

Eingereicht von  
**Viktoria Reiter**

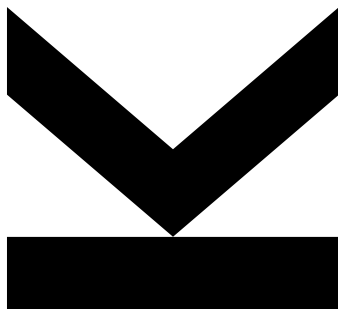
Angefertigt am  
**Ordensklinikum Linz**  
**Barmherzige Schwestern**  
**Gastroenterologie &**  
**Hepatology,**  
**Endokrinologie und**  
**Stoffwechsel,**  
**Ernährungsmedizin**

Beurteiler / Beurteilerin  
**Prim. Univ.-Prof. Dr.**  
**Rainer Schöfl**

Mitbetreuung  
**OÄ Dr. Stephanie**  
**Hametner-Schreil**

September 2020

# **RETROSPEKTIVE DATENANALYSE TRANSPLANTierter HCC-PATIENT/INNEN IN BEZUG AUF BCLC- KRITERIEN**



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Masterarbeit ist mit dem elektronisch übermittelten Textdokument identisch.

Linz, September 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ren K'.

## DANKSAGUNG

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Abschlussarbeit unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank an OÄ Dr.<sup>in</sup> Stephanie Hametner-Schreil, die mir von der Themenfindung bis zur Fertigstellung tatkräftig zur Seite gestanden ist. Ebenfalls richte ich einen herzlichen Dank an Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl, der den Anstoß zur Auswahl dieses Themas geliefert und die Durchführung der Datenauswertung an seiner Abteilung ermöglicht hat.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau MMag.<sup>a</sup> Sigrid Metz-Gercek für die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Überlebensfunktion.

Abschließend möchte ich noch meiner Familie danken, ohne die mein Studium nicht möglich gewesen wäre und mich durch alle Höhen und Tiefen in diesem Lebensabschnitt begleitet hat.

## 1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis .....	4
2.	Abstract .....	5
3.	Einleitung.....	9
3.1.	Epidemiologie des HCCs.....	9
3.2.	Ätiologie .....	10
3.3.	Klinik .....	14
3.4.	Diagnostik HCC.....	14
3.4.1.	Früherkennung .....	14
3.4.2.	Bildgebung .....	16
3.4.3.	Alpha Fetoprotein (AFP) .....	20
3.4.4.	Biopsie .....	22
3.5.	Staging und Prognose, Erklärung der Begriffe und Konzepte .....	23
3.5.1.	Staging .....	23
3.5.2.	Prognose.....	27
3.6.	Therapie des HCCs – Aktuelle Theorien, Studien, Erkenntnisse .....	28
3.6.1.	Kurative Therapieansätze (lokal-ablative Verfahren, OLTx, Resektion).....	29
3.6.2.	Palliative Therapieansätze (TACE, Systemtherapien, Best Supportive Care) ...	34
3.6.3.	Bridging-Verfahren .....	36
4.	Material, Methoden .....	38
4.1.	Begründung der Themenwahl, Fragestellung, Ziel der Arbeit .....	38
4.2.	Studiendesign.....	39
4.2.1.	PatientInnen-Kollektiv .....	39
4.2.2.	Studienrelevante erhobene Daten .....	41
4.3.	Statistische Methoden .....	49
5.	Ergebnisse.....	50
5.1.	PatientInnen-bezogene Parameter .....	50
5.2.	Zirrhose betreffende Parameter.....	51
5.3.	Laborparameter .....	52
5.4.	Erhobene Daten bei Erstdiagnose, in Bezug auf Therapie, Histologie, Überleben und Nachsorge .....	54
6.	Beantwortung der Fragestellung und Diskussion .....	70
7.	Schlussfolgerung (Zusammenfassung) .....	79
8.	Abbildungsverzeichnis, Tabellenverzeichnis, Abkürzungsverzeichnis.....	82
9.	Literaturverzeichnis.....	85

