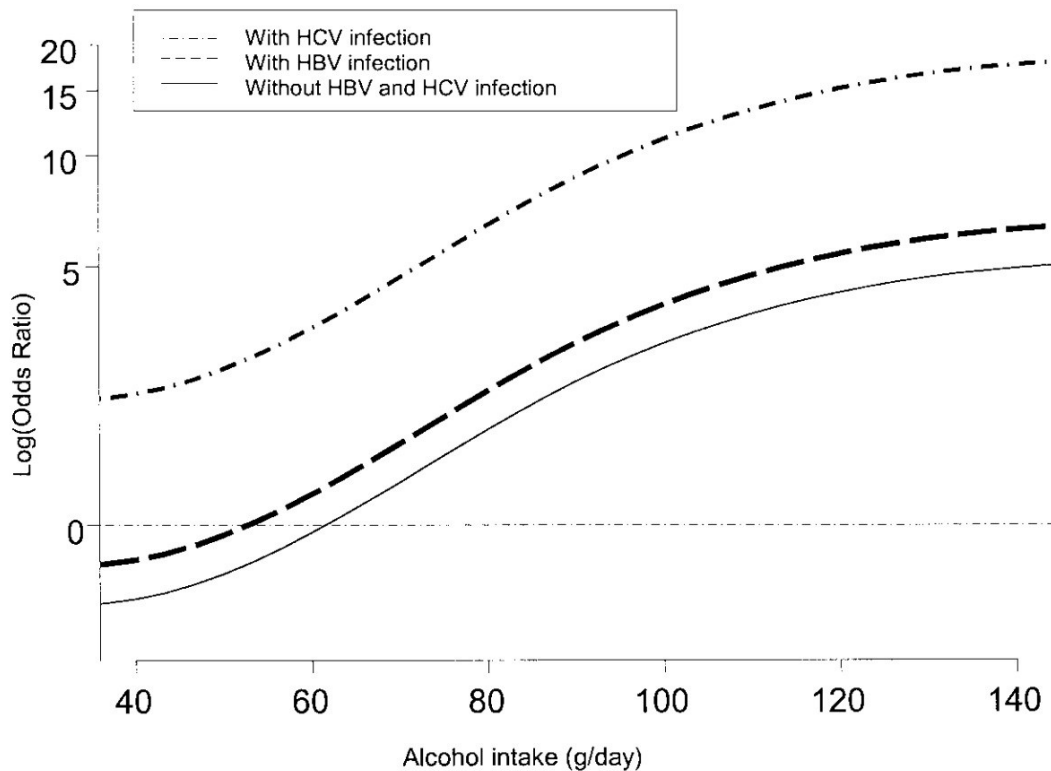


Abbildung 2: Synergismus der unterschiedlichen Risikofaktoren, aus *Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women.*, Donato, F., et al., [33]

1.2.4 Aflatoxin B1

Nicht zu unterschätzen ist die Entstehung eines HCC ohne zugrunde liegender Leberzirrhose durch die Kontamination mit dem Aflatoxin B1 (AFB1). Dieses ist ein von dem Schimmelpilz *Aspergillus* produziertes Mykotoxin, welches unter warmen und feuchten Bedingungen leicht auf Lebensmitteln gedeiht. [21] AFB1 ist das in Afrika und China häufigste Aflatoxin und befällt vor allem Nahrungsmittel, wie beispielsweise Mais oder Erdnüsse. [27, 34]

Aflatoxin B1 wird nach der Aufnahme zum aktiven Zwischenprodukt AFB1-exo-8,9-Epoxid metabolisiert, welches an die DNA bindet und in weiterer Folge Schäden an ihr hervorrufen kann. [21] Unter anderem ist es verantwortlich für eine Mutation im Tumorsuppressorgen p53. [34]

1.2.5 Andere

Weitere mit dem HCC assoziierte Faktoren sind: Alter, (männliches) Geschlecht, der Schweregrad einer nichtalkoholischen Fettleber / nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH), Diabetes und Übergewicht. [20] Aber auch das Rauchen ist ein nicht zu unterschätzender Risikofaktor. [19] Gerade die NASH gewinnt immer mehr an Bedeutung, vor allem in Industrieländern, da ein steigender Einfluss jener Erkrankung im Zusammenhang mit dem hepatozellulären Karzinom beobachtet werden konnte. Als ursächlich werden hier die Adipositas-Epidemie und die steigende Prävalenz von Diabetes angenommen. [20]

Erwähnenswert ist ein weiterer Synergismus der eben erwähnten Faktoren, der zwischen Alkohol und Tabak, Tabak und Übergewicht, wie auch zwischen Alkohol und Übergewicht besteht, mit einer Odds Ratio (Chancenverhältnis) von 3,3; 2,9 bzw. 2,5. [3]

1.3 Morphologie

1.3.1 Makroskopische Morphologie

Fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinome werden grundsätzlich in drei makroskopische Gruppen unterteilt: nodulärer Typ, massiver Typ und diffuser Typ. Für den nodulären Typ gibt es entweder die Möglichkeit der singulären oder aber der multiplen Knotenbildung. Der massive Typ entspricht einem großen Tumor mit unregelmäßiger Abgrenzung, wie in Abbildung 3 ersichtlich. Der diffuse Typ besteht aus vielen kleinen Knoten in einem Leberlappen oder der gesamten Leber. [35]

In der Literatur gibt es allerdings verschiedenste Möglichkeiten, den Tumor makroskopisch zu definieren, zumal weder Ätiologie noch klinischer Verlauf mit der makroskopischen Wachstumsform in Zusammenhang stehen. In fast 50 % der Fälle zeigt sich ein multifokales Wachstumsmuster, vor allem im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose. Die jeweiligen Knoten sind in der Regel von einer bindegewebigen Kapsel umringt. [17]

Das HCC kann multifokal in der Leber auftreten. Multifokale Herde entstehen aus nichtverwandten Primärtumoren oder metastatisch als Absiedelung eines gemeinsamen Primärtumors. Eine Unterscheidung jener ist weder makroskopisch noch mikroskopisch möglich. Häufig zeigt sich eine Gefäßinvasion in nahe Portalvenenäste. [17]



Abbildung 3: Gegenüberstellung zweier HCC-Typen. Bild „a“ zeigt den massiven Typ des HCC, Bild „b“ den (multi)nodulären Typ, aus *Pathologie, Böcker, W., et al.*, [1]

Extrahepatische Metastasen siedeln sich über den hämatogenen, lymphogenen bzw. lokalen/regionalen Weg ab. Zu den häufigsten Endorganen zählen die Lunge, regionale Lymphknoten und das muskuloskelettale System, bei letzterem ist vor allem die Wirbelsäule betroffen. [36-38] Seltener treten Metastasen in der Niere und Nebenniere, den Meningen, dem Pankreas, der Schilddrüse, sowie dem Herzen auf. [37]

1.3.2 Mikroskopische Morphologie

1.3.2.1 Histologie und Zytologie

Das hepatozelluläre Karzinom präsentiert sich histomorphologisch klassischerweise wie folgt:

- gut vaskularisierter Tumor mit weiten Trabekeln (mehr als drei Zellen dick)
- vaskuläre Invasion
- zytologische Atypien
- mitotische Aktivität
- ausgeprägtes Azinusbildungsmuster
- Fehlen von Kupffer-Zellen
- Verlust des Retikulum-Netzwerks [39]

Häufig kommt es ebenso zu einer Galleproduktion, sowie zum Auftreten von Mallory-Körpern und sogenannten pale bodies. Letztere sind runde bis eiförmige intrazytoplasmatische Einschlusskörper, die aus einer Akkumulation von amorphem Material im zystisch erweiterten endoplasmatischen Retikulum bestehen. Sie sind unter anderem im zirrhösen Typ des HCC, welcher im anschließenden Teil erklärt wird, nachweisbar. [40]

Grundsätzlich ähneln die Tumorzellen den Hepatozyten. Das Stroma setzt sich aus sinusähnlichen Bluträumen zusammen, welche von einer Endothelschicht ausgekleidet sind. Zu den sinusoidalen Endothelzellen im gesunden Lebergewebe unterscheiden sich die Tumorzellen durch ihre immunhistochemische Positivität gegenüber CD34 – und Faktor VIII – verwandtem Antigen. [40]

Histologisch werden häufig folgende Typen des hepatozellulären Karzinoms unterschieden:

- **trabekulärer Typ**

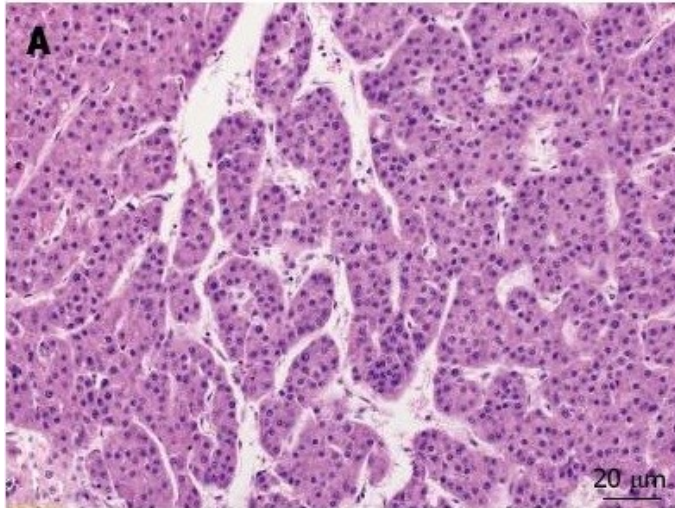


Abbildung 4: trabekulärer Typ des HCC, aus *Histopathology of hepatocellular carcinoma*, Schlageter, M., et al., [35]

Die weiten, mit Endothel ausgekleideten, Bluträume werden von polygonalen, hepatozytenähnlichen Tumorzellen umschlossen, die in mehrschichtigen Zellbalken wachsen, wie in Abbildung 4 zu sehen. Der trabekuläre Typ stellt das häufigste histologische Wachstumsmuster dar, das Karzinom selbst ist meist hochdifferenziert. [17, 40]

- pseudoglandulärer und azinärer Typ

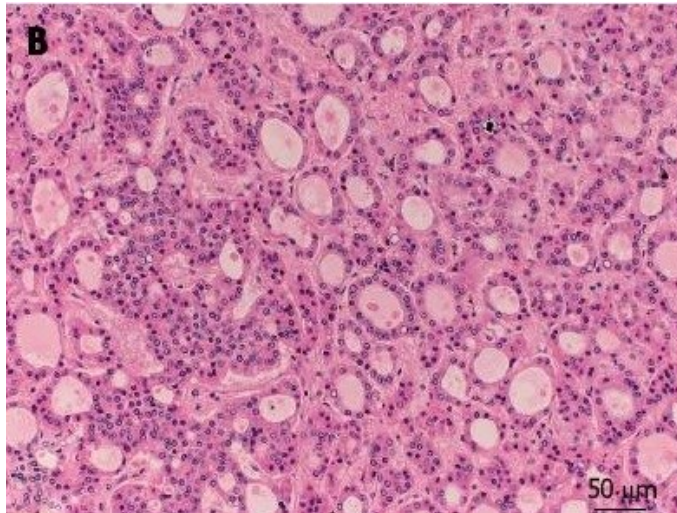


Abbildung 5: pseudoglandulärer und azinärer Typ des HCC, aus *Histopathology of hepatocellular carcinoma*, Schlageter, M., et al., [35]

Der pseudoglanduläre kommt meist kombiniert mit dem trabekulären Typ vor. Ebenso, wie beim trabekulären Typ, sind die Tumorzellen meist hochdifferenziert und bilden hier sogar drüsenartige Gebilde, die durch Dilatation der gallengangsähnlichen Strukturen zwischen Tumorzellen entstehen (siehe Abbildung 5). [17, 40]

Generell ist die drüsige Struktur in gut differenzierten Tumoren kleiner, als in mäßig differenzierten. [40]

- **solider oder kompakter Typ**



Abbildung 6: solider oder kompakter Typ des HCC, aus *Histopathology of hepatocellular carcinoma*, Schlageter, M., et al., [35]

Das ursprüngliche trabekuläre Muster ist bei diesem schlecht differenzierten Leberzellkarzinom nicht mehr vorhanden. Eine deutliche Zellpolymorphie liegt vor, wie in Abbildung 6 zu erkennen. [17] Das solide Erscheinungsbild entsteht durch die schlitz-artig angeordneten sinusoid-ähnlichen Bluträume. [40]

- **szirrhöser Typ**

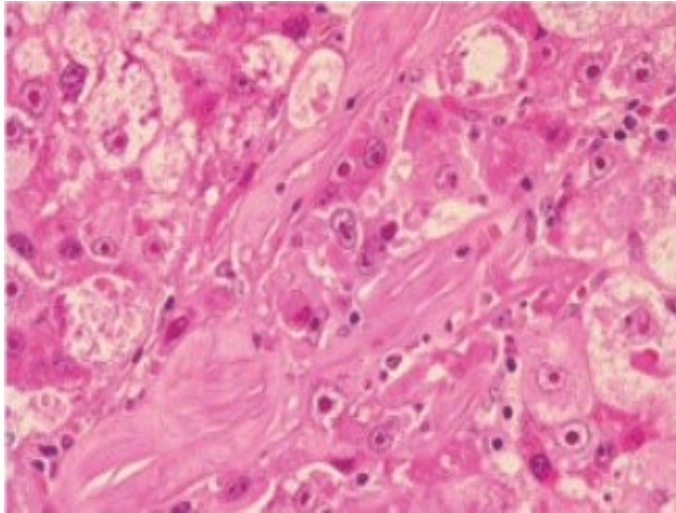


Abbildung 7: szirrhöser Typ des HCC, aus *Clinicopathological study of scirrhous hepatocellular carcinoma, Kurogi, M., et al., [41]*

