

Diplomarbeit

**Korrelation von radiologischen und histologischen Befunden bei
PatientInnen mit Lebertransplantation und hepatozellulärem
Karzinom**

eingereicht von

Matthias Pfleger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Transplantationschirurgie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Daniela Kniepeiss

Univ. -Prof. Dr. med.univ. Helmut Schöllnast

Graz, 31.10.2019

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 31.10.2019

Matthias Pflieger eh

Danksagungen

Zuerst möchte ich meiner Betreuerin PD. Dr.ⁱⁿ Daniela Kniepeiss meinen Dank aussprechen. Sie hat mich angeleitet, unterstützt und mir trotz mancher Hürden immer wieder weitergeholfen.

Zudem möchte ich Univ. -Prof. Dr. Helmut Schöllnast für die Zweitbetreuung danken.

Weiters möchte ich Dr. Martin Eibisberger danken, der mir bei der Datenerhebung und radiologischen Fragen zur Seite stand.

Mein großer Dank geht an meine Familie, besonders an meine Eltern Marianne und Gerhard, die mir dieses Studium ermöglicht und mich bei dem langjährigen Ausbildungsweg immer unterstützt haben.

Auch möchte ich mich bei meinem Studienkollegen Alexander, einerseits für die Hilfe bei der Diplomarbeit insbesondere bei statistischen Fragen und andererseits für die Unterstützung während des ganzen Studiums, bedanken.

Ebenfalls möchte ich meiner Freundin Sarah, die mich stets motiviert hat und mir als Korrekturleserin zur Verfügung stand, danken.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei all meinen FreundInnen und StudienkollegInnen, die diese Studienzeit zu etwas ganz Besonderem gemacht haben, bedanken.

Zusammenfassung

EINLEITUNG: Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zählt zu den häufigsten Krebsarten und stellt einen wesentlichen Anteil an den mit Krebs vergesellschafteten Todesursachen für Männer und Frauen weltweit dar. Kurativ chirurgische Therapieoptionen umfassen Resektion und Transplantation (LTx). Die meisten Selektionskriterien für eine LTx beinhalten die Größe und Anzahl der HCC-verdächtigen Tumore in einem radiologischen Verfahren. Die histologische Aufarbeitung der explantierten Leber zeigt nach der Transplantation die tatsächliche Anzahl und Größe. Inhalt dieser Diplomarbeit ist es, die Korrelation zwischen radiologischen und histologischen Befunden bei Patientinnen und Patienten mit Lebertransplantation zu evaluieren.

METHODEN: In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von insgesamt 53 Patientinnen und Patienten mit HCC, welche im Zeitraum von 20.11.2004 bis 26.03.2019 an der Universitätsklinik für Transplantationschirurgie Graz lebertransplantiert wurden, einbezogen. Es erfolgte eine deskriptive Datenauswertung sowie die Gegenüberstellung der radiologischen und histologischen Befunde.

ERGEBNISSE: Die weitgehende Mehrheit aller Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines HCCs lebertransplantiert wurden, ist männlich. Das mediane Alter bei LTx liegt bei 61,9 Jahren mit einem medianen alpha-Fetoprotein (AFP) von 6,4 ng/ml. Im Vergleich der Bildgebung zur Histologie ist auffällig, dass in der Bildgebung weitaus weniger Herde festgestellt werden, als in der Histologie vorliegen. Der Median des größten Tumordurchmessers ist in der Bildgebung um 0,55 cm kleiner als in der Histologie. Weiters lagen deutlich mehr der untersuchten Patientinnen und Patienten auf Basis der Bildgebung innerhalb der Milankriterien, als auf Basis der Histologie.

DISKUSSION: Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit zeigten, dass die Korrelation zwischen radiologischen und histologischen Befunden des HCCs bei LTx-Patientinnen und Patienten nicht exakt ist. Da zur Entscheidungsfindung für eine LTx Kriterien herangezogen werden, welche sich vor allem nach Größe und Anzahl der HCC-verdächtigen Herde in einer Bildgebung richten, könnten Biomarker oder genetische Untersuchungen des Tumors möglicherweise zusätzliche Informationen einbringen und zu einer besseren Risikoabschätzung beitragen.

Abstract

BACKGROUND: Liver cancer is one of the most common types of cancer, accounting for a significant proportion of cancer-related causes of death for men and women worldwide. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the main histological subgroup of primary liver cancers. Curative surgical therapy comprises resection or liver transplantation (LT). Many selection criteria for LT include size and number of HCC-suspicious tumors in a computer tomography (CT)-scan or magnetic resonance imaging (MRI). The histological processing of the explanted liver shows the actual number and size after the transplantation. The content of this diploma thesis is to evaluate the correlation between radiological and histological findings in patients with liver transplantation.

METHODS: In this retrospective study, the data from 53 patients with HCC who were transplanted from 20.11.2004 to 26.03.2019 at the University Clinic for Transplant Surgery Graz were included. A descriptive data analysis as well as the comparison of the radiological and histological findings was performed.

RESULTS: The vast majority of all patients undergoing liver transplantation due to an HCC are male. The median age at LT is 61.9 years with a median alpha-fetoprotein (AFP) of 6.4 ng/ml. Comparing imaging with histology, it is noticeable that far fewer lesions are detected in imaging than in histology. The median of the largest tumor diameter is 0.55 cm smaller in imaging than in histology. Furthermore, more patients fulfilled Milan criteria based on imaging compared to histology.

DISCUSSION: Most of the selection criteria for LT include size and number of suspicious lesions in the CT-scan or MRI. As the correlation between radiological and histological findings is not exact, other additional markers such as biological or molecular biomarker might provide additional information and contribute to a better risk assessment.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines zum hepatozellulären Karzinom (HCC)	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.3 Prävention.....	2
1.3.1 Primärprävention	2
1.3.1.1 Hepatitis B Impfung	2
1.3.1.2 Einfluss von Alkohol.....	3
1.3.2 Sekundärprävention	3
1.3.2.1 Virushepatitiden	3
1.3.2.2 NAFLD/NASH.....	4
1.4 Pathologie.....	4
1.5 Symptome/Klinik	4
1.6 Früherkennung	5
1.6.1 Child-Pugh-Kriterien	6
1.7 Diagnostik	7
1.7.1 Bei Leberzirrhose	7
1.7.2 Ohne Leberzirrhose	8
1.7.3 Laborparameter.....	9
1.7.4 LI-RADS - Klassifikation.....	9
1.8 Staging und Klassifikation	10
1.8.1 Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation	10
1.8.1.1 Eastern cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status	12
1.8.2 TNM-Klassifikation UICC, 2017	12
1.8.3 ALBI-Score (Albumin-Bilirubin).....	13
1.9 Therapie.....	14
1.9.1 Kurative Verfahren - auf die Leber beschränkte Verfahren	14

1.9.1.1	Chirurgische Resektion	14
1.9.1.2	Lebertransplantation (LTx)	15
1.9.1.3	Ablation	20
1.9.1.4	Transarterielle Verfahren	20
1.9.2	Systemische Verfahren	21
1.9.3	Supportivtherapie	21
1.10	Prognose	22
1.11	Fragestellung	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Studiendesign	23
2.2	Studienpopulation.....	23
2.3	Datenerhebung	23
2.4	Literaturrecherche	23
2.5	Statistische Auswertung	24
3	Ergebnisse – Resultate.....	25
3.1	Geschlechterverteilung.....	25
3.2	Alter bei LTx.....	26
3.3	Chronologische Verteilung LTx.....	27
3.4	Alpha-Fetoprotein (AFP) vor LTx	28
3.5	Anzahl der Herde im Vergleich Bildgebung vs. Histologie.....	29
3.6	Größter Herd im Vergleich Bildgebung vs. Histologie.....	30
3.7	Differenz des größten Herddurchmessers (Bildgebung - Histologie).....	31
3.8	Erreichen der Milankriterien im Vergleich	32
3.9	Histologischer Differenzierungsgrad	33
4	Diskussion	34
5	Literaturverzeichnis	36

Glossar und Abkürzungen

AFP	Alpha-Fetoprotein
ALBI	Albumin-Bilirubin
ALD	alcoholic liver disease
APHE	arterial phase hyperenhancement
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
CE	Contrast-enhanced
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern cooperative Oncology Group
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
INR	International Normalized Ratio
JÜR	Jahres-Überlebensrate
LA	Laserablation
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LTx	Lebertransplantation
MELD	Model for End-Stage liver disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease,
NASH	non-alcoholic steatohepatitis
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatiker
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RFA	Radiofrequenzablation
US	Ultrasound
USCF	University of California San Francisco
UTS	Up-to-7
SVR	Sustained virological response
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TTV	Totales Tumolvolumen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltweite Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (5).....	1
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberherden (31)	8
Abbildung 3: Indikationen zur LTx in Europa von 1988 bis 2015 (45).....	15
Abbildung 4: MELD-Score zu 3-Monats-Überleben (59)	19
Abbildung 5: Geschlechterverteilung.....	25
Abbildung 6: Altersverteilung bei LTx	26
Abbildung 7: Chronologische Verteilung der LTx.....	27
Abbildung 8: α -Fetoprotein vor LTx.....	28
Abbildung 9: Anzahl der Leberherde im Vergleich (Bildgebung vs. Histologie).....	29
Abbildung 10: Größter Herddurchmesser im Vergleich (Bildgebung vs. Histologie).....	30
Abbildung 11: Differenz des größtem Herddurchmessers	31
Abbildung 12: Erreichen der Milankriterien im Vergleich (Bildgebung vs. Histologie)....	32
Abbildung 13: Histologische Differenzierung	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh-Kriterien (1/2) (7)	6
Tabelle 2: Child-Pugh-Kriterien (2/2) (7)	6
Tabelle 3: BCLC-Klassifikation, 2018 (durch EASL abgeänderte Version) (23,37)	10
Tabelle 4: ECOG-Performance Status (39).....	12
Tabelle 5: TNM-Klassifikation UICC, 2017 (40)	12
Tabelle 6: ALBI-Score (41).....	13
Tabelle 7: Vereinfachtes AFP Model (34)	18
Tabelle 8: Kontraindikationen zur Lebertransplantation (55,56)	18
Tabelle 9: Überlebensrate in Abhängigkeit von BCLC Stadium(23).....	22

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zum hepatozellulären Karzinom (HCC)

Leberkrebs ist der fünfhäufigste Krebs bei Männern, der neunthäufigste bei Frauen und die zweithäufigste mit Krebs vergesellschaftete Todesursache für Männer und Frauen weltweit (1).

Etwa 86% der globalen Erkrankungsfälle betreffen Entwicklungsländer und 14% Industrieländer (2).

Die höchsten Raten an Leberkrebs lassen sich in Ost- und Südostasien sowie in Mittel- und Westafrika finden. In Süd-, Zentral- und Westasien sowie in Nord- und Osteuropa ist die Rate jedoch niedrig. Unter den primären Leberkrebsarten stellt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) die histologische Hauptuntergruppe mit bis zu 70 – 85% der totalen Fälle weltweit dar (3).

Das HCC ist eine relativ häufige Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität verbunden ist: in Europa erkrankten 2008 etwa 65.000 Personen und 60.240 Patientinnen und Patienten verstarben an einem HCC (4).

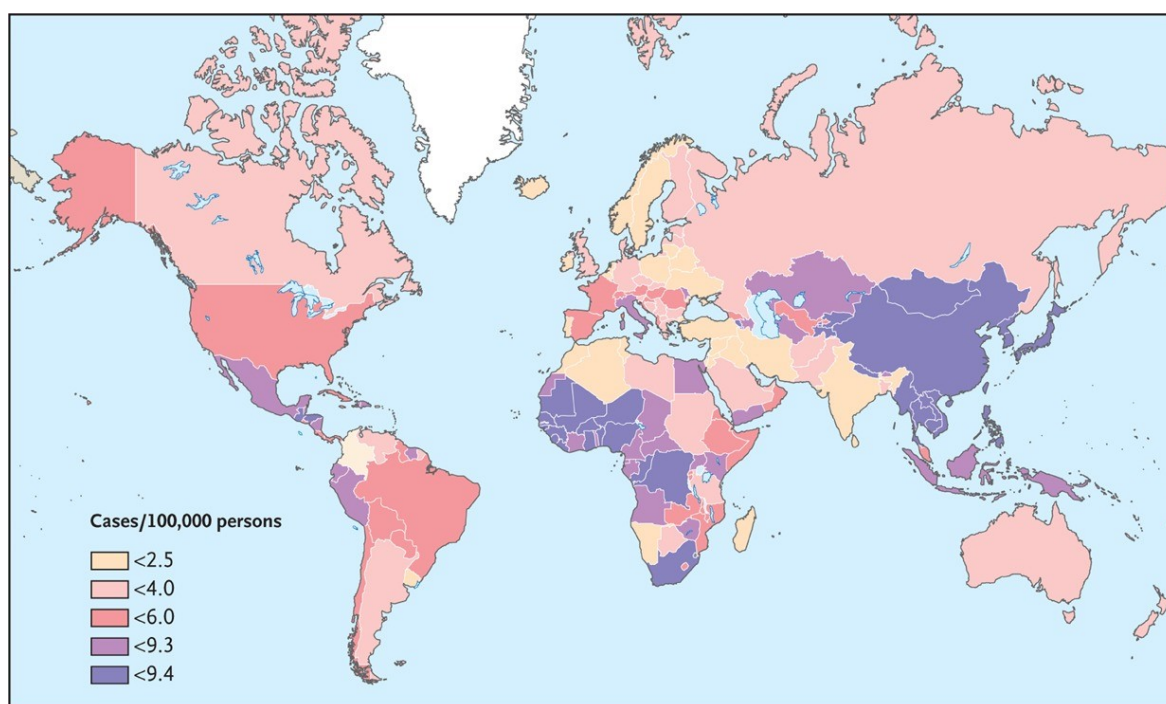


Abbildung 1: Weltweite Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (5)

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Leberkrebses gehört die Leberzirrhose jeglicher Ätiologie, eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion, eine Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, eine chronische Hepatitis, oder eine nicht alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) (2,6).