## 2. Abstract

### Einleitung

Die Lebertransplantation stellt eine kurative Therapieoption dar zur Beseitigung einerseits des Hepatozellulären Karzinoms (HCC), andererseits aber auch der meist zu Grunde liegenden Leberzirrhose. Für die Orthotope Lebertransplantation (OLT) als HCC-Therapie, wobei man sich auf die Mailand-Kriterien als international gültigen Maßstab bezieht, wird das 5-Jahres-Überleben auf etwa 75% geschätzt. Das Lokalrezidiv-Risiko für diese PatientInnen liegt bei ca. 15%.

Das Barcelona-Schema bildet für HCC-PatientInnen ein wichtiges Instrument für stadiengerechte Therapieentscheidungen sowie zur Prognoseabschätzung und berücksichtigt neben dem Tumorausmaß auch PatientInnen-bezogene Parameter und die Leberfunktion.

Zentrales Ziel dieser Arbeit ist, zu überprüfen, ob die in unsere Datenanalyse eingeschlossenen PatientInnen entsprechend der Transplant-Kriterien (Mailand-Kriterien) transplantiert wurden bzw. die Entscheidung zur OLT anhand der Barcelona Clinic Liver Cancer- (BCLC)- Klassifikation nachvollziehbar ist. Somit erwarten wir uns davon ein aussagekräftiges Feedback in Bezug auf Transplantentscheidungen im individuellen Fall und daher einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätssicherung. Mögliche Diskrepanzen (Staging vor OLT und Explantleber-Befunde) bzw. ein Abweichen von Transplantkriterien sollen dargestellt und diskutiert werden.

### Methodik

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Datenauswertung. Durch die gewählten Einschlusskriterien (OLT auf Grund eines HCCs im Zeitraum von 01.01.2008 bis 31.12.2018, Mindestalter 18 Jahre bis Höchstalter 90 Jahre, männliche und weibliche TeilnehmerInnen) konnten 15 Patienten eingeschlossen werden. Zu Beginn erhielten wir auf Basis von Ambulanzbesuchs-Daten 30 Fälle, wovon wir aber 15 PatientInnen nicht in die endgültige Analyse aufnehmen konnten.

Der Follow-Up-Zeitraum wurde bis Mai 2020 gewählt. Alle 15 Patienten waren für Diagnostik, Therapien oder Follow-Up-Untersuchungen im Ordensklinikum Linz angebunden.

Da dies eine rein deskriptive Studie ist, sollen die gewonnen Daten anhand von Mittelwert, Median bzw. Häufigkeiten beschrieben werden.

### Ergebnisse

Alle zur Datenanalyse eingeschlossenen Patienten waren männlich. Das durchschnittliche Alter bei HCC-Diagnose und Transplantation lag bei 58 Jahren und 59 Jahren (Median ca. 57 Jahre und 58 Jahre).

Auf Basis der Explanthistologie-Befunde wurden 2 Patienten außerhalb der Transplant-Kriterien transplantiert. Davon schätzen wir einen Fall davon als Understaging ein und im zweiten Fall wurde bildgebend ein erfolgreiches Downstaging festgestellt, jedoch zeigte die Explanthistologie einen abweichenden Befund.

In 2 Fällen lieferte die Explanthistologie einen Misch tumor (Anteile eines HCCs und Cholangiozellulären Karzinoms).

Im Follow-Up Zeitraum erlitten 3 Patienten ein Rezidiv und es gab insgesamt 3 Sterbefälle zu verzeichnen, wobei zwei Fälle als HCC-assoziiert eingestuft wurden.

Im Schnitt wurden unsere Patienten ca. 59 Monate nachbeobachtet (entweder bis zum Ende des Follow-Up-Zeitraumes im Mai 2020) oder bis zum Ableben.