Der szirrhöse Typ ist ungewöhnlich und charakterisiert durch eine Fibrose, die sich entlang der sinusoid-ähnlichen Bluträume erstreckt, mit unterschiedlichen Graden von Atrophie der Tumortrabekel (siehe Abbildung 7). Dieser findet sich auch in kleinen Karzinomen wieder und ist mit dem Cholangiokarzinom zu verwechseln. Zu beachten ist, dass im Laufe der Therapie (z.B. bei Chemo- oder Radiotherapie) ebenfalls fibrotische Veränderungen auftreten können, die dem szirrhösen Typ des HCC ähneln. [40]

Häufig ist bei hepatozellulären Karzinomen eine gewisse Heterogenität anzutreffen. Es zeigen sich oftmals pseudoglanduläre und trabekuläre Muster nebeneinander, wie in Abbildung 8 erkennbar. Aber auch hellzellige Tumorbereiche zusammen mit hepatozytenähnlich differenzierten Tumorzellen. Die Zellen an sich weisen zytologisch ein fein granuliertes, eosinophiles Zytoplasma auf, deren Zellkerne vergrößert und häufig hyperchromatisch sind. [17]

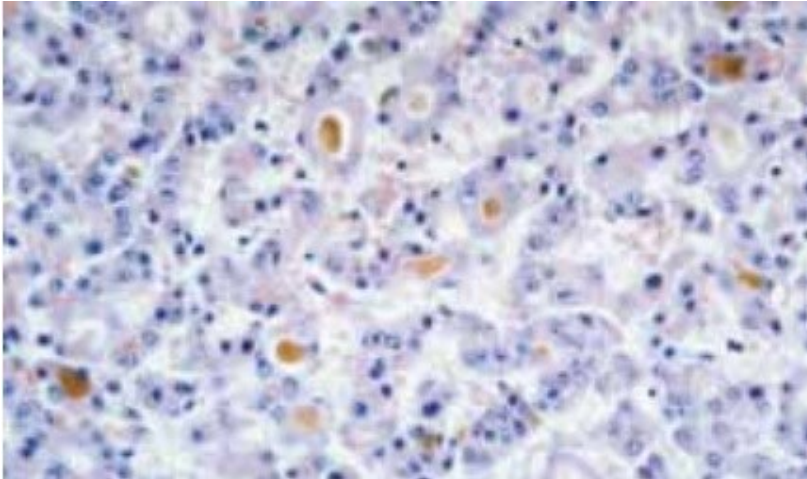


Abbildung 8: trabekuläres und pseudoglanduläres Muster mit Galleinschlüssen, aus *WHO Classification of Tumours of the Digestive System - Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, Hamilton, S., et al., [40]*

2 Diagnostik

Die Diagnose des HCC wird entweder histologisch oder durch bildgebende Verfahren gestellt. Bestehen eine Leberzirrhose und eine eindeutige CT/MRT-Aufnahme, so kann auf eine Biopsie verzichtet werden. Voraussetzung dafür sind ein mehrphasiges kontrastmittelverstärktes CT oder MRT, sowie der Nachweis des typischen Washout-Verhaltens des HCC, welches im Anschluss genauer erklärt wird. [11, 42-44]

Eine Stromainvasion oder Invasion von Tumorzellen in das Periportalfeld oder die Bindegewebssepten ist bei dysplastischen Läsionen der Leber nicht vorhanden und charakterisiert so das HCC. Eine erhöhte Zelldichte (mehr als doppelt so viel Zellen als beim umgebenden Gewebe) mit erhöhtem Kern-Zytoplasma-Verhältnis, ein trabekuläres oder pseudoglanduläres Muster können aber beim HCC, wie auch bei dysplastischen Läsionen, auftreten. [7]

2.1 Klinisches Bild

Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich und hängt vom Fortschritt der Erkrankung ab. Häufig verläuft sie asymptomatisch, kann aber auch von unspezifischen Schmerzen im rechten Oberbauch oder Gewichtsverlust geprägt sein. [11, 45] Weitere klinische Auffälligkeiten sind Symptome bzw. Zeichen einer chronischen Lebererkrankung, wie ausgeprägter Ikterus, Aszites, Splenomegalie oder Enzephalopathie. [11] In fortgeschrittenen Fällen kann der Tumor in Form einer tastbaren Schwellung im rechten oberen Quadranten des Abdomens auffällig werden. [6]

Weiters spielen bereits die Risikofaktoren für eine chronische Erkrankung der Leber eine wesentliche Rolle, dazu gehören der intravenöse Drogenabusus (Hepatitis-B-Gefahr) oder Alkoholabusus. Zudem sind der Patientenstatus (siehe *2.1.1 ECOG Patientenstatus*) und der Ernährungsstatus von Bedeutung. Bei der gastrokopischen Untersuchung können Varizen oder eine hypertensive Gastropathie auffällig werden, hinweisend auf eine portale Hypertonie. Diesbezüglich kann auch der hepatisch-venöse Druckgradient bestimmt werden. [11]

2.1.1 ECOG Patientenstatus

Der Patientenstatus (PS) wird verwendet, um den körperlichen Zustand von Krebs-erkrankten zu bestimmen. [46] Die WHO teilt letzteren anhand der Kriterien der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) in sechs Stadien auf: [47]

Stadium 0	Uneingeschränkte Aktivität, keine Symptome
Stadium 1	leichte körperliche Aktivität möglich, leichte Symptome
Stadium 2	Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, Patientin oder Patient kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
Stadium 3	Limitierte Selbstversorgung, mehr als 50% der Wachzeit auf Bett oder Stuhl beschränkt
Stadium 4	vollständig beeinträchtigt, völlig an Bett oder Stuhl beschränkt
Stadium 5	Tod der Patientin oder des Patienten

Tabelle 1: Stadieneinteilung des ECOG-Score, entlehnt aus *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*, Oken, M.M., et al., [47]

Dieser Status ist wichtig, um die Prognose abzuschätzen, die Therapietauglichkeit zu bestimmen (beispielsweise im Hinblick auf eine bevorstehende Chemotherapie) und die Beeinträchtigung der Patientin oder des Patienten im Alltag aufzuzeigen. [46, 47]

2.1.2 Child-Pugh-Kriterien

Wie eingangs angeführt, geht das HCC häufig mit einer Leberzirrhose einher. [20] Um das Ausmaß jener beurteilen und weitere Therapieoptionen überlegen zu können, wird der Child-Pugh-Score verwendet. Zudem gibt dieser eine Hilfestellung bei der Einschätzung der Überlebensrate. In den Score fließen folgende Parameter ein: Serumalbumin, Bilirubin bzw. Bilirubin bei primärer biliärer oder sklerosierender Zirrhose, Grad eines eventuell vorhandenen Aszites, Grad einer eventuell vorhandenen Enzephalopathie, Prothrombinzeit oder INR (International Normalized Ratio), wie in Abbildung 9 ersichtlich. Abhängig von der Punktzahl kann so ein Child-Pugh-Stadium A, B oder C ermittelt und eine 1-Jahres-Überlebensrate geschätzt werden. [48]

Jene Überlebensrate liegt bei 100 % für Stadium A (bis 6 Punkte), 81 % für Stadium B (7-9 Punkte) und 45 % für Stadium C (10-15 Punkte). Auf zwei Jahre gesehen, sinken die Werte auf 85 %, 57 % bzw. 35 %. [49]

Die Ursprünge des Child-Pugh Score reichen in das Jahr 1964, in dem Dr. CG Child und Dr. JG Turcotte die Kriterien festlegten. 1972 wurden sie von Pugh et al. modifiziert. Das damalige Kriterium „Ernährungszustand“ wurde durch die Prothrombinzeit bzw. INR ersetzt. [49]

Table 2. Child-Turcotte-Pugh Score*			
Points	1	2	3
Encephalopathy	None	1 and 2	3 and 4
Ascites	Absent	Moderate	
	slight	(or controlled by diuretics)	
Bilirubin (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time (s prolonged) or (INR)	1-4	4-6	>6

Primary biliary cirrhosis/Primary sclerosing cholangitis			
Bilirubin (mg/dL)	1-4	4-10	>10
*Grading (total score): A, 1-6; B, 7-9; and C, 10-15. Abbreviation: INR, international normalized ratio.			

Abbildung 9: Punktevergabe nach den Child-Pugh-Kriterien, aus *Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases, Lucey, M.R., et al., [48]*

2.2 Labordiagnostik

Folgende Laboruntersuchungen sollten durchgeführt werden: ein Blutbild mit Bestimmung der Thrombozytenzahl, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Serologie, der Eisenstatus, sowie die Leberfunktionsparameter Albumin, Bilirubin und die Prothrombinzeit. [11] Weiters findet die Bestimmung des Kreatinin-Wertes und des Blutharnstoff-Stickstoff-Gehalts ihre Anwendung. Letzterer kann hinweisend auf eine mögliche Leberinsuffizienz sein. [11, 45] Das Alpha-Fetoprotein dient als Tumormarker. [11] Neuesten Studien zufolge ist dieser Marker allerdings unzuverlässig, aufgrund niedriger Spezifität und niedriger Sensitivität. Denn eine Erhöhung des Alpha-Fetoproteins kann beispielsweise nicht nur beim HCC, sondern auch beim metastasierten Kolonkarzinom oder intrahepatischen Cholangiokarzinom vorliegen. [20]

Mithilfe des LiMAX-Tests kann die Funktionskapazität der Leber bestimmt werden. Intravenös wird ^{13}C -Methacetin, ein isotopenmarkierter Stoff, injiziert. Dieser wird in der Leber über verschiedene Zwischenwege unter anderem zu $^{13}\text{CO}_2$ metabolisiert. Das markierte Kohlenstoffdioxid wird regulär über die Lungen abgeatmet. Mithilfe eines sensiblen Messgeräts in einer Maske kann es bestimmt und folglich die Funktionskapazität der Leber gemessen werden. Da diese mit dem Volumen der Leber korreliert, kann die postoperative Kapazität über eine Formel berechnet werden. [50] Der Test hat aber auch einen präoperativen Nutzen. Die Einschätzung der Leberfunktion erleichtert die Entscheidung hinsichtlich einer adäquaten Therapie. Für Personen mit eingeschränkter Leberfunktion, die präoperativ mit dem LiMAX-Test diagnostiziert wurde, könnte beispielsweise eine Lebertransplantation erhebliche Vorteile mit sich bringen. [51]

2.3 Bildgebung

2.3.1 Sonographie

Durch die Möglichkeit der nicht-invasiven Untersuchung und der Risikoarmut bei der Anwendung stellt die Sonographie häufig die erste Modalität dar, mit welcher Patientinnen und Patienten untersucht und in weiterer Folge auch suspekten Knoten in der Leber aufgefunden werden. Dies passiert beispielsweise im Zuge der Überwachung von Risikopatientinnen und -patienten oder aber zufällig.

Für die Entdeckung von (vor allem kleinen) Läsionen ist gut ausgebildetes und erfahrenes Personal, sowie eine optimale Ausrüstung notwendig. [52, 53] Bei Risikopatientinnen und -patienten sollte eine Überwachung mittels Ultraschall in einem Intervall von sechs Monaten stattfinden. [11]

2.3.2 CT/MRT

Wie Punkt „2 Diagnostik“ zu entnehmen, reichen bei bestehender Leberzirrhose bildgebende Verfahren, um ein hepatozelluläres Karzinom festzustellen. Die Diagnostik sollte auf der Ermittlung der typischen vaskulären Kennzeichnung des HCC basieren. [11] Diese entspricht einem hypervaskulären Gefäßsignal in der früharteriellen Phase nach Kontrastmittelgabe mit einem „Washout“ in der portalvenösen oder Spätphase. Washout bezeichnet hier das Auswaschen des Kontrastmittels, welches in der Bildgebung deutlich sichtbar wird. [54]

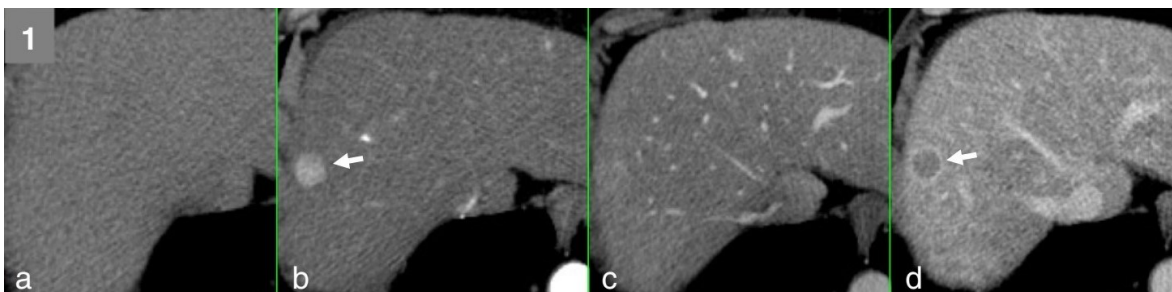


Abbildung 10: Washout-Verhalten zu verschiedenen Zeitpunkten, aus *Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants*, Luca, A., et al., [55]

Abbildung 10 zeigt jenes Washout-Verhalten anhand von Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose auf der Warteliste für eine Transplantation. „a“ stellt ein natives Bild dar, kein Kontrastmittel ist zu erkennen. Mit „b“ ist die arterielle Phase gekennzeichnet, in welcher das hypervaskuläre Gefäßsignal erscheint. „c“ demonstriert die portalvenöse Phase, in der das Washout stattfinden kann. In diesem Fall geschieht dies allerdings in der Spätphase, gekennzeichnet als „d“. [55]

Eine nicht-invasive Diagnose, beispielsweise durch besagte bildgebende Methoden, ist nur bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose indiziert und erfordert Geräte auf dem neuesten Stand der Technik. Mithilfe einer dynamischen (mehrphasigen) MR- oder CT-Aufnahme wird unter anderem die Tumorausdehnung bestimmt. [11] Es besteht ein Unterschied hinsichtlich der Sensitivität der beiden Verfahren. Vor allem bei kleinen Läsionen überwiegt hier die mehrphasige MR-Technologie. [53] Aus diesem Grund empfiehlt sich die MR-Bildgebung bei der Einschätzung hepatozellulärer Karzinome bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung. [44]