Auch die Hämochromatose oder Toxine wie Aflatoxin können eine Tumorentstehung begünstigen (7).

Weltweit sind 350 bis 400 Millionen Menschen von einer chronischen HBV-Infektion betroffen. Diese Patientinnen und Patienten weisen ein über 100-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCCs im Vergleich zur Normalbevölkerung auf (8).

Die hohe HCC-Inzidenz in Teilen von Asien und afrikanischen Ländern südlich der Sahara spiegelt sich ebenfalls durch das erhöhte dortige Auftreten von chronischen HBV-Infektionen mit über 8% der Population wieder (3).

Auch in Europa lässt sich eine deutliche Steigerung der HCC-Inzidenz beobachten. Hierfür ursächlich sind einerseits die Zunahme an Patientinnen und Patienten mit Virushepatitiden, aber auch die konstant hohe Zahl der durch Alkohol verursachten Lebererkrankungen (alcoholic liver disease, ALD). Allein in Deutschland sind schätzungsweise 10 bis 20 Millionen Menschen von einer krankhaften Leberverfettung betroffen (9).

Ein weiterer Risikofaktor für den Anstieg der HCC-Inzidenz in westlichen Ländern ist die Zunahme der nicht alkoholischen Fettlebererkrankungen (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), da sich diese in weiterer Folge zu einer Zirrhose weiterentwickeln können (10).

1.3 Prävention

1.3.1 Primärprävention

1.3.1.1 Hepatitis B Impfung

Eine Hepatitis-B-Impfung kann vor einer HBV-Infektion schützen und reduziert daher die HCC-Inzidenz deutlich. Dies gilt insbesondere für HBV Hochrisikogebiete (11).

Die materno-fetale HBV-Transmission erfolgt intrauterin oder häufiger durch Blut zu blutkontaminierten Flüssigkeiten während der Geburt. Es wird angenommen, dass so ca. 35 bis 50% der chronischen HBV-Infektionen entstehen. Wenn die Mutter Hepatitis B e-Antigen (HBeAg) und Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv ist, liegt das Übertragungsrisiko auf ihre Kinder bei 70-90%. Bei HBeAg-negativen Müttern ist das Risiko einer HBV-Transmission geringer (12).

1.3.1.2 Einfluss von Alkohol

Die HCC-Inzidenz hängt von der geographischen Region und der zugrundeliegenden Ursache für eine Leberzirrhose ab. In Europa stellen die durch Alkohol verursachten Lebererkrankungen (ALD) und HCV die häufigsten Ursachen für eine Zirrhose dar (13).

Chronische Virusinfektionen, regelmäßiger Alkoholkonsum sowie Diabetes mellitus zählen auch ohne bestehender Leberzirrhose zu signifikanten Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCCs. Die Kombination aus hohem Alkoholkonsum in Verbindung mit gleichzeitig vorliegendem HCV/HBV erhöht das HCC-Risiko nochmals erheblich (14).

Auch bei Patientinnen und Patienten mit einer NASH-Zirrhose, welche sich selbst als soziale Trinker (nicht mehr als 2 alkoholische Getränke pro Tag oder 3-6 alkoholische Getränke pro Tag an Wochenenden) einstufen, steigt das HCC-Risiko um das 3,6 fache gegenüber Nichttrinkern (15).

Eine Alkoholabstinenz ist eine wichtige therapeutische Intervention für Patientinnen und Patienten mit ALD. Abstinenz bringt sowohl eine Verbesserung des Krankheitsverlaufs und des Überlebens, als auch eine Reduktion der portalen Hypertension sowie eine Reduktion der Zirrhose-Progression. Bei weiterhin regelmäßigem Alkoholkonsum kommt es zu einem erhöhten Risiko für eine portal-hypertensive Blutung, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Vorblutungen. Weiters wird dadurch das Kurz- und Langzeitüberleben verschlechtert (16).

1.3.2 Sekundärprävention

1.3.2.1 Virushepatitiden

Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV-Infektion, welche eine erfolgreiche antivirale Therapie erhalten, haben eine signifikant geringere HCC-Inzidenz als unbehandelte Patientinnen und Patienten. Eine erfolgreiche Therapie schließt jedoch die Entstehung eines HCCs nicht zur Gänze aus (17).

Auch bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die eine sustained virological response (SVR; 24 Wochen nach Abschluss der antiviralen Therapie ohne Virusnachweis im Blut) durch Elimination des HCVs zeigen, ist das HCC-Risiko vermindert (18).

Daher sollten Patientinnen und Patienten mit Virushepatitiden gemäß den aktuellen Leitlinien behandelt werden.

1.3.2.2 NAFLD/NASH

Die nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) betrifft schätzungsweise 30% der westlichen Normalbevölkerung und reicht von einfacher Leberverfettung bis hin zur nicht alkoholischen Fettleberhepatitis (NASH) (19).

Bei Patientinnen und Patienten mit NAFLD/NASH ist die Lebensstilmodifikation durch regelmäßige körperliche und geistige Aktivität und Gewichtsreduktion durch Umstellung der Ernährung bis heute die Therapie der Wahl. Weiters kann eine langfristige Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Lebertransaminasen beitragen. Über eine medikamentöse Therapie sollte beraten werden, dies ist aber bislang nicht First-Line-Therapie (19,20).

1.4 Pathologie

Das hepatozelluläre Karzinom ist ein aggressiv wachsender Tumor und weist drei verschiedene Wachstumsmuster auf:

- Solitär: Einzelner Tumorherd
- Multizentrisch: Ausbildung von vielen kleinen Tumornestern
- Diffus infiltrierend: Wenig umschrieben, diffuses Wachstum

Metastasierung: Tendenz zur Gefäßinvasion – intra- und extrahepatische (Knochen, Lunge, Haut) Metastasierung (7).

1.5 Symptome/Klinik

Es gibt ein weites Spektrum für die Präsentation von Symptomen bei Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Diese reicht von keinen Symptomen bis hin zu lebensbedrohlichen Situationen.

In der Regel treten erst spät Symptome auf. Anfangs können unspezifische Allgemeinsymptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen auftreten.

In weiter fortgeschrittenen Stadien kann es zu einem Druckschmerz im rechten Oberbauch kommen, welcher bereits hinweisend auf eine Kapselspannung der Leber sein kann. Weiters können ein vorzeitiges Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust oder ein tastbarer Tumor im rechten Oberbauch in Begleitung von Aszites auftreten. Gelegentlich kommt es auch zur Dekompensation einer vorbestehenden Leberzirrhose oder paraneoplastischen Symptomen wie Fieber, Polyglobulie, usw. (7,21).

1.6 Früherkennung

Zwischen dem Vorhandensein einer Leberzirrhose und der Entstehung eines HCCs besteht eine eindeutige Verbindung. Es wird angenommen, dass ca. 90% aller HCCs auf Basis einer Leberzirrhose entstehen. Daher ist eine regelmäßige Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung eines HCCs bei solchen Risikopatientinnen und -patienten sinnvoll (5).

Auch die Prognose von Patientinnen und Patienten, bei welchen ein HCC bei einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt wird, ist um einiges besser, als wenn die Diagnose erst nach Auftreten von Symptomen gestellt wird (22).

Zu den Untersuchungsmethoden, die sich zur HCC-Früherkennung eignen, zählen serologische Blutuntersuchungen sowie bildgebende Verfahren. Die meist verwendete bildgebende Methode ist die Ultraschalluntersuchung (US) des Abdomens. Diese ist risikofrei, nicht invasiv, leicht verfügbar und wird von den Patientinnen und Patienten gut akzeptiert (6,23). Dabei erreicht die Ultraschalluntersuchung eine Spezifität von über 90% und eine Sensitivität von 58% bis 89% (24).

Als serologische Blutuntersuchung ist Alpha-Fetoprotein (AFP) der meist getestete Biomarker beim HCC. Erhöhte AFP-Spiegel können hinweisend für eine HCC-Entwicklung sein und helfen beim Identifizieren von Risikopatientinnen und -patienten. Als Vorsorgeuntersuchung alleine ist die Bestimmung des Serum-AFP aufgrund einer zu geringen Sensitivität nicht geeignet. In Kombination mit dem Ultraschall konnte jedoch eine zusätzliche Detektion in 6 bis 8% der Fälle, die zuvor mittels Ultraschall nicht festgestellt wurden, erfolgen (23).

Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens sollte bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko alle 6 Monate erfolgen (7,9).

Zu dieser Risikogruppe gehören Patientinnen und Patienten mit (7,9):

- Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium A und B (ungeachtet der Ätiologie)
- Chronischen Virushepatitiden
- Fettleberhepatitis

Bei Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium C) ist eine Vorsorgeuntersuchung nicht sinnvoll, da diese eine potentiell kurative Therapie verhindert. Dies gilt mit Ausnahme für Patientinnen und Patienten die sich auf der Warteliste für eine Lebertransplantation befinden, oder auf diese aufgenommen werden können (23).

1.6.1 Child-Pugh-Kriterien

Diese dienen zur Einteilung und einheitlichen Beschreibung des Schweregrades einer Leberzirrhose.

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubin i.S. mg/dl ($\mu\text{mol/l}$)	<2,0 (<35)	2,0-3,0 (35-50)	>3,0 (>50)
Bilirubin bei PBC und PSC mg/dl ($\mu\text{mol/l}$)	<4 (<70)	4-10 (70-170)	>10 (>170)
Quick %	<70	40-70	<40
INR	<1,70	1,71-2,20	>2,20
Aszites in US	0	Leicht	Mittelgradig
Enzephalopathie	0	I–II	III–IV

Tabelle 1: Child-Pugh-Kriterien (1/2) (7)

Die Punkte werden addiert und in drei Stadien eingeteilt:

Stadium	Punkte	1-Jahres-Überleben
Child A	5-6	ca. 100%
Child B	7-9	ca. 85%
Child C	10-15	ca. 35%

Tabelle 2: Child-Pugh-Kriterien (2/2) (7)

1.7 Diagnostik

Bei hinweisender Anamnese (Leberzirrhose, chronische Virushepatitiden, usw.) oder bei klinischem Verdacht, kann das hepatozelluläre Karzinom (HCC) durch Laborparameter, Bildgebung und gegebenenfalls mittels Biopsie diagnostiziert werden.

1.7.1 Bei Leberzirrhose

Bis ins Jahr 2000 basierte die HCC-Diagnostik auf dem Prinzip der Biopsie. Dabei kam es jedoch zu einigen Limitationen bei der Durchführbarkeit aufgrund von Lokalisation und Komplikationsrisiken wie Blutungen oder der Verschleppung von Tumorzellen (25).

Seit 2001 werden bei Vorliegen einer Leberzirrhose, wenn möglich, in erster Linie nicht-invasive bildgebende Untersuchungsmethoden angewendet. Diese basieren auf dem Nachweis des für das HCC typischen Perfusionsverhaltens mittels Kontrastmittel (23).

Dabei kommt es zu einer Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase (arterial phase hyperenhancement, APHE) mit nachfolgend rasch charakteristischem Auswaschen („wash-out“) in der venösen Phase. Pathophysiologisch kommt es zu der Kontrastmittelanreicherung durch eine gesteigerte Arterialisierung des Tumors, welche ab einem Durchmesser von ca. 1 cm bildgebend gut nachweisbar wird. Arterio-venöse Shunts führen dann in der venösen Phase zu einem verfrühten Auswaschen, was sich in einer Kontrastumkehr zeigt (26-28).

Zur Bilderstellung kommen dabei entweder die kontrastmittelverstärkte multiphasische Computertomographie (CE-CT), die kontrastmittelverstärkte dynamische Magnetresonanztomographie (CE-MRT) oder die kontrastmittelverstärkte Sonographie (CE-US) zum Einsatz (23).

Laut aktueller S3-Leitlinie von 2013 gilt ein HCC als sicher nachgewiesen, wenn die typische arterielle Kontrastmittelanreicherung mit anschließendem wash-out bis hin zur Kontrastumkehr gezeigt werden kann (28).

Wenn bei einer der drei kontrastmittelverstärkten bildgebenden Methoden kein charakteristisches Perfusionsverhalten festgestellt werden kann und die Leberläsion kleiner als 2 cm im Durchmesser ist, wird empfohlen, eine Feinnadelbiopsie durchzuführen. Ursächlich hierfür ist, dass bei Tumoren in der Größe von 1 bis 2 cm eine zweite Bildgebung zu keiner Steigerung der Sensitivität oder Spezifität führt und in 20% der Fälle zu falsch negativen Ergebnissen führt (26). Hingegen kann bei einer histologischen Bestätigung eine Sensitivität oder Spezifität von über 90% erreicht werden (29,30).