### **Zusammenfassung**

Anhand unserer Ergebnisse können wir zusammenfassen, dass die meisten Patienten bereits bei Diagnosestellung die Voraussetzungen für eine Transplantation erfüllt haben. Der überwiegende Teil (10 Personen) unserer Patienten wurde bei Diagnosestellung als BCLC-Stadium A eingestuft. Zwei Fälle wurde dem BCLC-Stadium 0 und 3 Fälle dem Stadium B zugeteilt.

Unsere Datenanalyse zeigt, dass die Fälle sehr individuell betrachtet werden müssen, um eine adäquate Therapie zu ermöglichen. Das Barcelona-Schema und die Mailand-Kriterien geben hierbei klare Empfehlungen, welche die Entscheidung unterstützen sollen.

Zu berücksichtigen ist bei der PatientInnen-Auswahl hinsichtlich OLTX, dass das Ausmaß jedes vierten HCCs im Staging unterschätzt wird.

Wie man in anderen Studien nachlesen kann, ist es sicherlich von Vorteil, bereits gelistete PatientInnen, aber auch Patienten, welche sich (noch) nicht für eine Transplantation eignen, engmaschig zu untersuchen. Unsere Daten haben diesbezüglich hervorgebracht, dass auch ein primär palliativ behandelter Patient die Transplantkriterien erfüllen kann, auf der Kehrseite jedoch ein zur Transplantation geeigneter Patient laut Explanthistologie eigentlich Kontraindikation für diesen Eingriff aufweisen kann. Der überwiegende Teil unserer Patienten zeigte, dass das Staging mit den Explantbefunden konkordant ist und somit die Entscheidung zur OLTX adäquat war.

## Introduction

Liver transplantation is a curative treatment option for eliminating both hepatocellular carcinoma (HCC) and liver cirrhosis. Meeting the Milan Criteria as a benchmark for the selection of transplantation candidates, liver transplantation attains an estimated five-year-survival rate of 75% and recurrence rates of 15%.

The Barcelona Staging System is an important tool for decision making in different stages of HCC and for estimating prognosis. It includes not only the extent of the tumor, but also patient-related parameters and liver function.

The aim of our study is to analyze whether patients were transplanted within the internationally accepted transplant criteria (Milan criteria) and whether the decision to use orthotopic liver transplantation (OLT) was in accordance with the Barcelona classification.

Therefore, we expect feedback regarding transplant decisions in individual cases and accordingly a significant contribution to quality assurance. Discrepancies in staging before transplantation and explant liver diagnostic findings or cases not meeting Milan criteria should be discussed.

## Methods

A retrospective data analysis was performed based on previously defined inclusion criteria (transplantation because of HCC in the period from 01.01.2008 to 31.12.2018, minimum age of 18 years and limiting age of 90 years, male and female candidates). 15 male patients were included. 15 other patients were excluded because they did not meet our inclusion criteria. The follow-up period was defined by May 2020. All included 15 candidates underwent diagnosis, therapies and follow-up examinations at Ordensklinikum Linz.

Due to the descriptive study, data should be evaluated and interpreted using mean, median and frequencies.

## Results

All included patients were male. The mean age at the time of HCC diagnosis and transplantation was 58 years and 59 years (median 57 years and 58 years).

Based on histology of explant liver, 2 patients were transplanted beyond Milan criteria. We classify one of them as a case of understaging. The second case was considered successfully downstaged within Milan criteria, but diagnostic findings of the explant liver showed discrepancy.

In two cases explant liver histology findings showed a mixed tumor of HCC and cholangiocellular carcinoma (CCC). During the follow-up period, recurrence occurred in 3 cases and there were 3 deaths of which 2 deaths were associated with HCC or transplantation.

The mean follow-up period (from transplantation to May 2020 or death) of all 15 Patients was approximately 59 months.