2.3.3 18-F FDG-PET und Knochenszintigraphie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes, nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem eine Substanz radioaktiv markiert und der Patientin oder dem Patienten intravenös verabreicht wird. Man spricht von einem Tracer. [56] Bei der Suche nach Metastasen des HCC ist die 18-F FDG-PET von Bedeutung. [57] 18F-FDG (Fluor-Desoxyglucose) ist ein Glucosemolekül, das mit einem radioaktiven Fluoratom besetzt ist. Nach der Verabreichung schleußt es sich in den Zuckerstoffwechsel von Tumoren ein, da dort ein verstärkter Metabolismus stattfindet und vermehrt Zucker benötigt wird. Die damit einhergehende Anreicherung mit dem radioaktiven Fluor kann dann radiologisch abgebildet werden. [56, 58]

Ein weiteres diagnostisches Verfahren stellt die Knochenszintigraphie mit einer hohen Sensitivität dar. Hier werden, ähnlich wie bei der PET, radioaktive Tracer verwendet. Diese lagern sich bei verschiedensten Stoffwechselfvorgängen im Knochen an, unter anderem bei malignen Prozessen, wie der Absiedelung von Metastasen. [59] Eine präoperative Knochenszintigraphie beim resezierbaren hepatozellulären Karzinom wird allerdings nicht empfohlen, solange kein Verdacht auf Knochenmetastasen besteht. [11, 60] Grund dafür ist der Kostenfaktor, der bei einer routinemäßigen Knochenszintigraphie entstehen würde, wenn man die Seltenheit von Knochenmetastasen miteinbezieht. [60, 61] Eine klare Indikation wären beispielsweise druckschmerzhafte Knochen, Knochenschmerzen oder andere Symptome einer systemischen Absiedelung des Tumors. [60]

2.4 Biopsieentnahme

Kann durch die radiologischen Verfahren keine eindeutige Diagnose gestellt werden, ist eine Biopsie vonnöten. [11] Für die Durchführung einer perkutanen Biopsie bei diffusen Leberveränderungen müssen einige Voraussetzungen gegeben sein. Abgesehen von einer strikten Indikation, ist beispielsweise das Vorhandensein einer Leberzirrhose auszuschließen. Weiters muss die Patientin oder der Patient eine normale Gerinnung aufweisen, aus diesem Grund sind, unter anderem, Arzneistoffe, wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure oder Thienopyridine bis zu zehn Tage vor dem Eingriff kontraindiziert. [62]

Zu Beginn der Biopsie wird die nüchterne Patientin oder der nüchterne Patient in Rückenlage positioniert, der rechte Arm in einem Winkel von 90° abduziert. Mittels Sonographie werden die Position bzw. die Dimension der Leber und Gallenblase festgestellt. Nach einer Hautdesinfektion wird ein Lokalanästhetikum im Interkostalraum entlang des Punktionsweges am Oberrand der darunterliegenden Rippe appliziert. Dies erfolgt bis zur Leberkapsel. Im Anschluss wird eine Hautinzision mit dem Skalpell durchgeführt, durch welche die Biopsienadel eingeführt werden kann. Jene wird stetig nach vorne geschoben, der Atem muss währenddessen angehalten werden. Es wird eine etwa drei Zentimeter große Gewebeprobe entnommen. [62]

Zur Durchführung gibt es unterschiedliche Nadeln. Zum einen die scharfe Biopsienadel, welche aus einem Zylinder besteht, durch den ein scharfer Mandrin geschoben werden kann. Jener Zylinder weist vor Beginn seiner Spitze eine circa drei Zentimeter lange Aussparung auf, in welcher das Gewebe zu liegen kommt. Durch das Vorschieben des Mandrins wird dieses Gewebe durchtrennt. Der darüberliegende Zylinder schützt die Gewebeprobe beim Zurückführen des Mandrins (Entnahme der Probe). [62]

Zum anderen kommt eine Aspirationsnadel zum Einsatz. Im Zuge des Vorschiebens der Nadel wird in jener ein Unterdruck aufgebaut und mittels eines Stempels in der Spritze gehalten, der das geschnittene Gewebe vom Austritt hindert. Im proximalen Drittel der Nadel befindet sich ein Mandrin, der sicherstellt, dass das Gewebe in der Nadel verbleibt und nicht in die Spritze aufgesogen wird. Zur anschließenden Überwachung wird der Hämatokritwert alle zwei Stunden nach Untersuchung bestimmt. [62]

Bei fokalen Leberpathologien werden bildgebende Verfahren zur genauen Lokalisierung eingesetzt. Häufig findet hierfür die Sonographie ihren Einsatz, in seltenen Fällen kann aber auch eine CT-gesteuerte Biopsie notwendig sein. Durch diese Methoden ist ein Verfolgen der Nadel am Bildschirm zur exakten Orientierung möglich. Bei fokalem Befall besteht die Gefahr einer Tumorzellverschleppung. [62]

2.5 Staging

Um das Outcome einzuschätzen und die optimale Therapie planen zu können, ist ein Staging unabdingbar. Für das Staging werden folgende Parameter erhoben: das Tumorstadium und patientenspezifische Parameter (siehe *2.1 Klinisches Bild*), dazu gehören z.B. der Zirrhosestatus, die Leberfunktionsparameter, der Pfortaderdruck und der allgemeine klinische Status. Die Leberfunktion wird mithilfe des Child-Pugh Scoring System ermittelt, das später genauer erläutert wird. [11] Das BCLC Staging System dient als Behandlungsalgorithmus. [5]

Die Prognose und der Krankheitsverlauf von soliden Tumoren sind immer abhängig vom Tumorstadium bei der Erstvorstellung. Eine Vorhersage bei Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zu treffen, ist komplex, da die Leberfunktion die Prognose deutlich beeinflusst. [63]

2.5.1 TNM-Klassifikation und Tumor-Grading

Die klassische TNM-Klassifikation der UICC (International Union Against Cancer) teilt das hepatozelluläre Karzinom in folgende Stadien ein:

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren, keiner größer als fünf Zentimeter im Durchmesser
T3a	Multiple Tumoren, alle größer als fünf Zentimeter
T3b	Invasion größerer Äste der Portal- oder Lebervene(n)
T4	Tumor mit direkter Invasion von angrenzenden Organen (ausgenommen der Gallenblase) oder mit Perforation des viszerale Peritoneums
N – Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation, entlehnt aus *UICC: TNM Classification of Malignant Tumours*, Sobin, L.H., et al., [64]

Zusätzlich kann histopathologisch ein Grading (nach Edmondson und Steiner 1954) des Tumors erstellt werden, dieses wird mit „G“ abgekürzt und gliedert sich beim HCC in folgende Punkte:

G1	<u>hoch differenziert</u> , die Tumorzellen sind kaum von jenen des hepatozellulären Adenoms zu unterscheiden.
G2	<u>gut differenziert</u> , die Tumorzellen ähneln den Hepatozyten, allerdings ist der Chromatingehalt höher und die Kerne größer. Gallegefüllte Azini (Drüsenendstücke) sind häufig, deren Lumina variieren in der Größe. Die Zellgrenzen sind scharf und klar abgegrenzt.
G3	<u>mäßig differenziert</u> , die Kerne sind größer und weisen einen höheren Chromatingehalt als bei G2 auf. Galle und azinäre Formationen sind seltener als bei G2. Am häufigsten sind in diesem Stadium Tumorriesenzellen zu beobachten.
G4	<u>schlecht differenziert</u> , die Kerne sind intensiv hyperchromatisch und nehmen den größten Teil der Zelle ein. Trabekel sind schwer zu identifizieren. Der Zusammenhalt geht verloren, die Zellmassen liegen locker in den Gefäßkanälen. Azini sind sehr selten und können mit Galle gefüllt sein.

Tabelle 3: Tumor-Grading, entlehnt aus *Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies*, Edmondson, H.A., et al., [65]

2.5.2 BCLC Staging System

Seit der Publikation des Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System 1999, findet es weltweit bei HCC-Erkrankten seine Anwendung. Es stellt einen Behandlungsalgorithmus dar, der verschiedenste Parameter erfasst und Prognosen, sowie bestmögliche Behandlungsstrategien bietet. Somit kann jeder Patientin und jedem Patienten in jedem Tumorstadium eine individuelle Therapie zugeteilt werden. Die erwähnten Parameter sind: Leberfunktion (Child-Pugh-Kriterien), Tumorstadium und Patientenstatus. [5]

Bei der Erstellung 1999 erfolgte eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten in vier Stadien (Stadium A-D). In den vergangenen 20 Jahren wurde das System zwei Mal aktualisiert, 2005 bzw. 2011. [63, 66] 2005 erhielt es eine weitere Gruppe (Stadium 0). Seither blieben die Gruppen unverändert und gliedern sich wie folgt:

- sehr frühes Stadium / very early stage (Stadium 0, wurde 2005 ergänzt)
- frühes Stadium / early stage (Stadium A)
- intermediäres Stadium / intermediate stage (Stadium B)
- fortgeschrittenes Stadium / advanced stage (Stadium C)
- Endstadium / terminal stage (Stadium D) [5]

Abbildung 11 gibt einen Überblick über das BCLC-Schema. Wie im Bild zu sehen, umfassen die Stadien 0-C Patientinnen und Patienten mit erhaltener Leberfunktion („preserved liver function“). Dieser Ausdruck beinhaltet eine heterogene Gruppe an Patientinnen und Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Leberfunktion (klassifiziert als Child-Pugh A-B). Den prognostisch günstigsten Fall stellt Child-Pugh A ohne Aszites dar. [67]

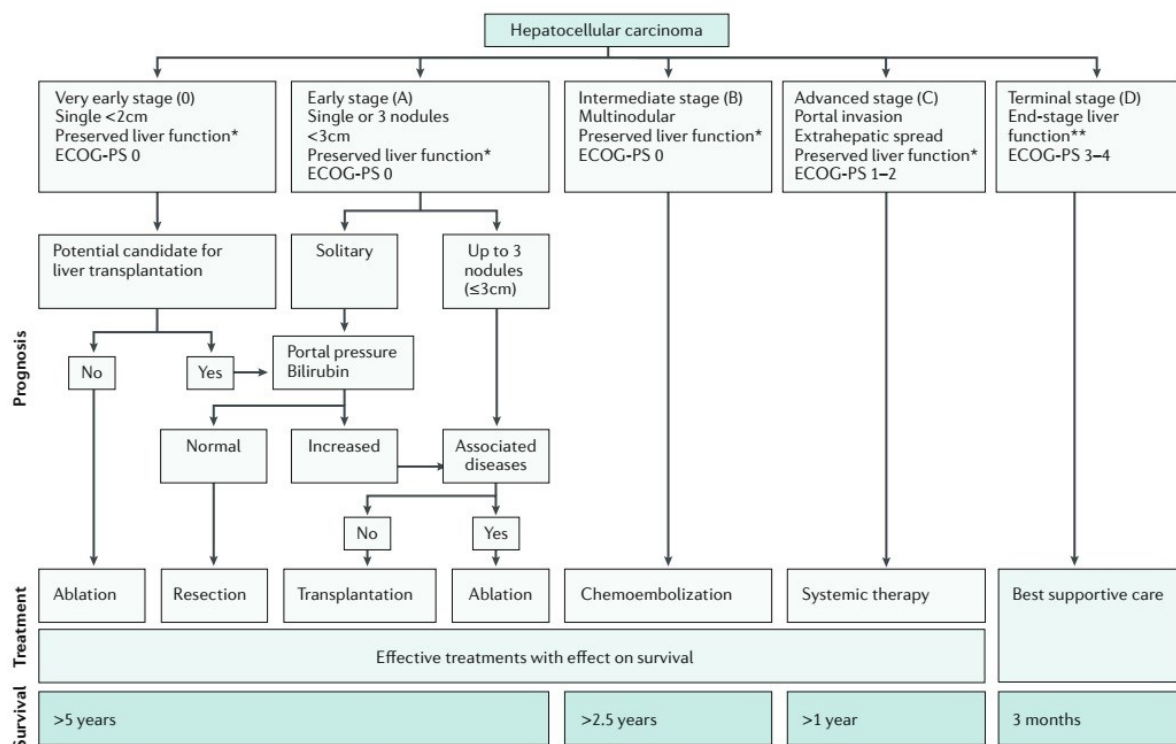


Abbildung 11: Schema des BCLC Staging System, aus *Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma*, Bruix, J., et al., [67]

Die Diagnosestellung des very early stage HCC vor einer chirurgischen Intervention gestaltet sich als durchwegs problematisch, da in diesem Stadium in der Regel keinerlei Symptome vorhanden sind (ECOG PS von 0). [63, 66] Es umfasst Patientinnen und Patienten mit einer singulären Läsion, kleiner als zwei Zentimeter. Bei erhöhtem Bilirubin, sowie portaler Hypertonie, aber ohne HCC-assoziierten Erkrankungen, ist die Lebertransplantation die Therapie der Wahl. [66, 67] Bei Kontraindikationen gegen eine Transplantation oder normalem Bilirubin/portalvenösen Druck, kommen die Resektion oder Ablationsverfahren zum Einsatz. Letztere sind beispielweise die Radiofrequenzablation, die perkutane Ethanol-Injektion oder die irreversible Elektroporation. [66-68]

Das early stage HCC inkludiert Patientinnen und Patienten mit einem solitären Karzinom oder bis zu drei Knoten unter drei Zentimetern Größe ohne Symptome. Es wurde 1999 schon in weitere Subgruppen unterteilt (A₁-A₄):

BCLC-Stadium	Patientenstatus	Tumorstadium	Leberfunktion
A ₁	0	singulärer Knoten	Normaler portalvenöser Druck, normales Bilirubin
A ₂	0	singulärer Knoten	Portale Hypertonie, normales Bilirubin
A ₃	0	singulärer Knoten	Portale Hypertonie, erhöhtes Bilirubin
A ₄	0	3 Knoten < 3cm	Child-Pugh A-B