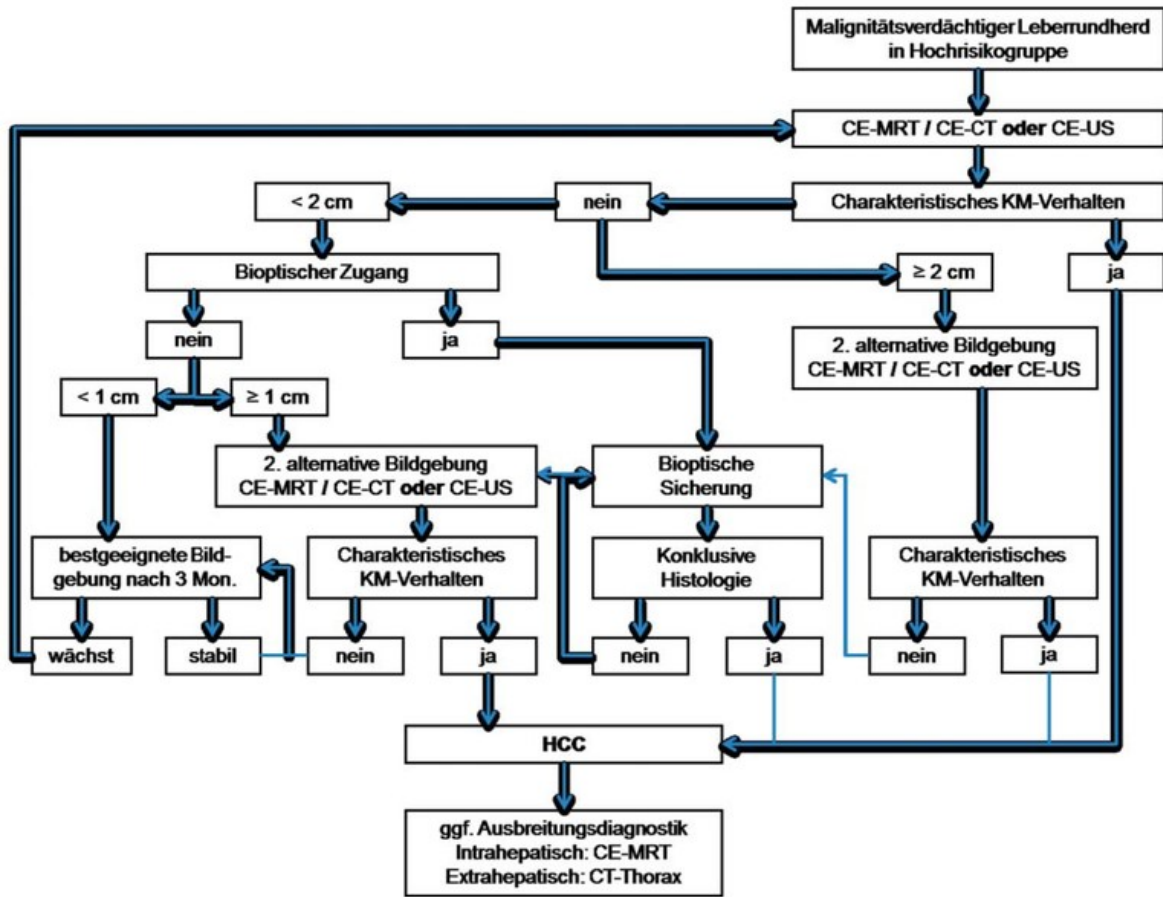


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberknoten (31)

1.7.2 Ohne Leberzirrhose

Das HCC ist im Normalfall zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten ohne Leberzirrhose größer, da diese normalerweise nicht in Programmen zur Früherkennung sind. Zudem ist die Spezifität niedriger als bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose, da häufiger eine andere Diagnose gestellt wird. Aufgrund dessen braucht es für die Diagnose eines HCCs bei einer nicht-zirrhatischen Leber einen pathologischen Nachweis (23).

1.7.3 Laborparameter

Der meist verwendete Tumormarker im Serum in Bezug auf das HCC ist das Alpha-Fetoprotein (AFP). AFP ist ein Glykoprotein, welches normalerweise in der Leber und im Dottersack des ungeborenen Kindes hergestellt wird. Beim Erwachsenen ist es üblicherweise nur noch in kleinen Restmengen vorhanden.

Physiologische Serumkonzentration im Erwachsenenalter: <15ng/mL.

Ein erhöhter AFP-Wert findet sich beim HCC nur in ca. 50% der Fälle (7).

Differentialdiagnosen bei denen ebenfalls erhöhte AFP-Werte auftreten können (7):

- Schwangerschaft
- Chronische Lebererkrankungen wie z.B. virale Hepatitiden (32)
- Nichtseminomatöse Hodentumore
- Gastrointestinale Tumore (in 20% der Fälle)
- Lungenkarzinom

Die Spezifität steigt in Abhängigkeit der Höhe des AFP-Wertes. Deshalb gilt bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko ein AFP-Wert von >400 ng/mL als gesicherter HCC Nachweis mit einer Spezifität von 95% (7,33).

Aus diesem Grund ist die momentane Empfehlung der Leitlinien, das AFP in der Primärdiagnostik des HCCs aufgrund einer zu geringen Spezifität nicht einzusetzen (28).

Das AFP gewinnt in der Verlaufsbeurteilung und als prognostischer Faktor jedoch immer mehr an Bedeutung (28,34).

1.7.4 LI-RADS - Klassifikation

Zur Klassifizierung von Leberläsionen hinsichtlich des Risikos auf HCC kann bei Risikopatientinnen und -patienten das „Liver Imaging Reporting and Data System“ (LI-RADS) angewendet werden.

Kategorien (35):

- LR-1: Definitiv gutartig
- LR-2: Wahrscheinlich gutartig
- LR-3: Mittlere Wahrscheinlichkeit für Malignität
- LR-4: Wahrscheinlich HCC
- LR-5: Definitiv HCC
- LR-TIV: Definitiver Nachweis von Tumorinfiltration in die Vene (TIV)
- LR-NC: Fehlende Beurteilbarkeit aufgrund fehlender oder schlechter Bildgebung

- LR-M: Wahrscheinlich oder definitiv maligne aber nicht HCC-spezifisch

Die LI-RADS Klassifikation darf nur bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit erhöhtem HCC-Risiko angewendet werden, wie beispielsweise bei einer Leberzirrhose oder chronischen Virushepatitiden (35).

1.8 Staging und Klassifikation

Es existieren verschiedene Staging-Systeme zur klinischen Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms (HCCs). In der Onkologie ist das TNM-Staging-System weltweit der Standard zur Krebsklassifikation. Beim HCC ergeben sich hier aber einige Limitationen, da bei der Klassifikation nach TNM (bezieht sich auf das Tumorstadium) keine Informationen über die noch vorhandene Leberfunktion oder die körperliche Aktivität einbezogen werden (23).

Daher ist die TNM-Klassifikation für eine prognostische Abschätzung nicht geeignet (36). Weltweit werden hierfür mehrere komplexe Staging-Systeme eingesetzt, jedoch wird die sogenannte Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation von den momentanen Guidelines befürwortet (23,28).

1.8.1 Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation

Die BCLC-Klassifikation beinhaltet prognostische Variablen wie das Tumorstadium, die Leberfunktion sowie den körperlichen Leistungszustand. Durch diese Parameter kann eine Unterteilung in mehrere Gruppen mit verschiedenen Behandlungsoptionen erfolgen (23).

BCLC Stadium	Tumor	Leberfunktion (LF)	Allgemeinzustand
0	Solitärer Tumor < 2 cm	Erhaltene LF ¹	ECOG PS 0
A	Solitärer Tumor oder 2-3 Knoten < 3 cm	Erhaltene LF ¹	ECOG PS 0
B	Mehrere Herde, nicht resezierbar	Erhaltene LF ¹	ECOG PS 0
C	Gefäßinvasion, Metastasen	Erhaltene LF ¹	ECOG PS 1 ² -2
D	Nicht transplantierbares HCC	LF im Endstadium	ECOG PS 3-4

Tabelle 3: BCLC-Klassifikation, 2018 (durch EASL abgeänderte Version) (23,37)

¹Erhaltene Leberfunktion bezieht sich auf Child-Pugh A ohne Aszites.

²ECOG PS 1 bezieht sich auf die durch den Tumor bedingte Einschränkung

Stadieneinteilung und damit verbundene Behandlungsoptionen (23):

BCLC Stadium 0 wird als ein solitärer Tumor <2 cm ohne Gefäßeinbruch bei Patientinnen und Patienten mit gutem Gesundheitszustand (ECOG 0) sowie erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) definiert. Primär stehen beim BCLC Stadium 0 zwei Behandlungsmethoden zur Auswahl: die chirurgische Resektion sowie die Tumorablation mittels Radiofrequenzablation (RFA).

Durch die chirurgische Resektion lassen sich in westlichen Zentren hervorragende Ergebnisse erzielen. Das Tumorrezidiv stellt aber weiterhin ein signifikantes Problem dar. Da durch die RFA eine komplette Tumornekrose erzielt werden kann, ist es wahrscheinlich, dass Ablation und RFA ein ähnliches Behandlungsergebnis haben. Die Resektion sollte aber weiterhin als primäre Behandlungsmethode für Patientinnen und Patienten mit kleinem HCC und gut erhaltener Leberfunktion gesehen werden (38).

BCLC Stadium A wird als ein solitärer Tumor >2 cm oder bis zu drei Knoten mit <3 cm im Durchmesser, bei Patientinnen und Patienten mit gutem Gesundheitszustand (ECOG 0) sowie gut erhaltener Leberfunktion definiert. Zusätzlich zur chirurgischen Resektion und der Ablation besteht in diesem Stadium auch die Möglichkeit der Lebertransplantation (LTx). Durch die LTx kann potentiell sowohl der Tumor, als auch die zugrundeliegende Lebererkrankung geheilt werden.

BCLC Stadium B wird als ein nicht resezierbarer asymptomatischer Tumor mit mehreren Herden ohne Gefäßeinbruch oder Metastasen definiert. Als First-Line-Therapie in diesem Stadium wird die transarterielle Chemoembolisation (TACE) betrachtet. Bei Patientinnen und Patienten, welche bei technischer Durchführbarkeit von einer chirurgischen Resektion profitieren würden, sollte eine Klassifizierung nach BCLC Stadium A stattfinden. Bei zu erwartendem schlechtem Behandlungsergebnis sollte eine LTx erwogen werden. Falls eine Listung erfolgt, ist der Patient mit BCLC Stadium D zu klassifizieren.

BCLC Stadium C ist als das Auftreten von krebsbedingten Symptomen (Symptomatischer Tumor, ECOG 1-2), Gefäßeinbrüchen oder Metastasen definiert. Das HCC wird in diesem Stadium vorzugsweise systemisch therapiert. Sorafenib, ein Multi-Kinase-Inhibitor hat sich hierbei als First-Line-Therapie etabliert. Das Behandlungsergebnis variiert in Abhängigkeit zu der Leberfunktion, zu dem ECOG-Score und zu anderen Variablen.

BCLC Stadium D (Endstadium) ist als nicht transplantierbares HCC bei Patientinnen und Patienten mit sehr schlechtem Gesundheitszustand (ECOG 3-4) definiert. Therapeutisch steht hier ein palliatives Setting mit Basic Life Support (BLS) im Vordergrund.

1.8.1.1 Eastern cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status

Performance Status	Definition
0	Normal aktiv, keine Einschränkungen
1	Geringe Symptome, leichte körperliche Arbeit kann durchgeführt werden
2	Kann für sich selbst sorgen, ist aber nicht in der Lage zu arbeiten, mehr als 50% des Tages außerhalb des Bettes
3	Nur in beschränktem Umfang fähig für sich selbst zu sorgen, mehr als 50% des Tages im Bett
4	Kann nicht für sich selbst sorgen, komplett ans Bett gefesselt
5	Tod

Tabelle 4: ECOG-Performance Status (39)

1.8.2 TNM-Klassifikation UICC, 2017

Wird zum Staging von Tumorerkrankungen verwendet. Das „T“ bezieht sich auf den Primärtumor hinsichtlich Größe und Infiltrationstiefe, „N“ auf den Lymphknotenbefall und „M“ auf Metastasen.

T0	Kein Hinweis auf primären Tumor
T1a	Solitär ≤ 2 cm
T1b	Solitär > 2 cm, ohne Gefäßinvasion
T2	Solitär > 2 cm, ohne Gefäßinvasion, oder multipel < 5 cm
T3	Multipel, zumindest einer > 5 cm
T4	Invasion von Nachbarorganen, ausgenommen der Gallenblase oder Perforation des viszerale Peritoneums
N0	Ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Mit regionären Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Mit Fernmetastasen

Tabelle 5: TNM-Klassifikation UICC, 2017 (40)

1.8.3 ALBI-Score (Albumin-Bilirubin)

Dieser soll eine simple, evidenzbasierte, objektive und charakterisierende Methode zur Abwägung der Leberfunktion bei Patientinnen und Patienten mit HCC bieten (41).

$$\text{ALBI-Score} = (\log_{10} \text{Bilirubin } [\mu\text{mol/L}] \times 0.66) + (\text{Albumin } [\text{g/L}] \times -0.085)$$

ALBI Grad	ALBI Score	Mittleres Überleben in Monaten (bei neudiagnostiziertem HCC) ¹	Mittleres Überleben in Monaten (mit Sorafenib therapiert) ²
1	≤ -2.60	85.6	12.7
2	$-2.60 \text{ bis } \leq -1.39$	46.5	7.2
3	> -1.39	15.5	3.6

Tabelle 6: ALBI-Score (41)

¹Mittleres Überleben für alle Patientinnen und Patienten mit HCC (Daten aus der japanischen Kohorte)

²Mittleres Überleben bei Patientinnen und Patienten mit HCC im fortgeschrittenen Stadium, welche eine Sorafenib Therapie erhielten.

1.9 Therapie

Laut aktueller EASL-Guideline 2018 basiert die Auswahl der Behandlungsmethode auf Basis der BCLC-Klassifikation (23).

Ein Anteil der Patientinnen und Patienten in den verschiedenen Stadien erfüllt nicht alle Behandlungskriterien für eine bestimmte Therapie. In solchen Fällen sollte die nächstmögliche Behandlungsmethode desselben oder des nächsthöheren Stadiums gewählt werden (23,42).