Tabelle 4: Sub-Stadien A₁-A₄ des BCLC-Schemas, entlehnt aus *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification, Llovet J.M. et al., [5]*

Wichtig für die Behandlung ist eine Unterteilung in die Stadien A₁ bzw. A₂₋₄. Liegen ein normaler portalvenöser Druck und nicht-erhöhtes Bilirubin vor (Stadium A₁), so kann eine Resektion durchgeführt werden. Bei erhöhtem portalvenösem Druck und/oder Bilirubin bzw. einem Child-Pugh-Score A-B (Stadien A₂-A₄) werden die Lebertransplantation oder Ablationsverfahren empfohlen. [66, 67]

Patientinnen und Patienten mit multinodulärem Karzinom (>3 Knoten) ohne Symptome, makrovaskulärer Invasion oder extrahepatischer Metastasierung fallen in die Gruppe des intermediate stage HCC (Stadium B). Die optimale Therapieempfehlung bietet hier die Chemoembolisation. [66, 67] Als Option bei Patientinnen und Patienten, die Kontraindikationen aufweisen oder unter einer Tumorprogression trotz erfolgter Chemoembolisation leiden, kann die systemische Therapie angewandt werden. [11]

Das Stadium C bzw. advanced stage HCC bildet eine weitere Gruppe des BCLC Schemas. Kennzeichnend sind eine extrahepatische Absiedelung der Tumorzellen, eine portale Gefäßinvasion und deutlich ausgeprägte Symptome (PS 1-2). Hier stellt die systemische Therapie das Mittel der Wahl dar. [66, 67] Für die Behandlung gibt es wenige Wirkstoffe, unter anderem Sorafenib, das eine etwas höhere Überlebensrate mit sich bringt. [11]

Das letzte Stadium ist das terminale Stadium oder Stadium D. Es umfasst Patientinnen und Patienten mit einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand (PS 3-4) und einer stark eingeschränkten Leberfunktion (in Abbildung 11 als „end-stage liver function“ gekennzeichnet). [66, 67] Dies entspricht einem Child-Pugh-Score C, oder früheren Stadien mit Anzeichen einer schlechten Prognose. Die Behandlung ist symptomorientiert und rein palliativ. [67]

Neuere wissenschaftliche Arbeiten zeigen, dass das existierende BCLC Staging System einer weiteren Anpassung bedarf. Basierend auf den Überlebensraten einer groß angelegten Meta-Analyse aus 198 Beobachtungsstudien konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden: Die besten Überlebensraten für Stadium 0 bzw. A zeigen sich hier nach erfolgter Lebertransplantation (für Stadium 0) bzw. Lebertransplantation und transarterieller Chemoembolisation (für das gesamte Stadium A). In Stadium B erwies die Resektion und transarterielle Chemoembolisation den größten Nutzen. Für das fortgeschrittene Stadium (C) wird die Resektion und systemische Behandlung mittels Sorafenib empfohlen. Auch im terminalen Stadium scheint die Lebertransplantation ihre Anwendung zu finden und war anderen Behandlungsmethoden in der Meta-Analyse überlegen. Interessant ist, dass die Resektion in den letzten Jahren als Therapieoption aus den frühen Stadien (0-A) verschwunden ist und nunmehr in fortgeschritteneren (B-C) zum Einsatz kommt. [69]

3 Therapie

Die Therapie beim HCC gestaltet sich stadiengerecht unter Berücksichtigung der Tumorausdehnung, des ECOG Patientenstatus und der Leberfunktion. Unter Zuhilfenahme des BCLC-Schemas wird ein Behandlungsalgorithmus festgelegt, um eine bestmögliche Prognose zu erzielen. [11] Im Anschluss werden verschiedenste Therapieoptionen erklärt und deren Vor- und Nachteile erläutert.

3.1 Chirurgische Therapie

3.1.1 Resektion

Die Resektion stellt eine mögliche kurative Therapie des hepatozellulären Karzinoms dar. [20] Indiziert ist diese bei Patientinnen und Patienten mit singulären Tumoren und gut erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A-B). Bei einem Child-Pugh-B-Score sollte die Auswahl sehr sorgfältig stattfinden. [11] Die Überlebensrate hängt unter anderem von der Tumorgöße und dem Stadium ab. Die 5-Jahres-Überlebensrate in Stadium 0 (singulärer Tumor < 2 cm) liegt zwischen 70 % und 83,9 %. [70, 71] In Stadium A (singulärer Tumor \geq 2 cm) variiert diese aufgrund der unterschiedlichen Tumorgößen zwischen 48 % und 66,5 %. [72-74]

Das Ziel der Operation ist eine anatomische Resektion. Abhängig von der Größe bzw. Lokalisation des Tumors kann eine Hemihepatektomie rechts oder links notwendig sein. Hierbei wird entweder der rechte, oder der linke Leberlappen entfernt. Bei der rechtsseitigen Hemihepatektomie wird zusätzlich eine Cholezystektomie durchgeführt, um den Zugang zur Leberpforte zu erleichtern. [62] Bei der Resektion muss allerdings darauf geachtet werden, dass nicht mehr als 70 % - 80 % des Lebergewebes entfernt werden, um die weitere Funktionsfähigkeit des Organs zu gewährleisten. Hierfür müssen aber einige Voraussetzungen erfüllt sein. Zum einen muss eine normale Leberfunktion vorliegen, zusätzlich eine Parenchym-Schädigung ausgeschlossen werden. Zum anderen müssen die Perfusion, sowie der biliäre Abfluss aufrecht erhalten bleiben. Aufgrund der niedrigeren regenerativen Kapazität bei zirrhotischen Lebern sollte bei jenen Patientinnen und Patienten maximal 60 % des Leberparenchyms reseziert werden. [75]

Zu prognostischen Zwecken wird bei der Resektion auch eine Lymphadenektomie durchgeführt. Die Lymphknoten werden entlang der Abflussbahn entnommen, dies schließt Stellen, wie den Truncus coeliacus oder das Ligamentum hepatoduodenale mit ein. [76]

Trotz der kurativen Möglichkeiten der Resektion sind Rezidive häufig. [77] Diese treten sehr oft in der Leber selbst auf und sind entweder bedingt durch mikroskopische Residuen, die nach durchgeführter Resektion überbleiben, oder entstehen als neuartiger Tumor. [20, 78]

3.1.1.1 Offene Resektion

Der am häufigsten verwendete Zugangsweg bei offenen Operationen, wie z. B. der Resektion oder Lebertransplantation, ist die subkostale Inzision rechts. Diese wird zwei Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens durchgeführt, um genügend Gewebe für einen ordnungsgemäßen Wundverschluss übrig zu lassen. Der rechte Teil des Schnitts wird s-förmig nach dorsal in Richtung Lumbalbereich gesetzt, wobei die Fasern des Musculus obliquus externus durchtrennt werden. Medial wird normalerweise wenige Zentimeter tief bis in die linke Rektusscheide geschnitten. Rechts ist eine Verlängerung der Inzision je nach anatomischen Verhältnissen möglich. [62]

Nach der Durchtrennung des Ligamentum falciforme mit dem Kauter oder unter Ligaturen wird die Wunde mit Retraktionshaken offengehalten. Es kann eine Mobilisation der Leber im Sinne der Durchtrennung des Ligamentum teres hepatis und der beiden Ligamenta triangularia erforderlich sein. Das Erkennen der Lage und Anatomie der Resektionsebenen ist hierfür besonders wichtig. [62]

An der Leberkapsel und dem unter ihr liegenden Parenchym werden die gedachten Resektionsgrenzen bzw. Segmente mit dem Elektrokauter markiert. [62] Für die Resektion stehen unterschiedliche Instrumente zur Verfügung:

- Ultraschalldissektor (CUSA®): Durch die Anregung von Wassermolekülen im Gewebe (mithilfe einer Hochfrequenz von 30 kHz) kann selbiges abhängig vom Wassergehalt durchtrennt werden. Da das Leberparenchym im Vergleich zu den angrenzenden Hüllen der Portalgefäße, welche unter anderem aus Kollagen und Elastin bestehen, sehr wasserreich ist, wird dieses geschnitten, während die Gefäßstrukturen unversehrt bleiben. Zum Absaugen des zerfallenen Gewebes wird ein integrierter Sauger verwendet. Aufgrund der dünnen Wandstärke der Lebervenen muss auf den Ultraschalldissektor bei einer Präparation in diesem Bereich verzichtet werden, da die Gefahr einer Eröffnung jener besteht. [62]
- Water-Jet (Hydro-Jet): Der Water-Jet ermöglicht die Durchtrennung des Lebergewebes mithilfe eines Wasserstrahles unter hohem Druck. Hierbei wird das Leberparenchym vom Gallengangs- bzw. Gefäßsystem gelöst. Der Druck ist gerade hoch genug, um eine Separierung zu gewährleisten, aber die Gallengänge bzw. Gefäße nicht zu verletzen. Er durchtrennt also selektiv nur Lebergewebe. Im Gegensatz zu anderen Verfahren führt der Water-Jet zu keinen thermischen Veränderungen des Gewebes. [79]
- Bipolare Schere (LigaSure™): Die genaue Bezeichnung für diese Technologie lautet Electrothermal bipolar vessel sealing (EBVS). Hierbei werden das Gewebe bzw. die Gefäße zwischen zwei Elektroden gepresst, wodurch ein Gefäßverschluss entsteht. Über die beiden Elektroden fließt nun ein elektrischer Strom. Es resultiert eine Koagulation durch die entstehende Hitzeentwicklung und anschließende Denaturierung des Kollagens bzw. Elastins in den Gefäßwänden. Abschließend erfolgt die Durchtrennung des Gewebes mit einer in das Instrument integrierten Klinge. Mit dieser Methode können Gefäße mit einem Durchmesser von mehreren Millimetern geschnitten und versiegelt werden. [80]

Trotz der Koagulationsmöglichkeiten kann es zu Blutungen auf der Schnittfläche kommen, welche mit Durchstechungsligaturen versorgt werden. [62]

3.1.1.2 laparoskopische Resektion

Bei Tumoren, die an der vorderen, hinteren oder rechten Seite der Leber liegen, kann eine Laparoskopie durchgeführt werden. Je nach Lokalisation der Läsion wird die Patientin oder der Patient entweder in Rücken- oder linker Seitenlage positioniert. Um genügend Platz in der Bauchhöhle zu schaffen, wird sie mit CO₂ bis zu einem intraabdominalen Druck von 15 mmHg gefüllt. Bogenförmig um den Bauchnabel werden vier bis fünf Trokare gesetzt, durch welche später die Instrumente in den Bauchraum geführt werden. [62]

Findet eine Resektion entlang der Segmentgrenzen der Leber statt, spricht man von einer anatomischen Resektion. Ist dies nicht der Fall und die bevorstehende Resektion ist größer (nichtanatomische Resektion), so wird das Omentum minus eröffnet und um das Ligamentum hepatoduodenale ein Zügel gelegt. Gemeinsam mit einem Gummischlauch fungiert es als sogenanntes Tourniquet, mit dem der Blutfluss von Gefäßen gestaut bzw. gestoppt werden kann. Die Spannung wird mithilfe einer Bulldog-Klemme gehalten. [62]

Da sich die Vena hepatica media et sinistra einen gemeinsamen Stamm teilen, wird dieser im Anschluss an ihre Präparation abgeklemmt. Für das Abklemmen der rechten Lebervene kommt ein Zügel als Tourniquet zum Einsatz. [62]

Zur Mobilisation der Leber werden, ebenso wie bei der offenen Operation, die Ligamenta triangularia durchtrennt. Das Ligamentum teres hepatis wird allerdings nicht durchgeschnitten und kann mit einem Faden an der Bauchwand aufgehängt werden. [62]

Zur Eröffnung des Leberparenchym kommt ein harmonisches Messer zum Einsatz. Kleine portale Gefäße können bipolar koaguliert werden, für die größeren werden Clips verwendet. Um das Resektat aus der Bauchhöhle zu befördern, findet ein Bergebeutel seinen Gebrauch. Dieser wird nach der sorgfältigen Kontrolle auf Bluttrockenheit durch eine weitere Inzision geborgen. [62]

Eine eventuelle Drainage erfolgt durch den lateralen Trokar, der im Anschluss entfernt wird. Davor erfolgt eine erneute Kontrolle, sowie Spülung mittels Kochsalzlösung. [62]

Intraoperative Sonographie:

Zur Bestimmung der exakten Tumorlokalisation oder Sicherung der Diagnose kann sowohl bei der offenen als auch bei der laparoskopischen Resektion eine intraoperative sonographische Bildgebung vonnöten sein. Allenfalls wird sie bei einer etwaigen gezielten Biopsieentnahme herangezogen. [62]

Der intraoperative Nutzen der Sonographie ist von großer Bedeutung, denn die Leber unterliegt häufigen anatomischen Varietäten, aber auch ihre Anatomie selbst ist sehr komplex. Zudem bietet sie nur wenige sichtbare anatomische Anhaltspunkte an der Oberfläche. Ebenso können kontralaterale Knoten intraoperativ entdeckt und die Therapie angepasst werden. Auf jeden Fall notwendig ist die Sonographie bei zirrhotischen Lebern oder Patientinnen und Patienten, die bereits einer Resektion unterzogen wurden. In diesen Fällen ist aufgrund der gestörten Anatomie das Auffinden von Tumorknoten schwieriger. [62]

3.1.2 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation hat den Vorteil, bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose und HCC, beide Krankheiten potenziell zu heilen. Hier spielt die Tumorgröße eine wichtige Rolle, sie steht mit dem Erfolg der Transplantation in Korrelation. [11, 20] Indiziert ist sie bei Erkrankten innerhalb der Milan-Kriterien. Diese Kriterien sind: eine singuläre Läsion unter fünf Zentimetern oder bis zu drei Knoten unter drei Zentimetern, keine extrahepatische Absiedelung, sowie keine vaskuläre Invasion. [11] Patientinnen und Patienten innerhalb dieser Kriterien weisen gute Überlebensraten nach der Transplantation auf. [81] Mazzaferro et al. berichteten 1996 von der Lebertransplantation als Alternative für die Resektion und setzten die zuvor genannten „Milan-Kriterien“ fest, welche für die Erfolgsaussicht bzw. die Reihung zur Transplantation verwendet werden. [81]