1.9.1 Kurative Verfahren - auf die Leber beschränkte Verfahren

Für eine kurative HCC-Therapie existieren grundsätzlich drei verschiedene Behandlungsmethoden: die chirurgische Resektion, die Lebertransplantation (LTx) sowie die Tumorablation, vorrangig mittels Radiofrequenzablation (RFA) (28).

1.9.1.1 Chirurgische Resektion

Die chirurgische Intervention stellt das Hauptstandbein für die Behandlung eines HCCs. Durch diese können bestmögliche Resultate bei ausgewählten Patientinnen und Patienten erzielt werden. Auch durch nicht-chirurgische Verfahren kann eine Verbesserung des Tumorstaging (Downstaging) erzielt und somit eine chirurgische Intervention ermöglicht werden (23,28).

Ein wichtiger Faktor in Bezug auf die Mortalität ist das postoperative Leberversagen. Dazu kommt es in 5% bei einer nicht-zirrhatischen Leber und in 10% bei einer zirrhatischen Leber (12).

Um weiterhin eine ausreichende Leberfunktion beizubehalten, sollte daher das Restvolumen der Leber nach der Resektion bei Patientinnen und Patienten ohne Leberzirrhose mehr als 25% und bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose mehr als 40% des gesamten Lebervolumens betragen (43).

1.9.1.1.1 Ohne Leberzirrhose

Eine chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl für ein primär resektables HCC bei Patientinnen und Patienten ohne Leberzirrhose (6,44).

Es können so auch größere Resektionen erfolgen, ohne dass es dabei zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommt (37).

1.9.1.1.2 Mit Leberzirrhose

Eine chirurgische Resektion ist bei dekompensierter Leberzirrhose formal kontraindiziert und eine LTx sollte daher in Betracht gezogen werden. Bei kompensierter Leberzirrhose ist

zuvor eine gründliche Beurteilung empfohlen, um Komplikationen zu vermeiden und das Langzeitüberleben zu steigern (37).

Dabei wird vor allem die Leberfunktion, die portale Hypertension sowie die chirurgische Invasivität bewertet (23).

1.9.1.2 Lebertransplantation (LTx)

1.9.1.2.1 Indikationen

Zu den Indikationen für die Lebertransplantation (LTx) zählen grundsätzlich alle Erkrankungen, die zu einem akuten oder chronischen Leberversagen führen können. Das akute Leberversagen stellt dabei nur einen geringen Teil der Indikationen für eine Transplantation dar. Der größere Teil wird von den chronischen Lebererkrankungen im Endstadium gestellt.

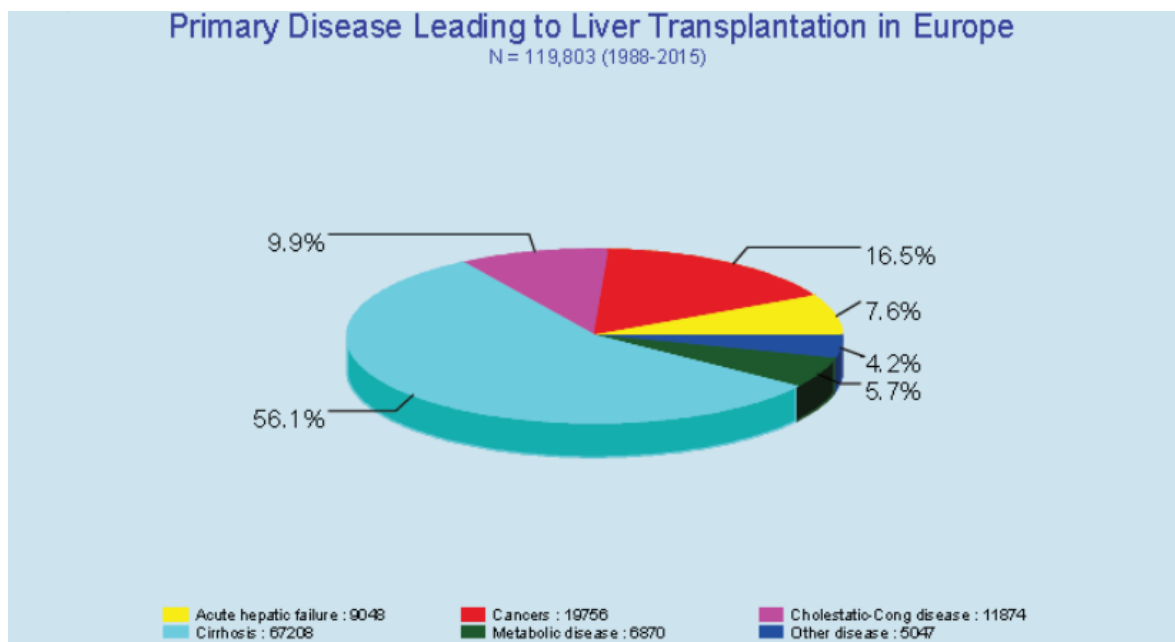


Abbildung 3: Indikationen zur LTx in Europa von 1988 bis 2015 (45)

Für die Therapie des hepatozellulären Karzinoms stellt die Lebertransplantation die bestmögliche Therapieoption dar. Diese behandelt sowohl den Tumor, als auch die zugrundeliegende Leberzirrhose (28,34,37).

Zurzeit repräsentiert das HCC mit Leberzirrhose ca. 30 bis 35% der Patientinnen und Patienten auf der Warteliste in Europa. Dabei ist ein starkes Nord-Süd-Gefälle (skandinavische Länder mit 15 bis 18%, südlicher gelegene Länder bis zu 40 bis 44%) auffällig (23). Das HCC gehört dabei weltweit zusammen mit der Leberinsuffizienz aufgrund von NASH/NAFLD zu den meist zunehmenden Indikationen für eine LTx (46).

Aufgrund eines Organmangels wurde die Lebertransplantation bei Patientinnen und Patienten mit HCC auf eine 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) nach LTx von mindestens 50% (47) gesetzt. In diesem Rahmen kam es zur Einführung der sogenannten Milan Kriterien („Mailand-Kriterien“, ein Herd ≤ 5 cm, maximal 3 Herde ≤ 3 cm, ohne Gefäßeinbruch oder Metastasen) (48). Damit konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 65 bis 80% mit einer Rezidivrate von 8 bis 15% erreicht werden (34).

In den letzten Jahren konnte auch in anderen Studien eine gute Überlebensrate bei Patientinnen und Patienten mit erweiterten Milan Kriterien nachgewiesen werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass die bisherigen Milan Kriterien zu restriktiv sind und noch weiter verbessert werden können (49). Bislang konnte noch keine Einigung zu neuen Auswahlkriterien erreicht werden, welche idealerweise auch die Tumorbiologie miteinbeziehen sollten (34).

Hohe AFP-Werte sind Marker im Nicht-Transplantationssetting und deuten auf eine weiter fortgeschrittene Erkrankung hin. Daher liegt es nahe, dass erhöhte AFP-Werte hinweisend auf Aggressivität und Differenzierung des HCCs sowie Gefäßinvasion und Rezidivrate sind (50).

Es kann auch sein, dass einige Patientinnen und Patienten von einer LTx ausgeschlossen werden, da sich die Bildgebung weiterentwickelt hat. So ist es möglich, dass kleinere Läsionen (<1 cm) sichtbar werden, welche vor etlichen Jahren noch nicht detektierbar waren (49).

Der Großteil dieser erweiterten Milan Kriterien beinhalten das Tumorstadium (Größe und Anzahl der Tumore) sowie das tumorbiologische Verhalten in Bezug auf das Serum Alpha-Fetoprotein (AFP) und das Ansprechen auf neoadjuvante Therapie (51).

Zu diesen erweiterten Kriterien zählen unter anderem: Up-to-7 (UTS) -Kriterien, University of California San Francisco (USCF) -Kriterien, Kyoto Kriterien, Totales Tumolvolumen/AFP (TTV/AFP) -Kriterien und das AFP-French Model.

1.9.1.2.1.1 Milan („Mailand“) -Kriterien (48)

Kriterien nach Tumorstadium und Anzahl

- 1 Herd <5 cm
- Max. 3 Herde, jeder <3 cm
- Keine extrahepatische Manifestation
- Keine tumorbedingte Pfortaderthrombose

Mit diesen Kriterien konnte eine 4-Jahres-Überlebensrate von 75% und Rezidivfreiheit von 83% erreicht werden.

1.9.1.2.1.2 Up-to-7 (UTS) -Kriterien (49)

Kriterien nach Tumorstadium und Anzahl

- Summe aus Durchmesser (in cm) des größten Tumors plus Anzahl der Tumore ≤ 7
- Keine extrahepatische Manifestation
- Keine tumorbedingte Pfortaderthrombose

Es konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 71,2% erreicht werden. Diese Kriterien kamen in unserem Zentrum gemeinsam mit den Milan Kriterien zur Verwendung.

1.9.1.2.1.3 University of California San Francisco (USCF) -Kriterien (52)

Kriterien nach Tumorstadium und Anzahl

- 1 Herd $\leq 6,5$ cm
- 2-3 Herde $\leq 4,5$ cm
- Summe aller Tumordurchmesser ≤ 8 cm
- Keine extrahepatische Manifestation
- Keine tumorbedingte Pfortaderthrombose

Hier konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 65,3% erreicht werden.

1.9.1.2.1.4 Kyoto Kriterien (53)

Kriterien nach Tumorstadium und Tumorbiologie

- ≤ 10 Herde
- Jeder Tumor ≤ 5 cm im Durchmesser
- Serum DCP ≤ 400 mAU/mL (des-Gamma-Carboxy Prothrombin, ist eine unreife Vorstufe des Prothrombins)

Eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82% konnte erreicht werden.

1.9.1.2.1.5 Totales Tumolvolumen / AFP-Kriterien (TTV/AFP) (54)

Kriterien nach Tumorstadium und Tumorbiologie

- Gesamtes Tumolvolumen < 115 cm³
- AFP < 400 ng/mL

Durch diese Kriterien konnte eine 4-Jahres-Überlebensrate von 74,6% erreicht werden.

1.9.1.2.1.6 AFP-French Model (34)

Kriterien nach Tumorstadium und Tumorbiologie

- Punktesystem basierend auf TumorgroÙe, -anzahl und AFP-Wert
- Niedrigrisiko bei ≤ 2
- Hochrisiko bei > 2

Größter Durchmesser (cm)	Punkte	Tumoranzahl	AFP (ng/mL)	Punkte
≤ 3	0	1-3	≤ 100	0
3-6	1	≥ 4	100-1000	2
> 6	4	-	> 1000	3

Tabelle 7: Vereinfachtes AFP Model (34)

1.9.1.2.2 Kontraindikationen

Schwere pulmonale Hypertension oder Hypoxie aufgrund eines hepatopulmonalen Syndroms (HPS) stellt ein Risiko für Patientinnen und Patienten während der Transplantation dar. Auch ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck (PAP) von über 50 mmHg ist aufgrund der hohen postoperativen Mortalität eine absolute Kontraindikation (55).

Absolute Kontraindikationen
Schwere kardiopulmonale Erkrankung
Aktive systemische Infektion / unkontrollierte Sepsis
Malignomkrankung (außer HCC) / HCC-Metastasen
Fortgesetzter Alkohol- oder Drogenabusus
Schwere psychiatrische Erkrankungen / non-Compliance
Hirntot
Relative Kontraindikationen
Fortgeschrittenes Alter (über 60-65)
BMI über 40
Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)
Pfortaderthrombose
Schwere Mangelernährung

Tabelle 8: Kontraindikationen zur Lebertransplantation (55,56)

1.9.1.2.3 Organzuteilung

Durch den Mangel an verfügbaren Organen ist es notwendig geworden, ein Verteilschema zu entwickeln, bei welchem schwerkranke Patientinnen und Patienten priorisiert werden. Diese Verteilung basiert auf dem „Model for End-stage Liver Disease“ (MELD-Score, s.u.), einem statistischen Modell zur Abschätzung der Lebenserwartung bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose. Dieser MELD-Score spiegelt aber nicht die Dringlichkeit für Patientinnen und Patienten mit HCC wieder, da diese oft eine noch erhaltene Leberfunktion haben. Aus diesem Grund wurden veränderte MELD-Scores für Patientinnen und Patienten mit HCC entwickelt (57).

Um eine gerechte Organverteilung unter verschiedenen Transplantationsindikationen zu gewährleisten, beruht diese auf „Sonderpunkten“. Diese Sonderpunkte basieren bei Patientinnen und Patienten mit HCC auf der Tumorlast und -präsentation, Tumorprogression, MELD-Score und dem Ansprechen auf lokoregionäre Therapieverfahren (23).

Am Grazer LKH-Universitätsklinikum wird eine Evaluierung zur Transplantation ab einem MELD-Score von 13 Punkten in Betracht gezogen (56).

1.9.1.2.3.1 MELD-Score (58)

Der MELD-Score beinhaltet folgende Variablen:

- International Normalized Ratio (INR)
- Serum Kreatinin (mg/dl)
- Serum Bilirubin (mg/dl)

Ursprüngliche Formel:

$$\text{MELD-Score} = 9.57 \times \log_e(\text{Kreatinin}) + 3.78 \times \log_e(\text{Bilirubin}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 6.43$$

Der MELD-Score Wertebereich reicht von 6 bis 40 Punkte. Je höher der Wert, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit in den nächsten 3 Monaten ohne Transplantation zu versterben.