Sollte eine Wartezeit von länger als drei Monaten erwartet werden, kann als „Bridging“ die Resektion, lokale Ablationen oder die transarterielle Chemoembolisation angeboten werden. Die letzten beiden Verfahren werden im Anschluss erläutert. Sie sollen die Progression des Tumors verhindern, um die Kriterien für die Transplantation aufrechtzuerhalten. [11] Weiters können jene Methoden aber auch angewandt werden, um die Tumorlast zu reduzieren und die Bedingungen für eine Transplantation zu schaffen. [82]

Bei der Transplantation der Leber besteht, im Gegensatz zu vielen anderen Organen, die Möglichkeit, nur einen Teil des Gewebes zu transplantieren. Dies beruht auf der hohen Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes. Aus diesem Grund ist eine Organspende nicht nur von Verstorbenen, sondern auch von Lebenden möglich. [83] Man spricht hier von DDLT (deceased donor liver transplantation) bzw. LDLT (living donor liver transplantation). Die Lebendspende kommt dem Organmangel in vielen Ländern zugute, umstritten bleiben allerdings die Unterschiede hinsichtlich Erfolgsaussicht bzw. Rezidivrate der beiden Verfahren. [82]

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70 % stellt die Lebertransplantation (innerhalb der Milan-Kriterien) auch Nachteile dar, wie in etwa den lebenslangen Bedarf an Immunsuppressiva oder den bereits angeführten, häufigen Organmangel. [11, 20]

3.2 Interventionell-radiologische Therapie

3.2.1 Radiofrequenzablation

Ihren Einsatz findet die Radiofrequenzablation (RFA) bei frühen Stadien (0-A) der Erkrankung, wenn die Resektion oder Transplantation nicht möglich ist. Wie die beiden anderen Verfahren bietet die RFA auch einen kurativen Ansatz. [11, 20] Diese Methode nutzt elektrischen Wechselstrom mit einer Frequenz zwischen 400 und 500 kHz, um Koagulationsnekrosen des Leberparenchyms hervorzurufen, resultierend aus der durch Anregung von Wasserstoffionen im Gewebe entstandenen Hyperthermie. [62, 84] Eine Nadel, deren Schaft isoliert ist, wird CT- bzw. ultraschallgezielt direkt im Tumor platziert. Abhängig von der Art der nicht isolierten Spitze werden Temperaturen zwischen 50 °C und 100 °C erreicht. [85]

Verglichen mit der perkutanen Ethanol-Injektion (PEI), welche im anschließenden Kapitel erklärt wird, ist die RFA jener überlegen. Sie kann die Probleme eliminieren, welche bei der PEI durch die Schwierigkeit der genauen Positionierung der Nadel entstehen. In einem Umkreis von bis zu drei Zentimetern um die positionierte Elektrode entsteht eine Nekrose. Ausgehend von einem zwei Zentimeter großen Tumor kann somit eine volle Ablation inklusive ausreichendem Sicherheitsabstand gewährleistet werden. [8]

Bei kleinen hepatozellulären Karzinomen bietet die RFA gegenüber der Resektion wesentliche Vorteile, wie z.B. die geringere Invasivität, die mit niedrigeren Komplikationsraten einhergeht. Des Weiteren können durch reduzierte Behandlungszeiten, kürzere Krankenhausaufenthalte und das Einsparen von Bluttransfusionen geringere Behandlungskosten erzielt werden. [8] Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 66 %. [86]

3.2.2 Perkutane Ethanol-Injektion

Die perkutane Ethanol-Injektion (PEI) zählt, wie die Radiofrequenzablation und die im Anschluss beschriebene irreversible Elektroporation, zu den lokalen Ablationstechniken. [7, 68] Ultraschallgezielt wird über eine Nadel 95%iges Ethanol, auch Ethylalkohol genannt, in den Tumor injiziert, was zur Nekrose führt. Ein Diffundieren des Alkohols in das umgebende Lebergewebe ist nicht möglich, da dieses hart und zirrhotisch ist. [10]

Die Vorteile dieses Verfahrens beruhen auf den niedrigen Kosten bzw. der geringen Rate an Komplikationen. Nachteilig wirkt sich aus, dass eine mehrmalige Anwendung vonnöten und eine komplette Nekrose von größeren Tumormassen nicht möglich ist. Daher wird die PEI meist durch die RFA ersetzt und kommt somit selten zum Einsatz. Ausnahme bilden Gebiete, in denen die technischen Möglichkeiten zur Radiofrequenzablation nicht gegeben sind oder Situationen, in denen die PEI sinnvoller scheint. Beispiele hierfür wären Tumoren, die nahe an Blutgefäßen liegen oder Areale, an denen die hohe Temperatur der RFA Schäden an der Kapsel hervorrufen könnte, was die Gefahr einer Blutung in sich birgt. [10, 87]

Das Risiko einer ungewollten Injektion in nahe Gefäße ist vernachlässigbar, da bei der Behandlung ein Volumen von fünf bis zehn Millilitern (abhängig von der Größe des Tumors) verwendet wird, welches im Blutkreislauf keine schwerwiegenden Folgen verursacht. [62]

Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten der PEI unterliegen jener der RFA, zudem weist die RFA ein wesentlich geringeres Lokalrezidiv-Risiko auf. [88]

3.2.3 Irreversible Elektroporation

Ähnlich wie bei der Radiofrequenzablation werden bei der irreversiblen Elektroporation (IRE), auch bekannt als NanoKnive, allerdings mehrere Nadeln in das Tumorgewebe geführt, über die mithilfe von elektrischen Hochstromimpulsen die Porenbildung in der Zellmembran induziert wird, was zum Zelluntergang führt. Die „gesunden“ Leberanteile bleiben erhalten und das Tumorgewebe kann herausgelöst werden. [68]

Ihre Anwendung findet diese neuartige Technologie derzeit bei Tumoren unter drei Zentimetern Größe, die nicht resezierbar sind und eine RFA aufgrund der Nähe zu größeren Gefäßen oder hilären Strukturen nicht möglich ist. [68] Die IRE überliegt hier der RFA, da durch die fehlende Hitzeentwicklung Schäden an den Gefäßen vermieden werden können. [12]

Histologisch konnte gezeigt werden, dass durch die IRE abgetragenes Tumorgewebe durchgehend nekrotisch ist, während das unbehandelte „gesunde“ Leberparenchym keine Nekrose aufwies. Dazwischen konnte ein abrupter, mehrere Zellschichten dicker Übergang nachgewiesen werden. [12] Dollinger et al. berichten, dass venöse Strukturen in der direkten Umgebung der IRE-Zone nahezu unbeeinflusst bleiben, thrombotische Gefäßveränderungen werden als selten beschrieben. [89]

Diese Methode muss in Allgemeinnarkose durchgeführt und der Stromimpuls auf den Herzrhythmus der Patientin bzw. des Patienten angepasst werden, da es sonst aufgrund der hohen Stromimpulse zu ungewollten Muskelkontraktionen bzw. Arrhythmien kommen kann. [90, 91]

3.2.4 Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wird bei Patientinnen und Patienten des Stadiums B (multinoduläres Karzinom) des BCLC Staging System angewandt, welche aufgrund des Tumorfortschrittes nicht mehr für die chirurgische Resektion oder Lebertransplantation in Frage kommen. [66, 75] Für die Durchführung muss eine ausgezeichnete Leberfunktion vorhanden sein, demnach können Patientinnen und Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose nicht mit der TACE behandelt werden (Child-Pugh A-B). [92] Sie wird nicht im Sinne eines kurativen Zieles durchgeführt, sondern um das Leben der Patientinnen und Patienten zu verlängern und deren Status aufrechtzuerhalten. [75]

Bei der Anwendung werden verschiedene Zytostatika, häufig eine Kombination von Doxorubicin, Cisplatin und Mitomycin C, direkt in die zuführenden Gefäße des Tumors (Arteria hepatica dextra/sinistra) injiziert. Je nach Lage und Größe des Tumors können auch kleinere Abgänge der Arteria hepatica für das Verfahren herangezogen werden. Weiters werden Lipiodol, welches die Zytostatika direkt zum Tumor transportiert und deren Wirkung verlängert, sowie ein Röntgenkontrastmittel zur intraoperativen Darstellung der Gefäße verwendet. [10, 93] Im Anschluss wird die Arterie embolisiert. Dies hat den Vorteil, dass dadurch die Wirkung der Zytostatika verstärkt und die Blutversorgung des Tumors unterbrochen wird. [10]

Die 1-, 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 81 %, 44 % bzw. 32 %. [94]

3.2.5 DEB-TACE

Die DEB-TACE ähnelt der „normalen“ TACE, mit der Ausnahme, dass hier sogenannte Drug-eluting Beads anstelle von Lipiodol verwendet werden. Diese haben den Vorteil, dass sie an Doxorubicin binden und es im Tumor halten. So können ein Ausschwemmen von Wirkstoffen in die Blutbahn, wie es bei der TACE vorkommt, und in weiterer Folge daraus resultierende systemische Nebenwirkungen vermieden werden. [10, 95] Die Beads werden mit einem Kontrastmittel vermischt, um eine intraoperative Kontrolle zu gewährleisten. Der chemotherapeutische Effekt wird durch die kontinuierliche Freisetzung des Zytostatikums erzielt. [10]

Eine Kombination mit systemisch wirkenden Arzneimitteln, wie dem Proteinkinase-inhibitor Sorafenib, kann nicht empfohlen werden, da es zu keiner nennenswert besseren Überlebensrate kommt. [96]

Die Überlebensraten für ein, zwei bzw. drei Jahren sind höher als die, der konventionellen TACE. [97]

3.2.6 Radioembolisation

Ähnlich wie bei der transarteriellen Chemoembolisation wird bei der Radioembolisation eine Substanz in die Leberarterie eingebracht und diese im Anschluss embolisiert. Bei diesem Verfahren werden die radioaktiven Isotope Yttrium-90 bzw. Jod-131 in Form von Glas- oder Harzpartikeln zur Anwendung gebracht. [10] Es konnte bewiesen werden, dass die Radioembolisation die Möglichkeit aufbringt, Patientinnen und Patienten in ein früheres Tumorstadium zurückzuführen, wodurch jene in weiterer Folge die Kriterien für die Resektion erfüllten und so behandelt werden konnten. [98] Eine palliative Behandlung bei multifokaler Erkrankung ist durch diese Art der Embolisation ebenfalls gegeben. [10]

Eine ungewollte Embolisation in der Lunge bzw. den Organen des Gastrointestinaltrakts im Zuge der Behandlung ist mit schweren Strahlenschäden jener verbunden. Aus diesem Grund ist die Radioembolisation bei Patientinnen und Patienten mit möglicher Exposition dieser Organe kontraindiziert. Um dies auszuschließen, wird eine Angiographie durchgeführt und Äste der Leber zu oben erwähnten Organen mithilfe von Metallspiralen embolisiert. Im Anschluss wird Technetium-99m-markiertes, makroaggregiertes Albumin injiziert und dieses radioaktive Material nuklearmedizinisch bestimmt. Das Ausmaß des hepatopulmonalen Shunts wird berechnet. Dieser Wert vergleicht die Aufnahme des makroaggregierten Albumins der Lunge mit jener der Leber und darf 20 % nicht überschreiten. [10]

Einen Nachteil stellen die hohen Kosten und die komplexe Art der Umsetzung dar. [10]

3.3 Systemische Therapie

3.3.1 Chemo- und Immuntherapie

Das große Problem der systemischen Chemotherapie liegt darin, dass die verwendeten Medikamente häufig schlecht toleriert werden können. Grund dafür ist die meist zugrundeliegende Leberzirrhose. Das Ansprechen von Zytostatika, wie Doxorubicin oder Cisplatin liegt bei unter zehn Prozent. [7]

In einer Studie von Llovet et al. konnte gezeigt werden, dass der Proteinkinaseinhibitor Sorafenib das Überleben um durchschnittlich drei Monate verlängern konnte, verglichen mit einer Placebo-Gruppe. [13] Aus diesem Grund stellt Sorafenib die Therapie der Wahl bei Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadium C) dar. Überdies findet es seine Anwendung bei Patientinnen und Patienten in Stadium B, die zuvor erfolgreich mit loko-regionalen Therapien behandelt wurden. Wird Sorafenib nicht vertragen, kann der Wirkstoff Lenvatinib verwendet werden, der eine ähnlich gute Wirksamkeit aufweist. [11]

Als weitere Option zu Sorafenib gibt es den Multikinase-Inhibitor Regorafenib, der die Aktivierung von Proteinkinasen blockiert, die für Tumorangiogenese, -wachstum, Metastasenbildung und Tumormunität zuständig sind. [99, 100] Eine jüngst durchgeführte Studie konnte die deutliche Überlegenheit von Regorafenib bei Patientinnen und Patienten, die unter Sorafenib-Therapie ein Tumorstadium erlebten, gegenüber Placebo-Präparaten sichern. Die mittlere Überlebensrate konnte in jener Studie um 2,8 Monate erhöht werden (von 7,8 Monaten auf 10,6 Monate). [101] Deswegen kommt Regorafenib als „second-line“-Therapie bei solchen Patientengruppen auch zum Einsatz. [11]

Neueste Erkenntnisse zeigen auch die Wirksamkeit von Ramucirumab in der systemischen Therapie des HCC. Ramucirumab allein konnte zwar keine signifikante Verbesserung mit sich bringen, allerdings wurde die Überlebensrate bei Personen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, etwas erhöht. Voraussetzung dafür war eine Konzentration des Alpha-Fetoproteins von zumindest 400 ng/ml. [102]