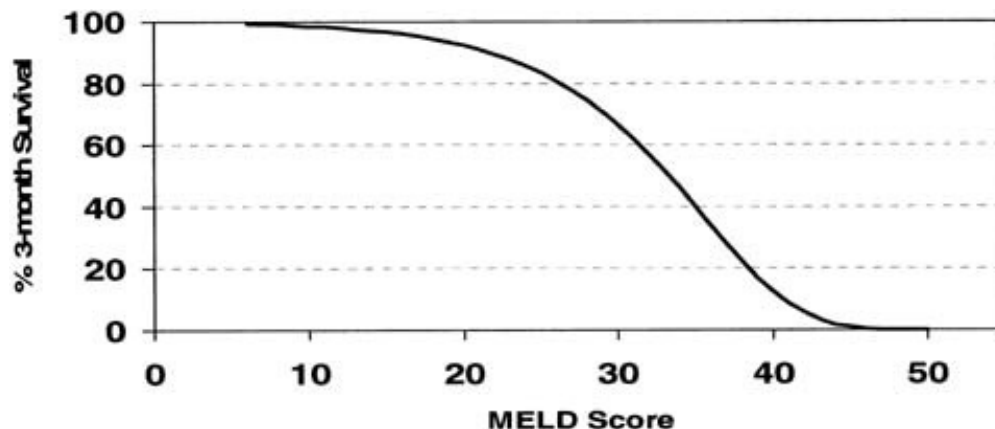


Abbildung 4: MELD-Score zu 3-Monats-Überleben (59)

1.9.1.3 Ablation

Es gibt eine Vielzahl von Ablationstechniken, bei denen grundsätzlich zwischen thermischen und chemischen Ablationsverfahren unterschieden werden kann. Zu den relevantesten thermischen Verfahren zählen: Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation (MWA), Laserablation (LA) sowie Kryoablation. Als wichtigstes chemisches Verfahren ist die perkutane Ethanolinjektion (PEI/PAI) zu nennen. Der Großteil dieser Ablationsverfahren kann perkutan durchgeführt werden, in manchen Fällen ist jedoch ein laparoskopischer Zugang von Vorteil (23).

Die RFA ist der MWA bei der Therapie von kleineren HCCs aufgrund von geringerer Invasivität, niedrigerer Lokalrezidivrate, höherer Überlebensrate sowie stärkerer Nekrosebildung überlegen (60).

Auch bei größeren HCCs kann durch die Therapie mittels RFA alleine oder durch die Kombination von zwei Behandlungsmethoden ein gutes Resultat erreicht werden (23).

Daher wird die RFA als Standardmethode der perkutanen Ablationsverfahren gesehen (28).

1.9.1.4 Transarterielle Verfahren

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wird hauptsächlich bei fortgeschrittenem bzw. nicht resezierbarem HCC eingesetzt (9,23,28).

Dabei wird durch die intraarterielle Gabe einer zytotoxisch wirksamen Substanz in Kombination mit der Embolisation des tumorversorgenden Blutgefäßes ein starker zytotoxischer und ischämischer Effekt auf den Tumor ausgewirkt. Dadurch kommt es zu Teilnekrosen mit gleichzeitiger Wachstumshemmung des HCCs (23,28).

Bei der Auswahl der Patientinnen und Patienten sollte auf die Tumorbeschwerden, die zugrundeliegende Lebererkrankung und den körperlichen Leistungszustand geachtet werden. Bei Patientinnen und Patienten mit abnehmendem körperlichen Leistungszustand (ECOG ≥ 2) oder schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh C oder Child-Pugh B bei dekompensierter Zirrhose) ist ein Benefit durch die TACE unwahrscheinlich. Eine inadäquate Leberfunktion erhöht zudem das Risiko auf Leberdekompensation nach TACE (61).

Bei eventuellen Kontraindikationen für ein Chemotherapeutikum kann eine transarterielle Embolisation (TAE) erfolgen (28).

1.9.2 Systemische Verfahren

Das hepatozelluläre Karzinom zählt zu den chemotherapie-resistentesten Tumoren und bis 2007 gab es noch keine empfohlene systemische Therapie für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem HCC. Zurzeit basiert die systemische Therapie auf Basis von oralen Multi-Kinase-Hemmern (Hemmen die Proliferation von Tumorzellen und induzieren die Apoptose). Bei einem fortgeschrittenen HCC konnte bisher bei drei Medikamenten ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden: Sorafenib und Lenvatinib in der First-Line-Therapie und Regorafenib in der Second-Line-Therapie (23,37).

Sorafenib ist das Standard First-Line Medikament bei der systemischen Therapie des HCCs. Es ist bei Patientinnen und Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) und fortgeschrittenem Tumorstadium (BCLC-C), sowie bei Tumoren in früheren Stadien, welche progredient sind oder sich nicht für lokale Therapien eignen, indiziert. Die Therapie mit Sorafenib sollte zumindest bis zu einer radiologischen Progression aufrecht erhalten werden, darüber hinaus wird eine Second-Line-Therapie mit Regorafenib empfohlen (23).

In einer Studie wurde gezeigt, dass das Überleben mit Sorafenib im Vergleich zu Placebo von 7,9 auf 10,7 Monate verlängert wird. Dies repräsentiert eine Reduktion des relativen Todesrisikos um 31% (62).

1.9.3 Supportivtherapie

Patientinnen und Patienten mit HCC im Endstadium haben eine mittlere Überlebenserwartung von weniger als 3 bis 4 Monaten. Aus diesem Grund ist hier keine tumorgerichtete Therapie, sondern eine symptomatische Therapie indiziert. Diese palliative Therapie sollte ein Schmerzmanagement, eine Ernährungstherapie sowie eine psychologische Unterstützung beinhalten (63).

Schmerzen bei einem HCC können entweder durch die Erkrankung oder die Therapie entstehen. Unabhängig davon sind sie sehr häufig und tragen maßgebend zur Morbidität bei. Bei Schmerzen von milder Intensität wird eine Therapie mittels Acetaminophen (Paracetamol) bei einer maximalen Dosis von 3g/Tag empfohlen. Eine Therapie mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (NSAR, NSAP oder NSAID) sollte aufgrund erhöhter Risiken vermieden werden. Bei moderaten bis starken Schmerzen, welche normalerweise nicht ausreichend mit Acetaminophen behandelt werden können, stellen Opiate die Therapie der Wahl (23,63).

1.10 Prognose

Die Prognose bei HCC hängt von mehreren Faktoren wie Tumorstadium, Leberfunktion und körperlichem Leistungszustand ab. Aber auch andere Faktoren wie das Serum Alpha-Fetoprotein (AFP) lassen prognostische Rückschlüsse zu. Ein erhöhter AFP-Wert bei Diagnosestellung steht in Verbindung mit einer schlechten Prognose. Auch nach der Therapie können erhöhte Serum-Werte hinweisend auf ein Tumorrezidiv sein (23,34,51).

BCLC Stadium	Jahres-Überlebensrate (JÜR)
0	5-JÜR von 80-90% (nach Therapie mittels Resektion)
A	5-JÜR von 50-70% (nach Resektion, LTx oder Ablation)
B	5-JÜR von 34% (nach TACE) (64) 1-JÜR von 49% bei unbehandelten HCC (65)
C	Mittleres Überleben von 10,7 Monaten (mit Sorafenib) (62) 1-JÜR von 25% bei unbehandelten HCC (65)
D	1-JÜR von 11% bei unbehandelten HCC (65)

Tabelle 9: Überlebensrate in Abhängigkeit von BCLC Stadium(23)

1.11 Fragestellung

Ein Großteil der Selektionskriterien für eine Lebertransplantation beinhaltet die Größe und Anzahl der HCC-verdächtigen Tumore in einem radiologischen Verfahren. Die histologische Aufarbeitung der explantierten Leber zeigt nach der Transplantation die tatsächliche Anzahl und Größe. Inhalt dieser Diplomarbeit ist es, die Korrelation zwischen radiologischen und histologischen Befunden bei Patientinnen und Patienten mit Lebertransplantation zu evaluieren.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, welche an der Universitätsklinik für Transplantationschirurgie in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Radiologie durchgeführt wurde. Die Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS sowie der Datenbank Auraweb erhoben.

2.2 Studienpopulation

Es wurden die Daten von allen Patientinnen und Patienten, bei denen von 1998 bis März 2019 am LKH-Universitätsklinikum eine LTx erfolgte, erhoben. In die retrospektive Studie sind alle Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, welche über die erforderlichen Daten verfügten, eingeschlossen worden. Dabei wurden ursprünglich die Daten von 361 Patientinnen und Patienten untersucht, von denen bei 78 dieser Patientinnen und Patienten ein HCC festgestellt werden konnte. Insgesamt 53 dieser Patientinnen und Patienten, welche von 20.11.2004 bis 26.03.2019 lebertransplantiert wurden, besaßen die benötigten Daten und konnten somit in die Datenanalyse eingeschlossen werden. Patientinnen und Patienten welche zwischen 1998 und 2004 transplantiert wurden, wiesen nicht die erforderlichen Daten auf und wurden ausgeschlossen.

2.3 Datenerhebung

Die aus dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS und der Datenbank Auraweb entnommenen Daten wurden in einer Microsoft Excel List zusammengefasst.

Als Eingangsparameter wurden Transplantationsdatum, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei LTx, Indikation zur LTx, AFP vor LTx, Anzahl und größter Durchmesser der HCC spezifischen Herde im CT, Anzahl und größter Durchmesser des HCCs in der Histologie, Gefäßeinbruch und Differenzierung in der Histologie, TACE ja/nein, RFA ja/nein, 3-Jahres Rezidiv, 3-Jahres Überleben, Todesursache durch Tumor bedingt erhoben.

2.4 Literaturrecherche

Anfangs erfolgte eine Einarbeitung in die Thematik mittels Lehrbücher und den aktuellen Leitlinien. Später wurde eine spezifische Literaturrecherche über PubMed durchgeführt.

2.5 Statistische Auswertung

Die in eine Microsoft Excel Liste zusammengeführten Daten wurden optimiert und anschließend in IBM SPSS Statistics 25 importiert. Mit diesem erfolgte die deskriptive statistische Auswertung.

Die Testung auf Normalverteilung (NV) erfolgte mithilfe einer graphischen Auswertung und die deskriptive Auswertung erfolgte bei nicht normalverteilten Daten durch Median und Spannweite (Range).

3 Ergebnisse – Resultate

Von den ursprünglich insgesamt 78 Personen mit HCC wurden für die Auswertung nur jene Personen herangezogen, bei welchen alpha-Fetoprotein vor LTx, größter Tumordurchmesser und Anzahl der Herde bekannt waren. Insgesamt konnten 53 Patientinnen und Patienten in die Datenanalyse eingeschlossen werden.

Mittelwert und Standardabweichung werden für die Variablen Alter bei LTx, AFP vor LTx, größter Herd in der Bildgebung, größter Herd in der Histologie nicht verwendet, da diese in der graphischen Auswertung nicht einer Normalverteilung (NV) entsprechen.

3.1 Geschlechterverteilung

Die Anzahl der Männer von insgesamt 53 Personen beträgt 47 (89%), die Anzahl der Frauen beträgt 6 (11%).

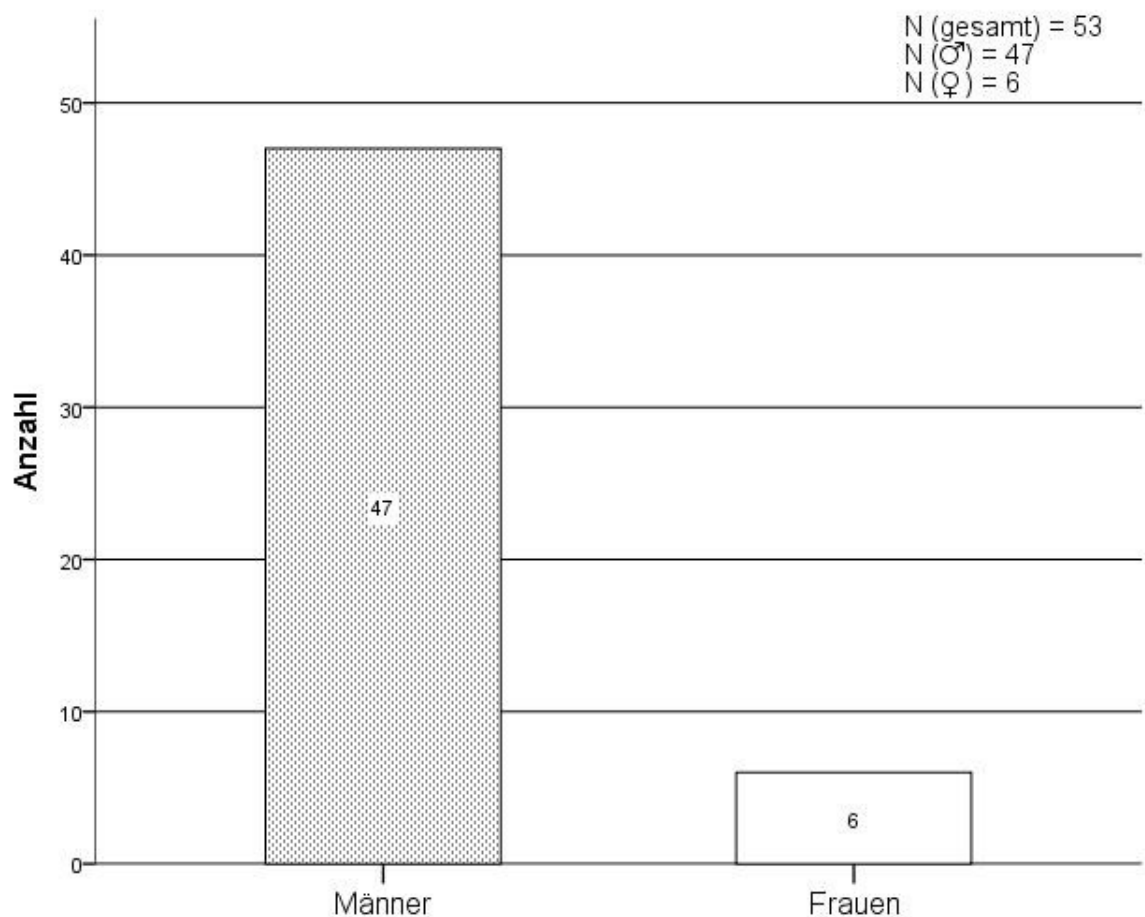


Abbildung 5: Geschlechterverteilung

3.2 Alter bei LTx

Das mediane Alter bei LTx beträgt 61,9 Jahre, die Spannweite („Range“) 30,2 Jahre. Das untere Quartil liegt bei 59 Jahren und das obere Quartil bei 65,6 Jahren.