Ramucirumab ist ein monoklonaler Anti-körper, der an den VEGF-Rezeptor Typ 2 bindet und in weiterer Folge die Bindung von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth factors) hemmt. Dies führt zu einer Inhibierung der Tumorangio-genese. [11]

Weitere vielversprechende Immuntherapeutika sind Nivolumab und Tremelimumab. Die Studienlage dazu ist im Moment aber nicht ausreichend genug, um definitive Aussagen treffen zu können. [11, 14] Nichtsdestotrotz verlängern diese Therapien das Überleben der Patientinnen und Patienten nur um wenige Monate. Aus diesem Grund wird nach neuen Therapieansätzen geforscht. Einen bedeutenden Stellenwert nimmt hier die Gen-Therapie ein, die auf dem Vormarsch ist. Ziel ist die Integration von Nukleinsäuren in die menschlichen Zellen, dies kann beispielsweise mithilfe von Viren geschehen. [15]

3.4 Weiterführende Behandlung

Die angeführten Therapieoptionen beruhen auf einer herbeigeführten Nekrose des Tumorgewebes oder einer Reduktion der vaskulären Versorgung, was nicht automatisch bedeutet, dass ein Rückgang des Tumors stattfindet. Aus diesem Grund muss der intakte und aktiv lebensfähige Teil des Tumors bestimmt werden. Dies geschieht mithilfe von CT- bzw. MRT-Untersuchungen, die die Aufnahme eines Kontrastmittels in den Tumor während der arteriellen Phase zeigen. [11]

Nach radikalen Behandlungen, wie z. B. der Resektion oder der RFA, sollte eine Dekompensation der Leber bzw. ein etwaiges frühzeitiges Rezidiv ausgeschlossen werden. Zu diesem Zweck werden für zwei Jahre lang vierteljährlich MRT- oder CT-Aufnahmen durchgeführt. Nach diesen zwei Jahren erfolgt eine halbjährliche Kontrolle. Um bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen eine Dekompensation bzw. eine Tumorprogredienz nach systemischer Behandlung oder TACE auszuschließen, erfolgt diese Kontrolle alle drei Monate. [11]

3.5 Zusammenfassung der Therapien

Therapie	Indikation	Überlebensrate
Resektion	Singuläre Tumore + Child-Pugh A-B [11] *	70 % - 83,9 % (Stadium 0) und 48 % - 66,5 % (Stadium A) nach fünf Jahren [70-74]
Lebertransplantation	Stadium 0 / A, wenn Resektion nicht möglich [81]	70 % nach fünf Jahren [20]
Radiofrequenzablation	Stadium 0 / A als Alternative zur Resektion oder Transplantation [11] *	66 % nach fünf Jahren [86]
Perkutane Ethanol- Injektion	Stadium 0 / A als Alternative zur Resektion / RFA [10] *	niedriger als jene der RFA [88]
Irreversible Elektroporation	Stadium A als Alternative zur Resektion / RFA [68] *	-
Transarterielle Chemoembolisation	Stadium B [66] *	81 % nach einem Jahr [94] 44 % nach drei Jahren [94] 32 % nach fünf Jahren [94]
DEB-TACE	Stadium B [10]	höher als die der TACE [97]
Radioembolisation	Stadium B / D [10]	-
Chemo- / Immuntherapie	Stadium B nach loko- regionaler Behandlung / Stadium C [11]	-

Tabelle 5: Zusammenfassung der Therapien

* auch als „Bridging“ bis zur Transplantation indiziert [11]

4 Fallbeispiel

Vorstellig wird ein 76-jähriger Patient, der vom Hausarzt auf Grund eines auffälligen Ultraschallergebnisses zu einem MRT des Oberbauches überwiesen wurde. In diesem zeigt sich an der Segmentgrenze VI/VII der Leber subkapsulär eine früharteriell kontrastmittelaufnehmende, lobulierte, glatt begrenzte Läsion mit einem Washout in der Spätphase – verdächtig auf ein hepatozelluläres Karzinom. Weiters wird die normal große Leber als steatotisch beschrieben.

(September/Oktober 2018)

Der Patient wird Ende September stationär im LKH Graz Süd-West aufgenommen. Es wird eine Anamnese erhoben und ein Status erstellt. Er berichtet von keinerlei (abdominellen) Beschwerden, darüber hinaus zeigt sich keine B-Symptomatik. Jene beschreibt eine Symptomtrias aus unerklärlichem Fieber über 38 °C, nächtlichen Schweißausbrüchen, sowie einem Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent in den letzten sechs Monaten, und kann bei malignen Prozessen auftreten. [103]

Weitere Anamnese: Er zeigt einen guten Allgemein-, sowie Ernährungszustand und keinerlei pathologische Auffälligkeiten. Es liegt eine ausgeprägte Multimorbidität vor. Die wichtigsten bekannten Vorerkrankungen sind: KHK (Zustand nach Hinterwandinfarkt 2013 mit Stentimplantation der rechten Koronararterie), arterieller Hypertonus, benigne Prostatahyperplasie, Hyperlipidämie, Polymyalgia rheumatica (unter laufender Steroidtherapie), Zustand nach Colonpolypektomie 2012, sowie ein nicht therapierter Diabetes mellitus Typ II.

Elektrokardiogramm: Im EKG ist ein AV-Block Grad I auffällig. Weiters werden ein Routinelabor und eine transthorakale Echokardiographie veranlasst.

Transthorakale Echokardiographie: Hierbei zeigt sich, unter anderem, eine konzentrische LV-Hypertrophie, sowie eine mittelgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Die erwähnten Untersuchungen beziehen sich hier nicht auf das vermutete HCC, haben aber im weiteren Verlauf der Behandlung eine Bedeutung (Anästhesie).

Abdomen-Sonographie: Eine Abdomen-Sonographie wird durchgeführt und zeigt im rechten Leberlappen (Segment VI/VII) eine inhomogene Raumforderung mit einer Größe von ca. 5,4 x 4,8 x 4,2 Zentimetern. Nach der Gabe eines kontrastmittelähnlichen Diagnostikums wird ein rasches Anfluten der Läsion mit nachfolgendem Washout beschrieben.

CT Oberbauch und Becken: Zur Beantwortung der Fragen bezüglich der genauen Lage, der Ausdehnung bzw. der Biopsiemöglichkeit wird im Anschluss an die sonographische Untersuchung ein CT des Oberbauches und des Beckens nativ, sowie mit Kontrastmittel erstellt (ein sogenanntes Leberprogramm). In diesem zeigt sich in den Segmenten V/VI eine etwa sechs Zentimeter im maximalen Durchmesser haltende Expansion, mit bereits ebenso bekanntem starkem Anfluten des Kontrastmittels in der arteriellen Phase, sowie einem Washout in der Spätphase, nahezu pathognomonisch für ein HCC. Außerdem sind die korkenzieherartigen arteriellen Gefäße auffallend, die in die Läsion einziehen. Es werden keine weiteren Veränderungen der Leber beschrieben.

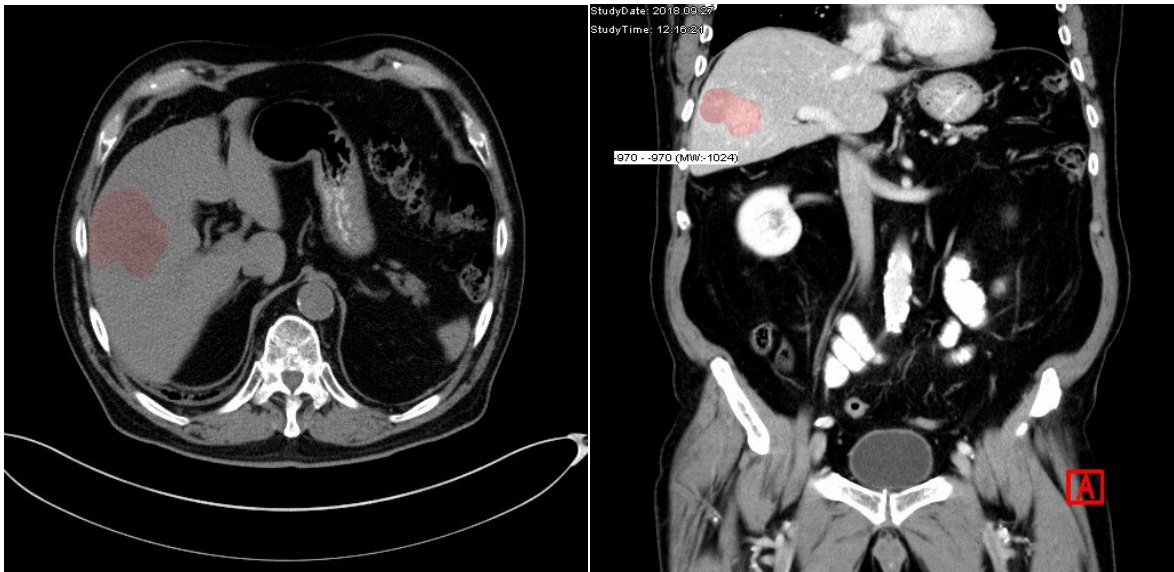


Abbildung 12: CT Transversalschnitt [104] **Abbildung 13:** CT Nativaufnahme [104]

In Abbildung 12 (Transversalschnitt) wurde die Läsion zur besseren Darstellung rot markiert. Sichtbar ist der Tumor in der nativen Aufnahme (ohne Kontrastmittel). Abbildung 13 zeigt selbige Läsion (ebenfalls rot markiert) auch in der Nativaufnahme, jedoch im Frontalschnitt.

Abbildung 14 stellt die arterielle Phase dar. Die Anflutung des Kontrastmittels in den Tumor wurde rot markiert. In Abbildung 15 ist das beschriebene Washout-Verhalten in der Spätphase zu erkennen. Die zu diesem Zeitpunkt noch verbliebende Kontrastmittelformation wurde grün markiert.

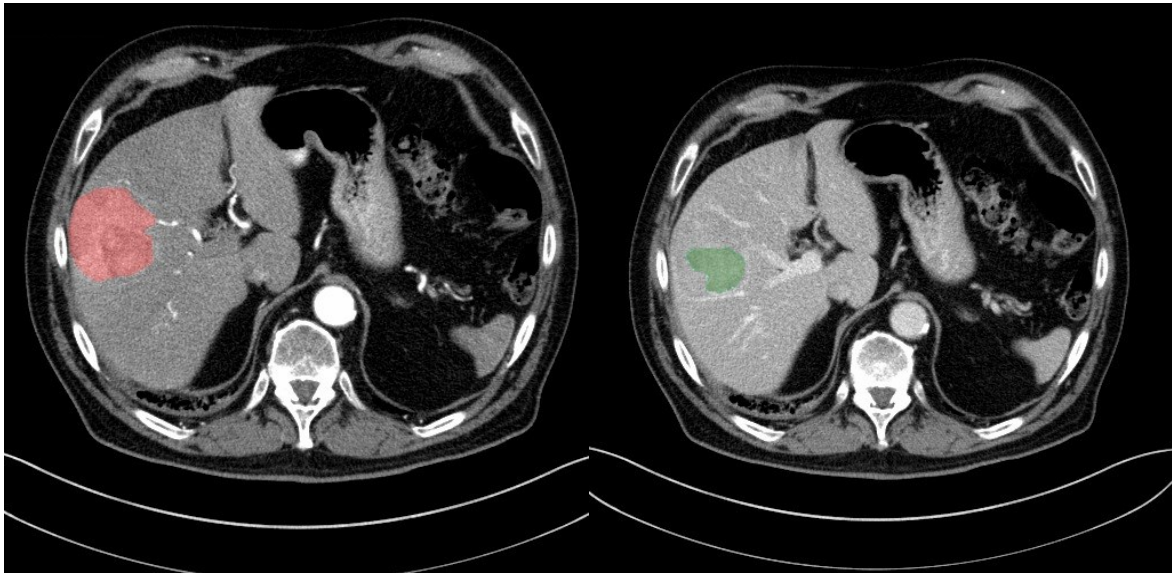


Abbildung 14: CT arterielle Phase [104]

Abbildung 15: CT Spätphase [104]

Koronarangiographie: Aufgrund eines im Routinelabor erhöhten Troponins und der bestehenden KHK, sowie einer eventuell anstehenden Tumorbehandlung wird eine Koronarangiographie zur weiteren Beurteilung durchgeführt. Diese zeigt eine oberflächliche Veränderung der Koronargefäße, allgemein erhebt sich aber kein Einwand gegen eine operative Sanierung des HCC.

Thorax-Röntgen/Coloskopie: Während des Aufenthaltes wird ein Thorax-Röntgen, sowie eine Coloskopie zum Ausschluss etwaiger Metastasen veranlasst, beide Untersuchungen können eine Filiarisierung nicht bestätigen.

Von einer Punktion wird im Endeffekt Abstand genommen, da sowohl das CT des Abdomens als auch die Ultraschalluntersuchung der Leber das typische Bild eines hepatozellulären Karzinoms bestätigen. Der Patient wird zur weiteren Behandlung bzw. bevorstehenden Operation an das Universitätsklinikum Graz überwiesen. In der letzten Oktoberwoche wird eine präoperative Narkoseuntersuchung (PNU) durchgeführt.

PNU: Der Patient gibt keinen Alkohol-, Nikotin- oder Drogenabusus an, der Allgemeinzustand, sowie die Vitalwerte scheinen alle physiologisch. In der Laboruntersuchung zeigt sich eine Thrombozytose und ein um das Dreifache über dem Grenzwert liegender Gamma-Glutamyltransferase-Wert (GGT), ein Enzym, das unter anderem in der Leber zu finden ist. Insgesamt wird der Patient als kardiopulmonal gut belastbar und narkosefähig eingestuft. Routinemäßig wird die ASA-Risikoklassifikation zur Bestimmung des perioperativen Risikos herangezogen. Mithilfe jener wird für den Patienten ein Wert von ASA 3 erstellt. Dies entspricht einem „Patienten mit Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung“. [105]

Ende Oktober wird der Patient in der Abteilung für Chirurgie am Universitätsklinikum Graz zur operativen Sanierung des hepatozellulären Karzinoms aufgenommen.

Resektion: In Allgemeinnarkose und Rückenlage wird ein Rippenbogenrandschnitt rechts durchgeführt, das Peritoneum eröffnet und das Ligamentum falciforme hepatis durchtrennt. Als auffallend wird eine steatotische Leber beschrieben, wie in der zu Beginn extern durchgeführten MRT-Untersuchung. Um die genaue Lokalisation des Tumors zu finden wird intraoperativ eine Sonographie veranlasst. Hier zeigt sich der Tumor im Bereich der Segmente V, VI, und VII. Bei klarer Anatomie wird die Gallenblase aus dem Gallenblasenbett heraus präpariert und entfernt, es erfolgt eine Mobilisation des rechten Leberlappens. Im Anschluss wird eine Lymphadenektomie im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale durchgeführt und zur histologischen Aufarbeitung eingesandt. Mit Hilfe des LigaSure™ bzw. CUSA® werden die oben erwähnten Segmente reseziert. Aufgrund des kleinen linken Leberlappens erfolgt eine sehr parenchymchonende Resektion. Im Schnellschnitt zeigt sich in erster Linie ein Adenom, das im Gesunden reseziert wurde. Nach einem notwendigen Blutungsmanagement erfolgen das Einbringen eines Drains und ein schichtweiser Bauchdeckenverschluss. Insgesamt zeigt die Operation einen problemlosen Verlauf.

Histologie: Das Institut für Pathologie erhält das Leberresektat in zwei Teilen. Bei der makroskopischen Betrachtung fällt im ersten Teil ein gut begrenzter, acht Zentimeter im Durchmesser großer, braun-gelber, mancherorts gescheckter Knoten auf. Es liegt kein Hinweis auf eine Fibrose vor, die Konsistenz ist regelrecht.

Der zweite Teil des Resektats ist verkautert und von bräunlichen Belägen bedeckt, bei der weiteren Untersuchung zeigt sich ein karzinomfreies Lebergewebe mit geringer Steatose.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt im ersten Präparat eine geringgradige großtropfige Verfettung, der oben makroskopisch beschriebene Knoten entspricht größtenteils einer fokalen nodulären Hyperplasie (FNH). Die Tumorzellen sind in ein bis zwei zelllagebreiten Platten angeordnet, dazwischen befinden sich kapillarisierte Sinusoide (CD34 positive Endothelzellen). Auffallend ist auch eine abschnittsweise großtropfige Verfettung der Tumorzellen. An einer Stelle im Bereich der Peripherie der FNH findet sich ein Knoten, der aus atypischen hepatozellulär differenzierten Tumorzellen aufgebaut ist. Diese sind zumeist in zwei bis drei zelllagebreiten Trabekeln gelagert, es finden sich auch pseudoglanduläre Strukturen, in deren Zentrum Galle nachweisbar ist. Zwischen den Tumorzellen finden sich Sinusoidäquivalente mit CD34 positiven Endothelzellen. Die entarteten Zellen zeigen eine kräftige diffuse Reaktivität mit Antikörpern gegen Glutaminsynthetase, einige sind mit Antikörpern gegen HSP70 und Glypican 3 markiert und weisen somit ein Färbemuster eines hoch differenzierten HCC auf. Weiters befindet sich 0,5 Zentimeter vom oben beschriebenen Knoten entfernt ein weiterer kleiner Knoten im Leberparenchym, der sowohl vom architekturellen Aufbau als auch vom immunhistochemischen Färbemuster ebenfalls einem hoch differenzierten HCC entspricht.

Zusammenfassend ist von einer fokalen nodulären Hyperplasie mit einem hochdifferenzierten trabekulären und pseudoglandulären (gallebildenden) hepatozellulären Karzinom und einem Satellitenknoten auszugehen. Der Leberresektatrand wird als karzinomfrei beschrieben. Die pathologische (p)TNM-Klassifikation des Tumors lautet: G1; pT2; pNx;

Postoperativ wird der Patient den darauffolgenden Tag über auf der Intensivstation überwacht, er präsentiert sich klinisch und laborchemisch stabil und kann im Anschluss auf die Normalstation verlegt werden.

(November 2018)

Am dritten postoperativen Tag entwickelt der Patient starke Unterbauchschmerzen, sowie eine ausgeprägte Hypotonie und Tachykardie, er wird auf die Intensivstation verlegt. Zusätzlich zu den erwähnten Symptomen wird der Patient respiratorisch insuffizient, das Abdomen weist eine schmerzhafte Abwehrspannung auf. Aus diesem Grund wird eine CT-Untersuchung angeordnet.

CT-Thorax: Es zeigen sich Pleuraergüsse beidseits und jeweils mäßiggradige angrenzende Kompressionsatelektasen.

CT-Oberbauch: Auffällig sind ausgedehnte, freie, intraperitoneale Luftansammlungen im Oberbauch als Hinweis auf eine Hohlorganperforation. Zusätzlich sind postoperative Flüssigkeitsansammlungen perihepatisch zu sehen, insbesondere am Übergang vom rechten in den linken Leberlappen.

CT-Becken: Ein mäßiger Aszites im Becken wird beschrieben.

Bei der Rückkehr aus dem CT zeigen sich ein Vorhofflimmern und eine respiratorische Insuffizienz, sodass der Patient intubiert werden muss. Im weiteren Verlauf erfolgen eine Reanimation und Narkotisierung, die Indikation zur Notfall-OP wird gestellt. Intraoperativ zeigt sich das rechte Hemicolon bzw. das terminale Ileum ischämisch mit einer Perforation im Bereich des Caecums, weswegen eine Hemicolektomie rechts mit Lymphadenektomie durchgeführt wird. Postoperativ erfolgt eine erneute, diesmal fünftägige Überwachung auf der Intensivstation. Während dieses Aufenthaltes verbessert sich die kardiopulmonale Instabilität deutlich, die Oxygenierung steigt. Die durchgeführte Bakterienkultur weist Enterokokken auf, dadurch kann eine gezielte Antibiose eingeleitet werden. In weiterer Folge sinken auch die Infektzeichen und der Patient kann wieder auf die Normalstation transferiert werden.

Am darauffolgenden Tag wird ein Thoraxröntgen durchgeführt, da der Patient erneut an progredienter Dyspnoe leidet.

Röntgen Thorax: Bei eingeschränkter Beurteilbarkeit kann nur eine mangelnde Inspirationstiefe festgestellt werden. Aufgrund dessen wird das chirurgische Röntgen vom Vortag zur Beurteilung herangezogen. Dort zeigen sich basale Pleuraergüsse beidseits, woraufhin eine diuretische Therapie angeordnet wird.

Es folgt eine Besserung der Symptome und des radiologischen Bildes (sechs Tage danach). Der weitere stationäre Verlauf gestaltet sich aufgrund der ausgeprägten Incompliance des Patienten als schwierig.

Er wird nach einem 22-tägigen stationären Aufenthalt bei gutem Allgemeinzustand in die weitere hausärztliche Behandlung entlassen. Die nächste Wundkontrolle findet am darauffolgenden Tag statt. Im Tumorboard entscheidet man sich für eine Kontrolle alle drei Monate in den ersten zwei Jahren, danach halbjährlich. Des Weiteren wird eine Skelettszintigrafie empfohlen und eine erneute Coloskopie in den nächsten sechs Monaten.

Schlussbetrachtung:

Anhand dieses Fallbeispiels kann der interdisziplinäre Verlauf bzw. die Diagnostik und Behandlung des hepatozellulären Karzinoms, wie es im theoretischen Teil dieser Arbeit erörtert wurde, wunderbar betrachtet werden.

Die für die Diagnose „HCC“ notwendigen Kriterien wurden in diesem Fall eindeutig erfüllt. Es wurden bildgebende Verfahren zum Einsatz gebracht (Magnetresonanztomographie/Computertomographie/Sonographie), die die Läsion darstellen konnten. Hier sprach vor allem die Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase und das typische Washout-Verhalten des HCC für sich und trug zur Diagnose bei. [54] Auf eine Biopsie wurde in diesem Fall verzichtet. Dies wurde anhand der eindeutigen Bildgebung und dem ausgeprägten Washout-Verhalten gerechtfertigt.

Die möglichen Risikofaktoren, die zur Entstehung der Krankheit beitrugen, sind hier schwierig zu identifizieren. Auf jeden Fall ist das fortgeschrittene Alter des Patienten, sowie sein Geschlecht nennenswert. [20] Am bedeutendsten ist in diesem Beispiel sicherlich die Steatose der Leber.

Da es sich bei dem Karzinom um einen singulären Knoten mit einer Größe von mehr als zwei Zentimetern handelte, entsprach das Tumorstadium dem des early stage HCC (Stadium A), wonach eine Resektion nach dem BCLC Staging System empfohlen wird. [66] Bei der Resektion selbst kamen, unter anderem, ein Ultraschalldissektor (CUSA®), sowie eine bipolare Schere (LigaSure™) zum Einsatz, welche unter Punkt „3.1.1.1 Offene Resektion“ beschrieben wurden.

In der histologischen Untersuchung des Präparats fiel vor allem die fokale noduläre Hyperplasie auf. Des Weiteren wurde auch ein Satellitenknoten beschrieben. Dies ist ein kleiner als der Haupttumor ausgeprägter Herd, der sich per Definition in einer Entfernung von weniger als zwei Zentimetern um jenen befindet (siehe Punkt „1 Definition“). [17] Aufgrund des tumorfreien Resektionsrandes spielt letzterer allerdings eine untergeordnete Rolle. Eine Koexistenz zwischen HCC und FNH ist extrem selten, der pathologische Zusammenhang unklar. Dennoch wird nicht von einer malignen Transformation einer fokalen nodulären Hyperplasie ausgegangen. [106]

Die Literatur empfiehlt, wie unter Punkt „3.4 Weiterführende Behandlung“ bereits erklärt, als „Follow-up“-Untersuchungen alle drei Monate CT-/MRT-Kontrollen für eine Gesamtdauer von zwei Jahren, um eine Dekompensation der Leber oder ein frühzeitiges Rezidiv ausschließen bzw. behandeln zu können. [11] Im obigen Fallbeispiel wurde der Empfehlung nachgekommen. Nach dieser Zeit erfolgt eine halbjährliche Kontrolle.

Dank der relativ frühen Diagnosestellung durch den Zufallsfund bei einer Ultraschalluntersuchung konnte das HCC in diesem Fall sehr rasch behandelt werden. Die Ultraschalluntersuchung findet sich sehr häufig als erster Schritt im Zuge der Diagnostik eines hepatozellulären Karzinoms. [52, 53] Derzeit kann von einer Heilung ausgegangen werden. Selbst bei Auftreten eines Rezidivs nach einer radikalen Therapie, wie der Resektion, gibt es immer noch Behandlungen mit kurativem Ansatz. [11]

5 Literaturverzeichnis

1. Böcker, W., et al., *Pathologie München [etc.]*: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2012. 5. Auflage.
2. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015. 65(2): p. 87-108.
3. Marrero, J.A., et al., *Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma*. Journal of Hepatology, 2005. 42(2): p. 218-24.
4. Schutte, K., Balbisi, F., and Malfertheiner, P., *Prevention of Hepatocellular Carcinoma*. Gastrointest Tumors, 2016. 3(1): p. 37-43.
5. Llovet, J.M., Bru, C., and Bruix, J., *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Seminars in Liver Disease, 1999. 19(3): p. 329-38.
6. Lang, H., et al., *Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis*. British Journal of Surgery, 2005. 92(2): p. 198-202.
7. Verslype, C., et al., *Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2012. 23 Suppl 7: p. vii41-8.
8. Livraghi, T., et al., *Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?* Hepatology, 2008. 47(1): p. 82-9.
9. Lu, M.D., et al., *Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006. 86(12): p. 801-5.
10. Willatt, J.M., et al., *Interventional therapies for hepatocellular carcinoma*. Cancer Imaging, 2012. 12: p. 79-88.
11. Vogel, A., et al., *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2018. 29(Suppl 4): p. iv238-iv255.
12. Rubinsky, B., Onik, G., and Mikus, P., *Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications*. Technology in Cancer Research & Treatment, 2007. 6(1): p. 37-48.
13. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2008. 359(4): p. 378-90.
14. Cheng, H., et al., *Trends in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: immune checkpoint blockade immunotherapy and related combination therapies*. American Journal of Cancer Research, 2019. 9(8): p. 1536-1545.

15. Reghupaty, S.C. and Sarkar, D., *Current Status of Gene Therapy in Hepatocellular Carcinoma*. *Cancers*, 2019. 11(9).
16. El-Serag, H.B. and Mason, A.C., *Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States*. *New England Journal of Medicine*, 1999. 340(10): p. 745-50.
17. Helmut, M., *Klinische Gastroenterologie*. Georg Thieme Verlag, 2012.
18. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *International Journal of Cancer*, 2015. 136(5): p. E359-86.
19. Ghouri, Y.A., Mian, I., and Rowe, J.H., *Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis*. *Journal of Carcinogenesis*, 2017. 16: p. 1.
20. Waller, L.P., Deshpande, V., and Pysopoulos, N., *Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review*. *World Journal of Hepatology*, 2015. 7(26): p. 2648-63.
21. Sanyal, A.J., Yoon, S.K., and Lencioni, R., *The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment*. *Oncologist*, 2010. 15 Suppl 4: p. 14-22.
22. Beasley, R.P., *Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma*. *Cancer*, 1988. 61(10): p. 1942-56.
23. Lavanchy, D., *Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures*. *Journal of Viral Hepatitis*, 2004. 11(2): p. 97-107.
24. Walsh, R. and Locarnini, S., *Hepatitis B precore protein: pathogenic potential and therapeutic promise*. *Yonsei Medical Journal*, 2012. 53(5): p. 875-85.
25. Konopnicki, D., et al., *Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort*. *AIDS*, 2005. 19(6): p. 593-601.
26. Colombo, M., *Natural history and pathogenesis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma*. *Journal of Hepatology*, 1999. 31 Suppl 1: p. 25-30.
27. El-Serag, H.B. and Rudolph, K.L., *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis*. *Gastroenterology*, 2007. 132(7): p. 2557-76.
28. Huang, Y.T., et al., *Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C*. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(27): p. 3643-50.
29. Teufel, A., Marquardt, J.U., and Galle, P.R., *Next generation sequencing of HCC from European and Asian HCC cohorts. Back to p53 and Wnt/beta-catenin*. *Journal of Hepatology*, 2013. 58(3): p. 622-4.
30. Guichard, C., et al., *Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma*. *Nature Genetics*, 2012. 44(6): p. 694-8.