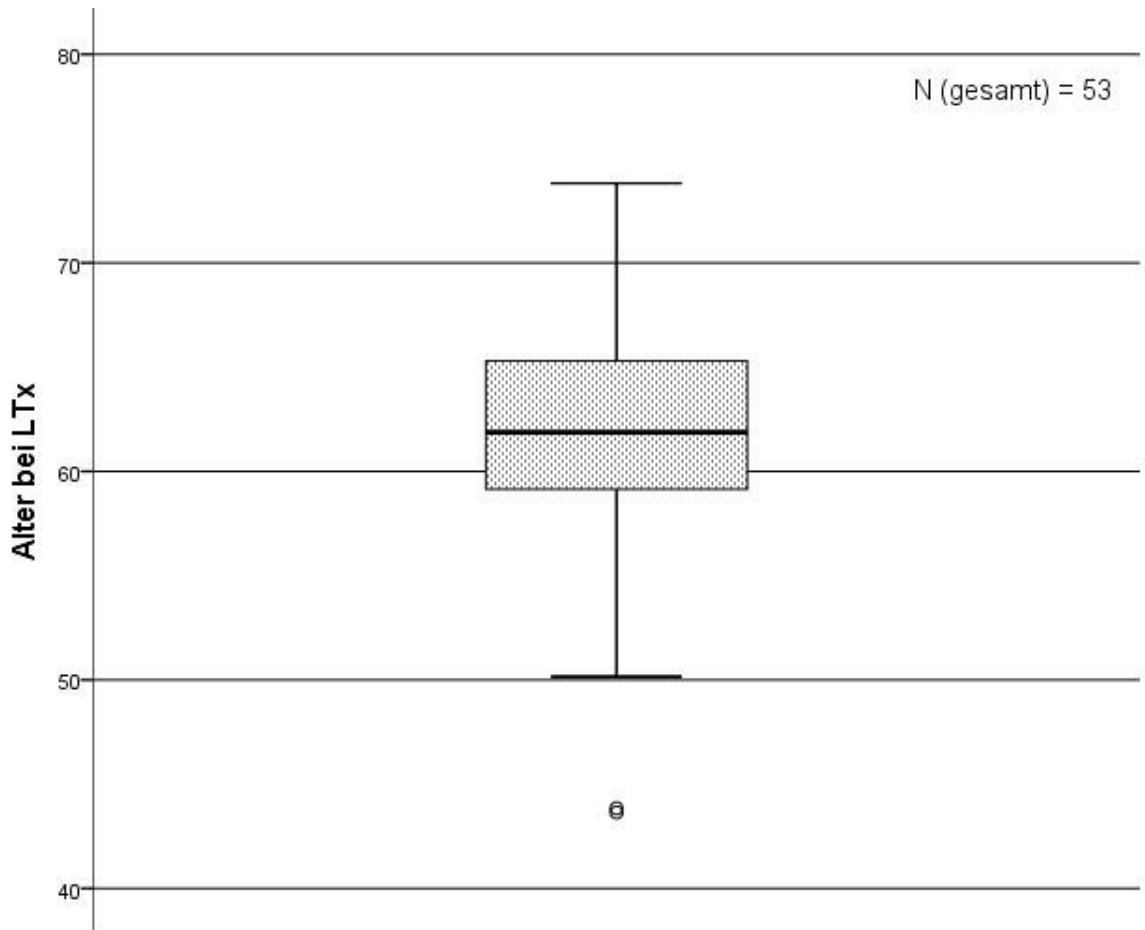


Abbildung 6: Altersverteilung bei LTx

3.3 Chronologische Verteilung LTx

Zeitliche Auflistung der einbezogenen Lebertransplantationen mit der Grunderkrankung eines hepatozellulären Karzinoms am LKH Graz im Zeitraum von November 2004 bis März 2019.

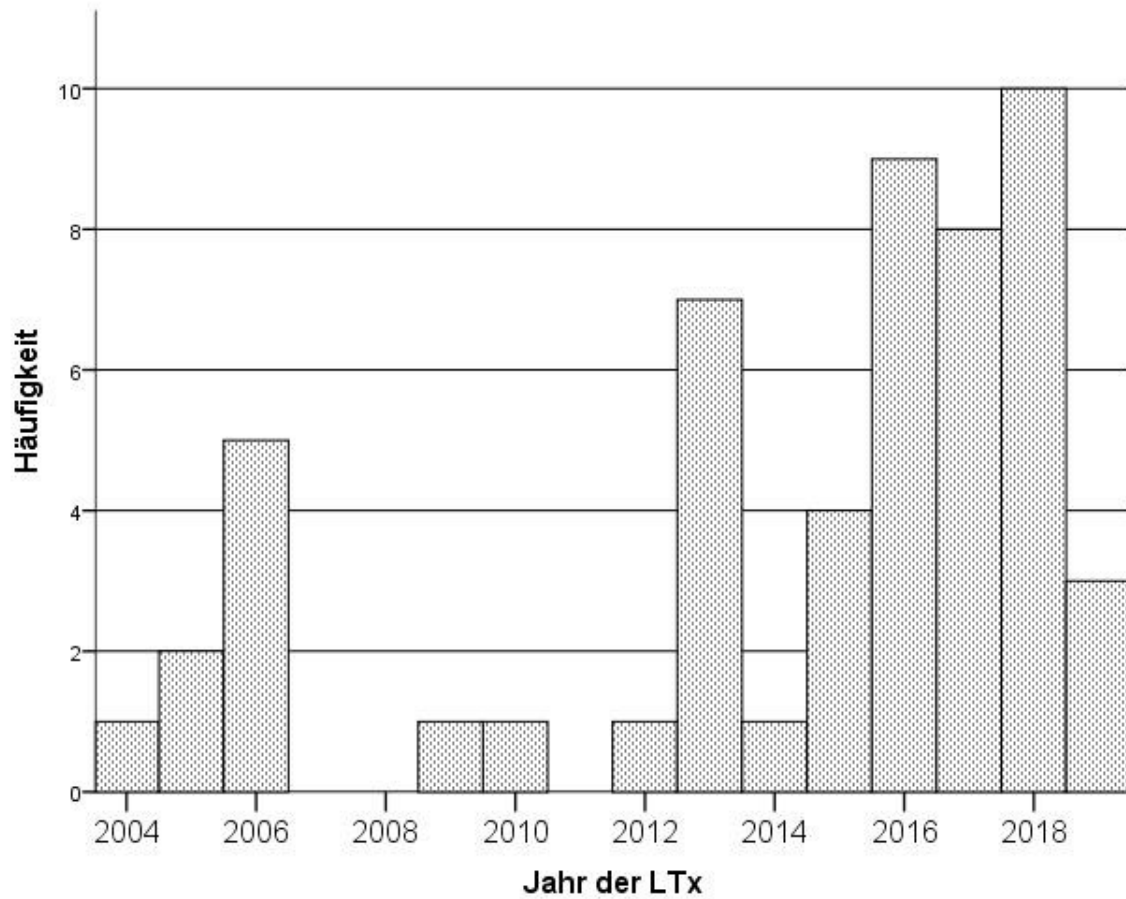


Abbildung 7: Chronologische Verteilung der LTx

3.4 Alpha-Fetoprotein (AFP) vor LTx

Von den insgesamt 53 einbezogenen Patientinnen und Patienten lagen zwei Personen im Bereich von 1.000-100.000, zwei weitere im Bereich von 100-1.000, alle übrigen im Bereich von 0-100. Das mediane alpha-Fetoprotein beträgt 6,4 ng/ml.

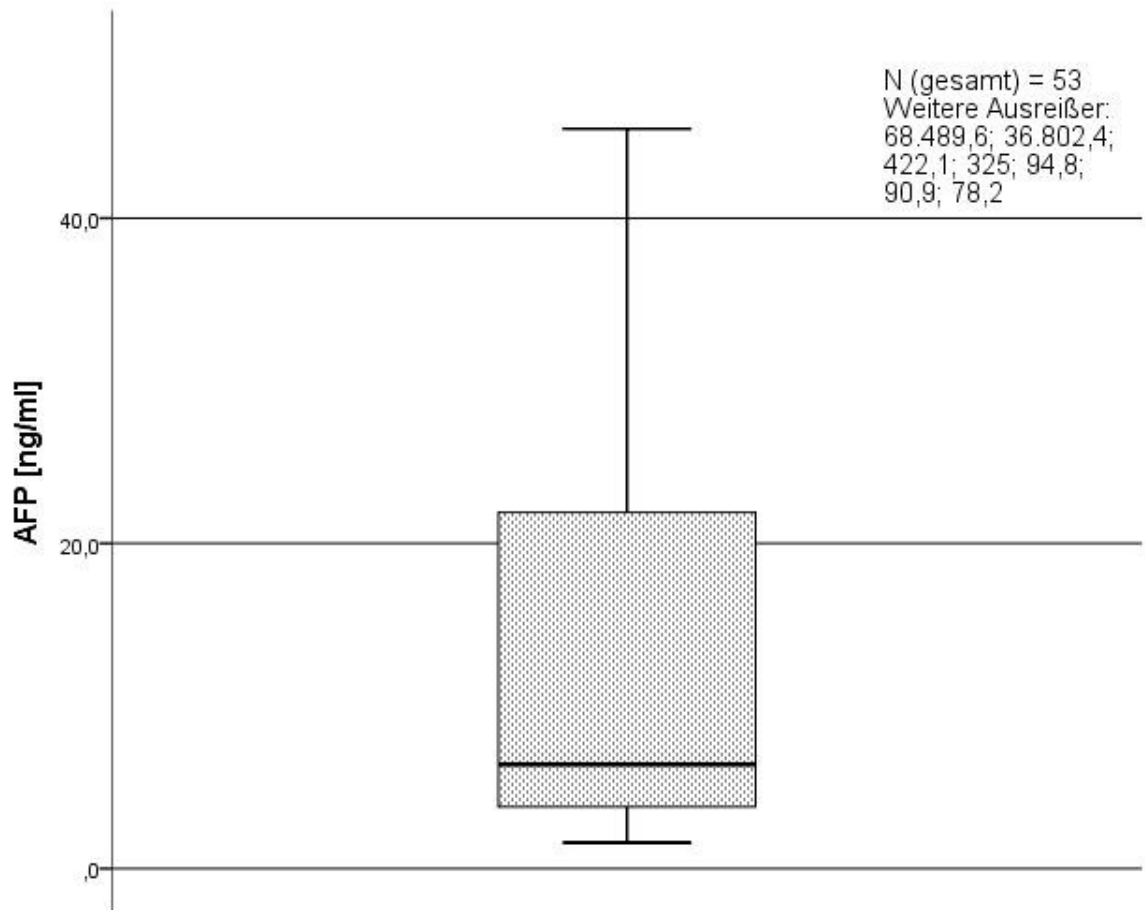


Abbildung 8: α -Fetoprotein vor LTx

3.5 Anzahl der Herde im Vergleich Bildgebung vs. Histologie

Bei der graphischen Gegenüberstellung von der Bildgebung zur Histologie wurden aufgrund von fehlenden histologischen Daten weitere 7 Patientinnen und Patienten ausgeschlossen. Bei einer (2%) Person konnte in der Bildgebung kein HCC gefunden werden, in der Histologie hingegen schon. Ein Leberherd wurde in der Bildgebung bei 27 (59%) und in der Histologie bei 15 (33%) der insgesamt 46 einbezogenen Patientinnen und Patienten gefunden. Zwei Leberherde konnten in der Bildgebung bei 8 (17%) und in der Histologie bei 9 (20%) Patientinnen und Patienten festgestellt werden. Drei Leberherde wurden in der Bildgebung bei 5 (11%) und in der Histologie bei 6 (13%) Patientinnen und Patienten diagnostiziert. Vier oder mehr Leberherde konnten in der Bildgebung bei 5 (11%) und in der Histologie bei 16 (35%) Patientinnen und Patienten erfasst werden.