31. Fujimoto, A., et al., *Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators*. *Nature Genetics*, 2012. 44(7): p. 760-4.
32. Bosch, F.X., Ribes, J., and Borrás, J., *Epidemiology of primary liver cancer*. *Seminars in Liver Disease*, 1999. 19(3): p. 271-85.
33. Donato, F., et al., *Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women*. *American Journal of Epidemiology*, 2002. 155(4): p. 323-31.
34. Bressac, B., et al., *Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa*. *Nature*, 1991. 350(6317): p. 429-31.
35. Schlageter, M., et al., *Histopathology of hepatocellular carcinoma*. *World Journal of Gastroenterology*, 2014. 20(43): p. 15955-64.
36. Kim, P.N., Kim, I.Y., and Lee, K.S., *Intraperitoneal seeding from hepatoma*. *Abdominal Imaging*, 1994. 19(4): p. 309-12.
37. Nakashima, T., et al., *Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 Consecutive cases autopsied in ten years*. *Cancer*, 1983. 51(5): p. 863-77.
38. Katyal, S., et al., *Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma*. *Radiology*, 2000. 216(3): p. 698-703.
39. Shafizadeh, N. and Kakar, S., *Diagnosis of well-differentiated hepatocellular lesions: role of immunohistochemistry and other ancillary techniques*. *Advances in Anatomic Pathology*, 2011. 18(6): p. 438-45.
40. Hamilton, S., et al., *WHO Classification of Tumours of the Digestive System - Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. The International Agency for Research on Cancer, 2000.
41. Kurogi, M., et al., *Clinicopathological study of scirrhous hepatocellular carcinoma*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2006. 21(9): p. 1470-7.
42. Matsui, O., et al., *Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis*. *Abdominal Imaging*, 2011. 36(3): p. 264-72.
43. Forner, A., et al., *Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2008. 47(1): p. 97-104.
44. Lee, Y.J., et al., *Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis*. *Radiology*, 2015. 275(1): p. 97-109.
45. Dimitroulis, D., et al., *From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world*. *World Journal of Gastroenterology*, 2017. 23(29): p. 5282-5294.

46. Sorensen, J.B., et al., *Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study*. British Journal of Cancer, 1993. 67(4): p. 773-5.
47. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. American Journal of Clinical Oncology, 1982. 5(6): p. 649-55.
48. Lucey, M.R., et al., *Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases*. Liver Transplantation and Surgery, 1997. 3(6): p. 628-37.
49. Mishra, P.K., *Textbook of Surgical Gastroenterology*. Jaypee Brothers Medical Pub, 2016. 1.
50. Stockmann, M., et al., *The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery*. HPB, 2010. 12(2): p. 139-46.
51. Bluthner, E., et al., *Dynamic liver function is an independent predictor of recurrence-free survival after curative liver resection for HCC - A retrospective cohort study*. International Journal of Surgery (London, England), 2019. 71: p. 56-65.
52. Nowicki, T.K., Markiet, K., and Szurowska, E., *Diagnostic Imaging of Hepatocellular Carcinoma - A Pictorial Essay*. Current Medical Imaging Reviews, 2017. 13(2): p. 140-153.
53. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e. and European Association for the Study of the L., *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. Journal of Hepatology, 2018. 69(1): p. 182-236.
54. Ito, K., et al., *Multiarterial phase dynamic MRI of small early enhancing hepatic lesions in cirrhosis or chronic hepatitis: differentiating between hypervascular hepatocellular carcinomas and pseudolesions*. AJR: American Journal of Roentgenology, 2004. 183(3): p. 699-705.
55. Luca, A., et al., *Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants*. European Radiology, 2010. 20(4): p. 898-907.
56. Rigo, P., et al., *Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose*. European Journal of Nuclear Medicine, 1996. 23(12): p. 1641-74.
57. Lin, C.Y., et al., *18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Radiology, 2012. 81(9): p. 2417-22.
58. Seo, H.J., et al., *(1)(8)F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma: detection of bone metastasis and prediction of prognosis*. Nuclear Medicine Communications, 2015. 36(3): p. 226-33.

59. Van den Wyngaert, T., et al., *The EANM practice guidelines for bone scintigraphy*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2016. 43(9): p. 1723-38.
60. Witjes, C.D., et al., *Is bone scintigraphy indicated in surgical work-up for hepatocellular carcinoma patients?* Journal of Surgical Research, 2013. 181(2): p. 256-61.
61. Bhatia, R., et al., *Hepatocellular Carcinoma with Bone Metastases: Incidence, Prognostic Significance, and Management-Single-Center Experience*. Journal of Gastrointestinal Cancer, 2017. 48(4): p. 321-325.
62. Castaing, D., Azoulay, D., and Adam, R., *Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2007. 1. Auflage.
63. Bruix, J. and Sherman, M., *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. 42(5): p. 1208-36.
64. Sobin, L.H., Gospodarowicz, M.K., and Wittekind, C., *UICC: TNM Classification of Malignant Tumours*. Wiley-Blackwell, 2009. 7th Edition.
65. Edmondson, H.A. and Steiner, P.E., *Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies*. Cancer, 1954. 7(3): p. 462-503.
66. Bruix, J., Sherman, M., and American Association for the Study of Liver, D., *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. 53(3): p. 1020-2.
67. Bruix, J., da Fonseca, L.G., and Reig, M., *Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma*. Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology, 2019.
68. Zimmerman, A., Grand, D., and Charpentier, K.P., *Irreversible electroporation of hepatocellular carcinoma: patient selection and perspectives*. J Hepatocell Carcinoma, 2017. 4: p. 49-58.
69. Chang, L., et al., *The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies*. Oncotarget, 2017. 8(12): p. 20418-20427.
70. Roayaie, S., et al., *Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers*. Hepatology, 2013. 57(4): p. 1426-35.
71. Hasegawa, K., et al., *Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey*. Journal of Hepatology, 2013. 58(4): p. 724-9.
72. Ng, K.K.C., et al., *Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma*. British Journal of Surgery, 2017. 104(13): p. 1775-1784.

73. Gory, I., et al., *Radiofrequency ablation versus resection for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma: a multicenter Australian study*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2015. 50(5): p. 567-76.
74. Lee, G.C., et al., *Surgical resection versus ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort analysis*. American Journal of Surgery, 2019. 218(1): p. 157-163.
75. Zamora-Valdes, D., Taner, T., and Nagorney, D.M., *Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma*. Cancer Control, 2017. 24(3): p. 1073274817729258.
76. Bartsch, F., et al., *[Lymphadenectomy in oncological visceral surgery-Part 1 : Hepatobiliary tumors and pancreatic cancer]*. Chirurg, 2019. 90(5): p. 423-438.
77. Hwang, S., et al., *The Impact of Tumor Size on Long-Term Survival Outcomes After Resection of Solitary Hepatocellular Carcinoma: Single-Institution Experience with 2558 Patients*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015. 19(7): p. 1281-90.
78. Cha, C., et al., *Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma*. Journal of the American College of Surgeons, 2003. 197(5): p. 753-8.
79. Rau, H.G., Duessel, A.P., and Wurzbacher, S., *The use of water-jet dissection in open and laparoscopic liver resection*. HPB, 2008. 10(4): p. 275-80.
80. Zaidi, N., Glover, A.R., and Sidhu, S.B., *The Covidien LigaSure Maryland Jaw Device*. Expert Review of Medical Devices, 2015. 12(2): p. 151-5.
81. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. New England Journal of Medicine, 1996. 334(11): p. 693-9.
82. Kakodkar, R. and Soin, A.S., *Liver Transplantation for HCC: A Review*. Indian Journal of Surgery, 2012. 74(1): p. 100-17.
83. Marcos, A., *Right lobe living donor liver transplantation: a review*. Liver Transplantation, 2000. 6(1): p. 3-20.
84. Kim, Y.N., et al., *The effect of radiofrequency ablation on different organs: ex vivo and in vivo comparative studies*. European Journal of Radiology, 2011. 80(2): p. 526-32.
85. Poon, R.T., et al., *Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective*. Annals of Surgery, 2002. 235(4): p. 466-86.
86. Zhang, W., et al., *Long-term survival of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation guided by ultrasound*. World Journal of Surgical Oncology, 2017. 15(1): p. 122.
87. Livraghi, T., et al., *Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection*. Radiology, 1999. 210(3): p. 655-61.

88. Orlando, A., et al., *Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials*. American Journal of Gastroenterology, 2009. 104(2): p. 514-24.
89. Dollinger, M., et al., *Irreversible Electroporation of Malignant Hepatic Tumors--Alterations in Venous Structures at Subacute Follow-Up and Evolution at Mid-Term Follow-Up*. PloS One, 2015. 10(8): p. e0135773.
90. Ball, C., Thomson, K.R., and Kavnoudias, H., *Irreversible electroporation: a new challenge in "out of operating theater" anesthesia*. Anesthesia and Analgesia, 2010. 110(5): p. 1305-9.
91. Deodhar, A., et al., *Irreversible electroporation near the heart: ventricular arrhythmias can be prevented with ECG synchronization*. AJR: American Journal of Roentgenology, 2011. 196(3): p. W330-5.
92. Raoul, J.L., et al., *Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization*. Cancer Treatment Reviews, 2011. 37(3): p. 212-20.
93. Nakamura, H., et al., *Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma*. Radiology, 1989. 170(3 Pt 1): p. 783-6.
94. Kim, J.Y., et al., *Transarterial chemoembolization versus resection for intermediate-stage (BCLC B) hepatocellular carcinoma*. Clin Mol Hepatol, 2016. 22(2): p. 250-8.
95. Poon, R.T., et al., *A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2007. 5(9): p. 1100-8.
96. Kudo, M., et al., *Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma*. European Journal of Cancer, 2011. 47(14): p. 2117-27.
97. Chen, P., et al., *Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2017. 41(1): p. 75-85.
98. Kulik, L.M., et al., *Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation*. Journal of Surgical Oncology, 2006. 94(7): p. 572-86.
99. Abou-Elkacem, L., et al., *Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model*. Molecular Cancer Therapeutics, 2013. 12(7): p. 1322-31.

100. Wilhelm, S.M., et al., *Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity*. International Journal of Cancer, 2011. 129(1): p. 245-55.
101. Bruix, J., et al., *Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2017. 389(10064): p. 56-66.
102. Zhu, A.X., et al., *Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncology, 2019. 20(2): p. 282-296.
103. Piper, W., *Innere Medizin*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013. 2. Auflage.
104. *CT-Aufnahme vom 27.09.2018 im LKH Graz Süd-West*.
105. Doyle, D.J. and Garmon, E.H., *American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class)*, in *StatPearls*. 2019: Treasure Island (FL).
106. Petsas, T., et al., *A case of hepatocellular carcinoma arising within large focal nodular hyperplasia with review of the literature*. World Journal of Gastroenterology, 2006. 12(40): p. 6567-71.

6 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des ECOG-Score	23
Tabelle 2: TNM-Klassifikation	30
Tabelle 3: Tumor-Grading.....	31
Tabelle 4: Sub-Stadien A ₁ -A ₄ des BCLC-Schemas	33
Tabelle 5: Zusammenfassung der Therapien.....	47
Abbildung 1: Verlauf der Erkrankung bei HBeAg positiver chronischer Hepatitis B- Erkrankung.....	11
Abbildung 2: Synergismus der unterschiedlichen Risikofaktoren	13
Abbildung 3: Gegenüberstellung zweier HCC-Typen	15
Abbildung 4: trabekulärer Typ des HCC.....	17
Abbildung 5: pseudoglandulärer und azinärer Typ des HCC.....	18
Abbildung 6: solider oder kompakter Typ des HCC.....	19
Abbildung 7: szirrhöser Typ des HCC	20
Abbildung 8: trabekuläres und pseudoglanduläres Muster mit Galleeinschlüssen	21
Abbildung 9: Punktevergabe nach den Child-Pugh-Kriterien	24
Abbildung 10: Washout-Verhalten zu verschiedenen Zeitpunkten.....	26
Abbildung 11: Schema des BCLC Staging System	32
Abbildung 12: CT Transversalschnitt.....	49
Abbildung 13: CT Nativaufnahme	49
Abbildung 14: CT arterielle Phase	50
Abbildung 15: CT Spätphase.....	50

7 Abkürzungsverzeichnis

AFB1	Aflatoxin B1
Ag	Antigen
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASA	American Society of Anesthesiologists
AV	atrioventrikulär
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CHB	Chronische Hepatitis B-Infektion
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
DDLТ	deceased donor liver transplantation
DEB	Drug-eluting Beads
DNA	Desoxyribonucleic acid (= DNS = Desoxyribonukleinsäure)
EBVS	Electrothermal bipolar vessel sealing
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
FDG	Fluor-Desoxyglucose
FNH	fokale noduläre Hyperplasie
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBeAg	Hepatitis-Be-Antigen
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hz	Hertz
INR	International Normalized Ratio
IRE	Irreversible Elektroporation
KHK	Koronare Herzkrankheit
kHz	Kilohertz
LDLT	living donor liver transplantation
LV	linksventrikulär

MDCT	Multidetector-row computed tomography
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
OP	Operationssaal bzw. Operation
PEI	Perkutane Ethanol-Injektion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNU	präoperative Narkoseuntersuchung
PS	Patientenstatus
RFA	Radiofrequenzablation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
UICC	International Union Against Cancer
VEGF	vascular endothelial growth factor