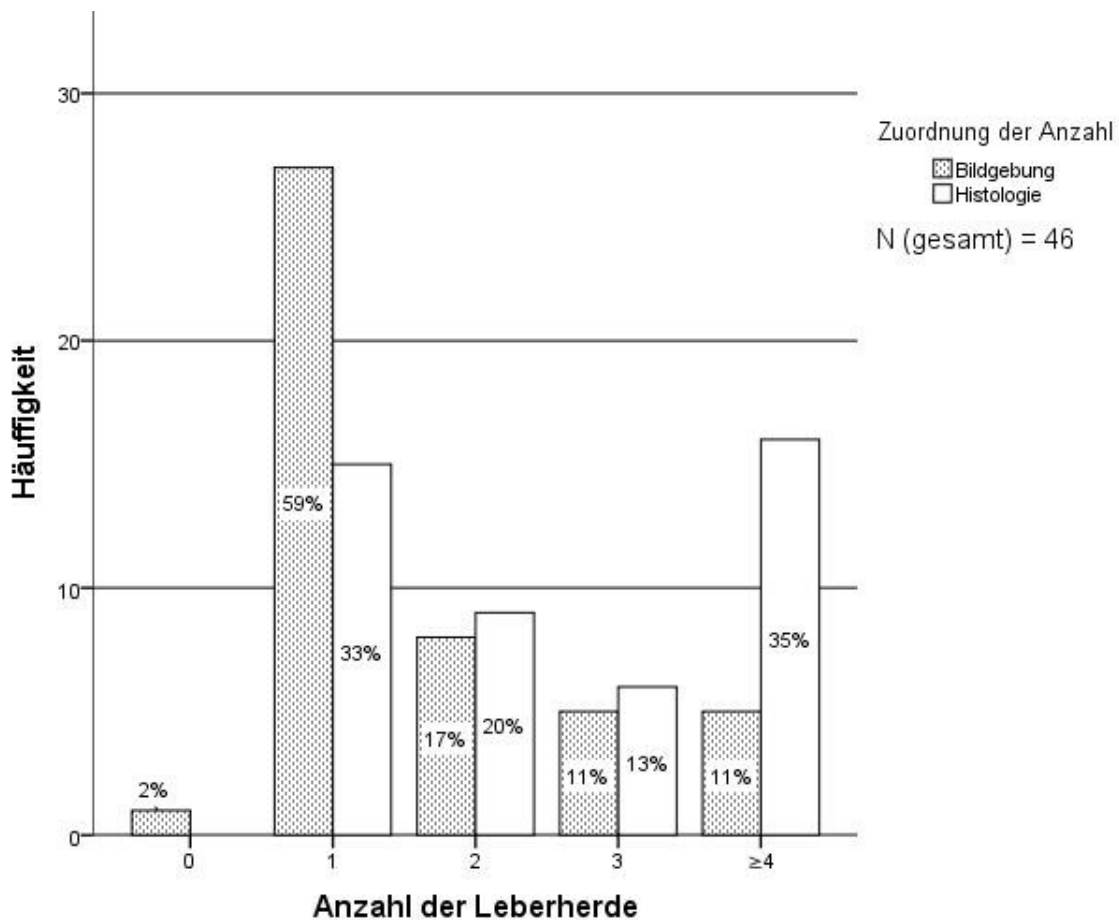


Abbildung 9: Anzahl der Leberherde im Vergleich (Bildgebung vs. Histologie)

3.6 Größter Herd im Vergleich Bildgebung vs. Histologie

Die mediane Größe des größten Tumordurchmessers in der Bildgebung beträgt 2,45 cm, die Spannweite 7,4 cm. Das untere Quartil liegt bei 1,6 cm und das obere Quartil bei 3,52 cm. In der Histologie beträgt die mediane Größe des größten Tumordurchmessers 3,0 cm, die Spannweite 10,8 cm. Das untere Quartil liegt bei 1,92 cm und das obere Quartil bei 4,0 cm.

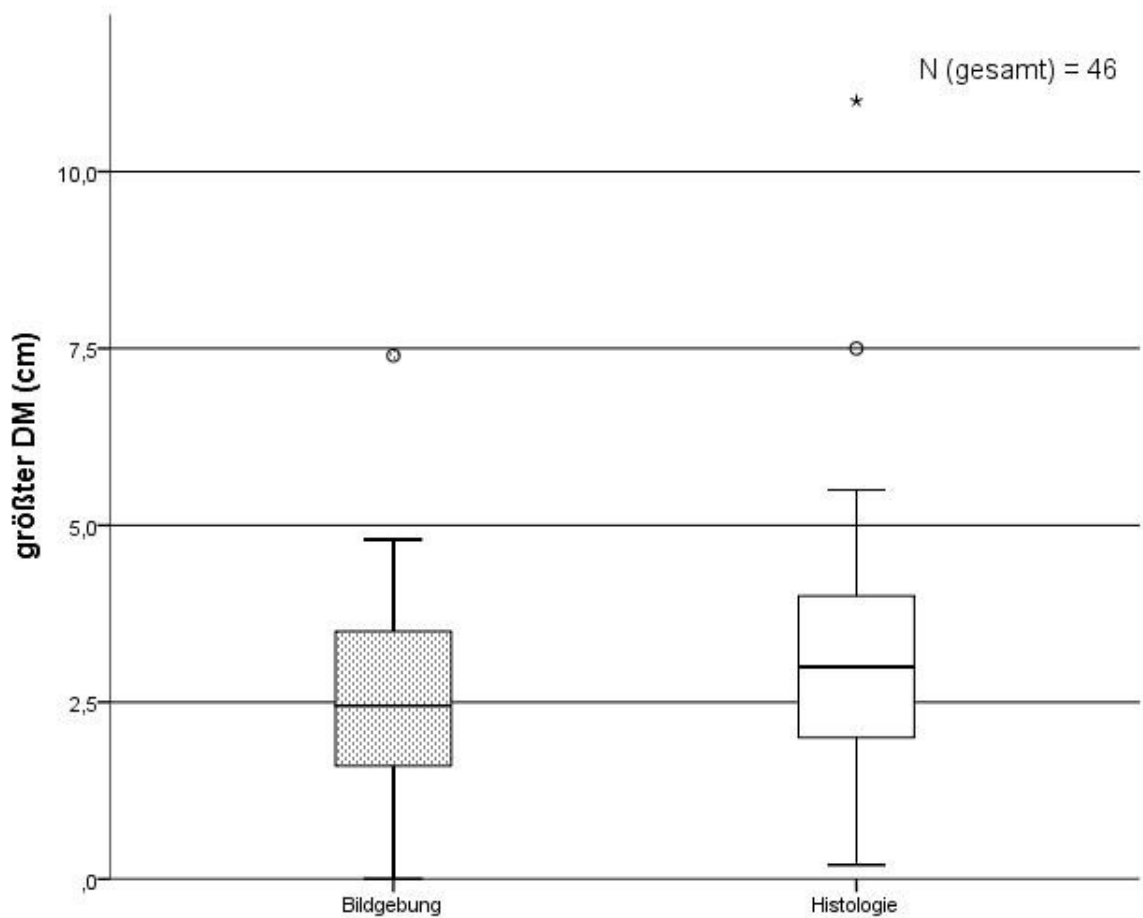


Abbildung 10: Größter Herddurchmesser im Vergleich (Bildgebung vs. Histologie)

3.7 Differenz des größten Herddurchmessers (Bildgebung - Histologie)

Die mediane Größe der Differenz des größten Tumordurchmessers von der Bildgebung zur Histologie beträgt -0,25 cm, die Spannweite 12,3 cm. Das untere Quartil liegt bei -1,0 cm und das obere Quartil bei 0,3 cm

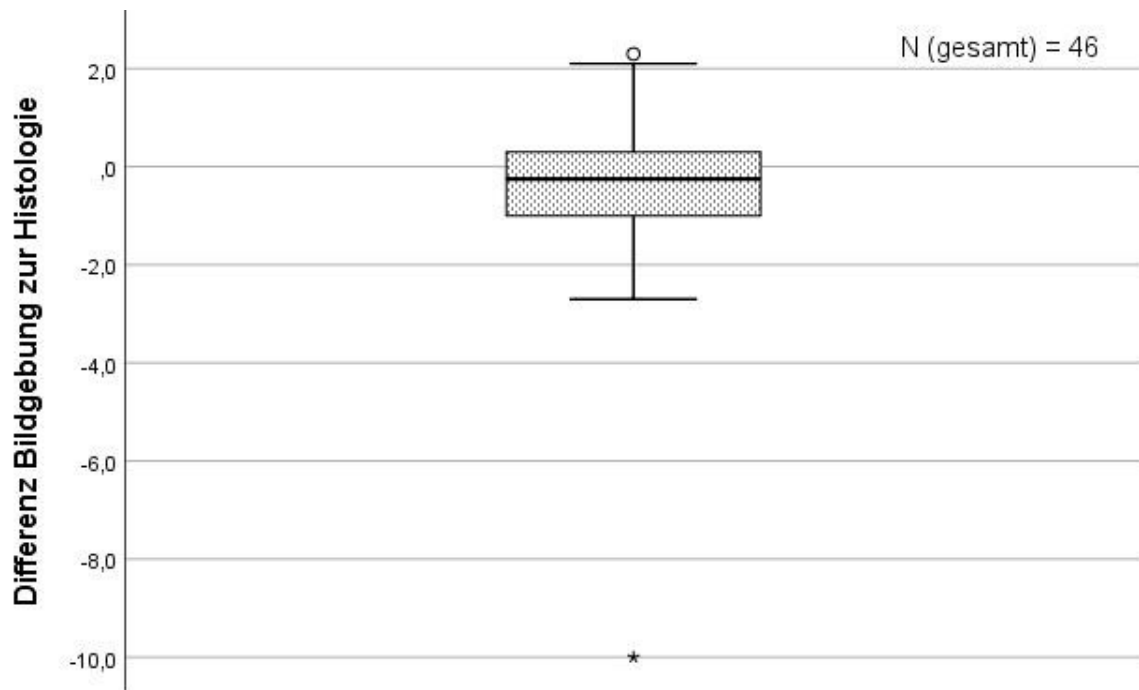


Abbildung 11: Differenz des größtem Herddurchmessers

3.8 Erreichen der Milankriterien im Vergleich

Auf Basis der Bildgebung erfüllten 35 (76,1%) der insgesamt 46 Patientinnen und Patienten die Milankriterien, 11 (23,9%) lagen außerhalb der Kriterien. Im Vergleich dazu befanden sich nach dem histologischen Befund nur 18 (39,1%) Patientinnen und Patienten innerhalb der Milankriterien und 28 (60,9%) außerhalb.

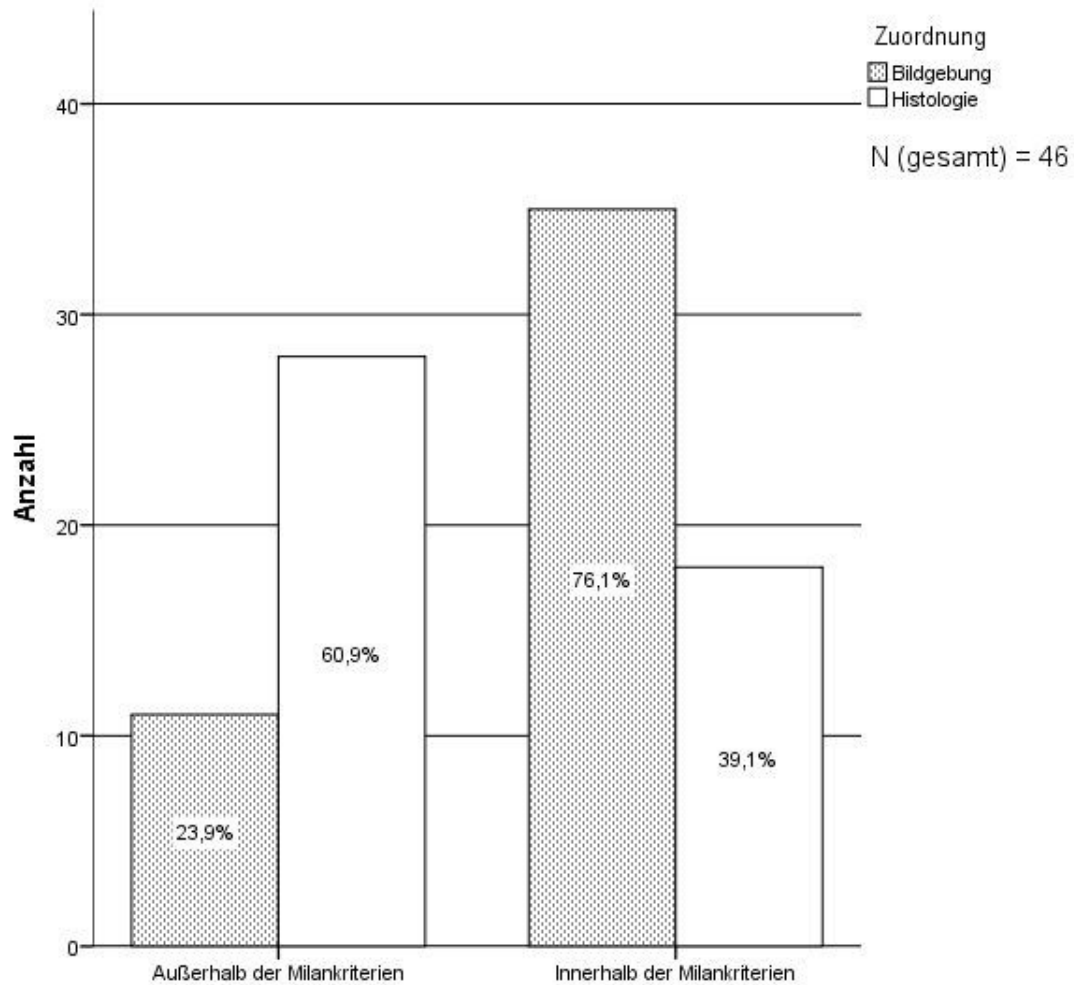


Abbildung 12: Erreichen der Milankriterien im Vergleich (Bildgebung vs. Histologie)

3.9 Histologischer Differenzierungsgrad

Bei der histologischen Differenzierung wurde bei Patientinnen und Patienten mit HCC zwischen hochgradiger Differenzierung 2 (4,3%), hoch- bis mittelgradiger Differenzierung 3 (6,5%), mittelgradiger Differenzierung 29 (63%), mittel- bis niedriggradiger Differenzierung 2 (4,3%) und niedriggradiger Differenzierung 7 (15,2%) unterschieden.

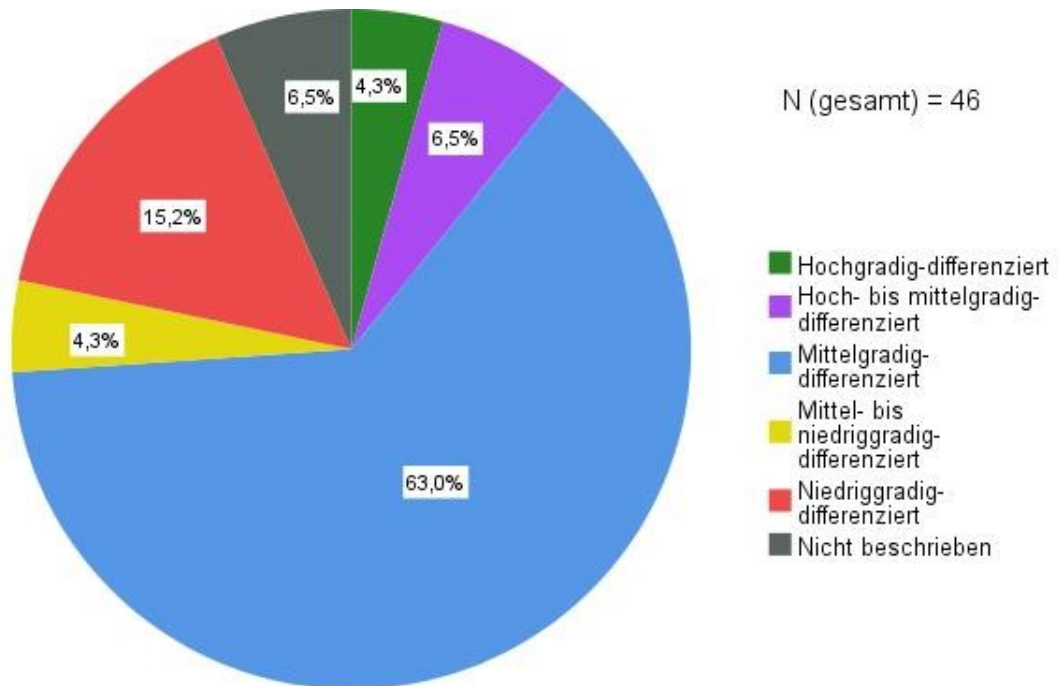


Abbildung 13: Histologische Differenzierung

4 Diskussion

Das hepatozelluläre Karzinom entsteht zumeist auf Basis einer zugrundeliegenden, gut-definierten Lebererkrankung und ist daher vermeidbar. Die steigende Inzidenz des HCCs in europäischen Ländern weist auf ein generell unzureichendes Bewusstsein für Lebererkrankungen und einer Vernachlässigung von geeigneten Vorsorgeuntersuchungen hin. Um die Vorsorge kosteneffizient zu gestalten, müssen Hilfsmittel entwickelt werden, welche die Patientinnen und Patienten in Gruppen nach ihrem individuellen Risiko (niedriges Risiko, mittleres Risiko oder hohes Risiko) für ein HCC unterteilt und die jeweilige Vorsorgestrategie anpasst. Das HCC zeigt eine phänotypische und molekulare Heterogenität. In den letzten Jahrzehnten konnten vermehrt Informationen über die häufigsten molekularen Alterationen gesammelt werden. Es war jedoch noch nicht möglich, dies zur prognostischen Abschätzung oder zur Therapieauswahl einzusetzen. Teilweise ursächlich dafür ist ein Mangel an obligatorischen Biopsien bei der Diagnosestellung des HCCs bei entsprechenden Patientinnen und Patienten. Histologisches Material stammt zurzeit großteils von Untergruppen, beispielsweise Resektionen, ab. Es wird prognostiziert, dass die DNA-Sequenzierung eine zunehmende Rolle in der klinischen Onkologie spielt. Molekular charakteristische genetische Alterationen der Tumorzellen und die zelluläre Zusammensetzung und Mikroumgebung des Tumors sollen zur Entwicklung von prognostischen Biomarkern, die im klinischen Alltag eingesetzt werden können, beitragen (23).

Die Lebertransplantation stellt für die Therapie des hepatozellulären Karzinoms die bestmögliche Behandlungsoption dar, da diese sowohl den Tumor, als auch die oft zugrundeliegende Leberzirrhose behandelt (28,34,37).

Aufgrund der Knappheit an verfügbaren Organen und den anfangs sehr schlechten Ergebnissen bei HCC-Patientinnen und Patienten kam es zur Einführung der sogenannten Milan Kriterien, welche einen großen Fortschritt in der Selektion von Patientinnen und Patienten mit HCC zur LTx darstellten (48). Nachteil der Milan Kriterien ist, dass ausschließlich Informationen über die Größe und Anzahl der HCC-suspekten Herde einfließen, aber keine Aussagen über das biologische Verhalten. Außerdem wurden die Milan-Kriterien vor ca. 20 Jahren definiert. Die technischen Möglichkeiten der bildgebenden Verfahren haben sich in dieser Zeit weiterentwickelt und so können heute mehr HCC-Herde diagnostiziert werden als damals. Die Milan Kriterien wurden bislang nicht weiter verändert, aber immer mehr Zentren erkennen, dass die Kriterien zu streng

sind und versuchen, diese zu erweitern. In den letzten Jahren konnten in anderen Studien gute Überlebensraten bei Patientinnen und Patienten mit erweiterten Milankriterien nachgewiesen werden. Daher stellt sich die Frage, ob die bisherigen Milan Kriterien zu restriktiv sind und noch weiter verbessert werden könnten (49).

Zusätzlich fällt im klinischen Setting auf, dass es immer wieder Diskrepanzen zwischen den radiologischen und histologischen Befunden gibt. Das Ausmaß dieser Unterschiede wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit analysiert.

In unserer retrospektiven Studie wurden 53 Patientinnen und Patienten, die am LKH Graz zwischen 20.11.2004 bis 26.03.2019 mit der Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms lebertransplantiert wurden, einbezogen. Ziel war es, die Korrelation zwischen radiologischen und histologischen Befunden bei Patientinnen und Patienten mit Lebertransplantation zu evaluieren.

Im Vergleich von der Bildgebung zur Histologie ist auffällig, dass in der Bildgebung weitaus weniger Herde festgestellt werden, als in der Histologie vorliegen. Der Median des größten Tumordurchmessers ist in der Bildgebung um 0,55 cm kleiner als in der Histologie. Auch lagen deutlich mehr der untersuchten Patientinnen und Patienten innerhalb der Milankriterien auf Basis der Bildgebung, als auf Basis der Histologie. Trotz der Diskrepanz zwischen radiologischen Befunden vor LTx und dem tatsächlichen Befund der explantierten Leber, sind die Ergebnisse hinsichtlich 5-Jahres-Patientenüberleben nicht schlechter als 70% und somit in dem angestrebten Bereich um eine Transplantation zu rechtfertigen.

In Zusammenschau aller Fakten entsteht der Eindruck, dass die Selektionskriterien für eine LTx aktualisiert werden sollten, um geeignete Patienten noch besser herausfiltern zu können. Die Diagnostik mit CT oder MRT ist derzeit Goldstandard, hat aber keine exakte Korrelation mit den histologischen Befunden. Das Miteinbeziehen von Markern, durch welche eine Aussage hinsichtlich des biologischen Verhaltens des HCCs möglich ist, könnte zusätzliche Informationen einbringen und zu einer besseren Risikoabschätzung beitragen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Momin BR, Pinheiro PS, Carreira H, Li C, Weir HK. Liver cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017 Dec 15;123 Suppl 24:5059-5078.
- (2) Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015 Jul;1(4):505-527.
- (3) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- (4) Vitale A, Peck-Radosavljevic M, Giannini EG, Vibert E, Sieghart W, Van Poucke S, et al. Personalized treatment of patients with very early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017 Feb;66(2):412-423.
- (5) El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011 Sep 22;365(12):1118-1127.
- (6) Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011 Mar;53(3):1020-1022.
- (7) Herold G. "INNERE MEDIZIN 2016" Köln: Germany: Herold; 2016. p. 553-567.
- (8) Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009 Jan;50(1):80-88.
- (9) Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014 Feb 14;111(7):101-106.
- (10) Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002 Dec;36(6):1349-1354.
- (11) Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline. *Z Gastroenterol* 2011 Jul;49(7):871-930.
- (12) Poon D, Anderson BO, Chen LT, Tanaka K, Lau WY, Van Cutsem E, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009 Nov;10(11):1111-1118.
- (13) Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Risk and outcome of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis in Southern Sweden: a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2019 Aug 7:1-6.

- (14) Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002 Nov;36(5):1206-1213.
- (15) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010 Jun;51(6):1972-1978.
- (16) O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010 Jan;51(1):307-328.
- (17) Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010 Aug;53(2):348-356.
- (18) Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010 Sep;52(3):833-844.
- (19) Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010 Jul;52(1):79-104.
- (20) Zou TT, Zhang C, Zhou YF, Han YJ, Xiong JJ, Wu XX, et al. Lifestyle interventions for patients with nonalcoholic fatty liver disease: a network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018 Jul;30(7):747-755.
- (21) Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971 Nov 13;4(5784):408-411.
- (22) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003 Dec 6;362(9399):1907-1917.
- (23) European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018 Jul;69(1):182-236.
- (24) Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003 Dec;39(6):1076-1084.
- (25) Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007 Aug;33(5):437-447.
- (26) Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011 Apr;54(4):723-728.

- (27) Kim JE, Kim SH, Lee SJ, Rhim H. Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoxetic acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011 Jun;196(6):W758-65.
- (28) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik und therapie des hepatozellulären karzinoms, langversion 1.0, AWMF registrierungsnummer: 032-053OL. 2013; Available at: <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. Accessed 01.10, 2018.
- (29) Herszenyi L, Farinati F, Cecchetto A, Marafin C, de Maria N, Cardin R, et al. Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology. *Ital J Gastroenterol* 1995 Dec;27(9):473-478.
- (30) Caturelli E, Bisceglia M, Fusilli S, Squillante MM, Castelvetero M, Siena DA. Cytological vs microhistological diagnosis of hepatocellular carcinoma: comparative accuracies in the same fine-needle biopsy specimen. *Dig Dis Sci* 1996 Dec;41(12):2326-2331.
- (31) Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, et al. Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 2013 Nov;51(11):1269-1326.
- (32) Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005 Sep;43(3):434-441.
- (33) Chan SL, Mo F, Johnson PJ, Siu DY, Chan MH, Lau WY, et al. Performance of serum alpha-fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *HPB (Oxford)* 2014 Apr;16(4):366-372.
- (34) Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012 Oct;143(4):986-94.e3; quiz e14-5.
- (35) American college of Radiology. CT/MRI LI-RADS® v2018. 2018; Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-2018-Core.pdf?la=en>. Accessed September/12, 2019.
- (36) Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998 Jun;27(6):1572-1577.
- (37) Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018 Mar 31;391(10127):1301-1314.
- (38) Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer

- (39) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982 Dec;5(6):649-655.
- (40) Christian Wittekind editor. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Aufl. ed.: Wiley VCH; 2017.
- (41) Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015 Feb 20;33(6):550-558.
- (42) Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi 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 Treat Rev* 2011 May;37(3):212-220.
- (43) Ma KW, Cheung TT. Surgical resection of localized hepatocellular carcinoma: patient selection and special consideration. *J Hepatocell Carcinoma* 2016 Dec 28;4:1-9.
- (44) Lang H, Sotiropoulos GC, Domland M, Fruhauf NR, Paul A, Husing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005 Feb;92(2):198-202.
- (45) European Liver Transplant Registry - ELTR. Primary Disease Leading to LT in Europe. Available at: <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html>. Accessed 09/26, 2019.
- (46) Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2017 Jan;17 Suppl 1:174-251.
- (47) Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. *Lancet* 1999 Nov 6;354(9190):1636-1639.
- (48) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 Mar 14;334(11):693-699.
- (49) Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009 Jan;10(1):35-43.
- (50) Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: what should the limits be? *J Hepatol* 2011 Nov;55(5):1137-1147.
- (51) Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2018 Jan;154(1):128-139.

- (52) Unek T, Karademir S, Arslan NC, Egeli T, Atasoy G, Sagol O, et al. Comparison of Milan and UCSF criteria for liver transplantation to treat hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011 Oct 7;17(37):4206-4212.
- (53) Kaido T, Ogawa K, Mori A, Fujimoto Y, Ito T, Tomiyama K, et al. Usefulness of the Kyoto criteria as expanded selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2013 Nov;154(5):1053-1060.
- (54) Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology* 2015 Jul;62(1):158-165.
- (55) Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol* 2011;2011:121862.
- (56) Transplantationschirurgie. Information für Zuweiser. 2019; Available at: http://chirurgie.uniklinikumgraz.at/transplantationschirurgie/Patientenbetreuung/transplant_amb/lebertransplantation/zuweiserinfos/Seiten/default.aspx. Accessed 09/19, 2019.
- (57) Vitale A, Volk ML, De Feo TM, Burra P, Frigo AC, Ramirez Morales R, et al. A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *J Hepatol* 2014 Feb;60(2):290-297.
- (58) Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007 Mar;45(3):797-805.
- (59) Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003 Jan;124(1):91-96.
- (60) Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, et al. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 Feb;24(2):223-227.
- (61) de Baere T, Arai Y, Lencioni R, Geschwind JF, Rilling W, Salem R, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016 Mar;39(3):334-343.
- (62) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 Jul 24;359(4):378-390.
- (63) Kumar M, Panda D. Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014 Aug;4(Suppl 3):S130-9.
- (64) Takayasu K, Arai S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012 Apr;56(4):886-892.

(65) Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010 Apr;51(4):1274-1283.