## **Conclusion**

Summarizing our results, most patients met the requirements for transplantation already at the time of HCC diagnosis. 10 cases were classified as Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage A at time of diagnosis, 2 cases were BCLC stage 0 and three were BCLC stage B.

Our data analysis shows that HCC cases must be evaluated individually to enable adequate treatment. The Barcelona Staging System and Milan criteria make recommendations for treatment decisions in HCC patients. For HCC Staging the fact of understaging in every forth case must be considered. Therefore, patients should be checked regularly regardless of whether they are already listed for transplantation or not.

Our data have also shown that a patient, who was treated with palliative intent primarily, was later transplanted because he met the Milan criteria. On the other hand, we analyzed data of one patient who was suitable for transplantation, but histology of explant liver showed contraindications for transplantation

In conclusion, most patients in our study had concordant findings in staging and explant liver histology, so the decision for OLTX was adequate in most cases.



### 3. Einleitung

In diesem Kapitel soll ein Überblick über die Epidemiologie und Ätiologie des HCCs, sowie diagnostische und therapeutische Möglichkeiten gegeben werden. Weiters sollen auch die Früherkennung bzw. Screening oder Staging-Verfahren behandelt werden, um die Erkrankung des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) verständlich zur belichten. Den Schwerpunkt bildet die orthotope Lebertransplantation (OLT), welche auch das Kerngebiet dieser Masterarbeit darstellt, dazu finden sich detailliertere Informationen im Unterkapitel 3.6..

#### 3.1. Epidemiologie des HCCs

Die am häufigsten in der Leber auftretenden bösartigen Tumore sind Metastasen, vor allem Neoplasien der Lunge oder Brust führen zu Absiedelungen in der Leber. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt jedoch den häufigsten malignen Primärtumor der Leber dar.<sup>1</sup> Etwa 80 bis 90% der primären malignen Lebertumore werden dem HCC zugeteilt, seltener (mit ca. 10%) kommt das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) vor. Sarkome und Mischtumore der Leber (HCC und CCC) treten noch seltener auf.<sup>2,3</sup> Die Inzidenz des HCCs wird mit 1 bis 7 auf 100.000 Personen angegeben. Wie weiter unten beschrieben, erkranken Männer ungefähr viermal so häufig an einem HCC.<sup>3</sup> In Österreich sind etwa 75% der HCC-PatientInnen männlich.<sup>4</sup> Der klassische Erkrankungsgipfel liegt im Bereich des 50. und 60. Lebensjahrzehnt.<sup>1</sup> In bestimmten Subgruppen lässt sich eine besonders starke Inzidenzzunahme erkennen. Hier zu erwähnen sind die Geburtsjahrgänge 1945 bis 1965, welche gleichzeitig die Spitzenjahrgänge der Hepatitis C darstellen.<sup>5</sup>

Global betrachtet waren im Jahr 2015 bösartige Neubildungen der Leber die vierthäufigste Krebstodesursache nach Neoplasien der Lunge, Darm und Magen.<sup>3</sup> 2018 beschreibt die European Association for the Study of the Liver (EASL) in ihren Guidelines das HCC als fünfhäufigsten bösartigen Tumor und weltweit gesehen als die zweithäufigste Krebstodesursache.<sup>6</sup> Wie oben bereits angedeutet, variiert die Häufigkeit des HCCs stark je nach Geschlecht (jährlich erkranken etwa 6 Männer und 2 Frauen pro 100.000 Personen in Deutschland), weiters spielt die Geographie mit dem Hintergrund der vorhandenen Risikofaktoren eine wichtige Rolle.<sup>3,7</sup> 85% der HCC-Fälle treten demnach in Hepatitis B (HBV) – und Hepatitis C (HCV) Risikogebieten auf. Diese sind z.B. in Südostasien oder Teile Afrikas. In Europa lassen sich Unterschiede zwischen nördlichen und südlichen Ländern erkennen, dabei weisen beispielsweise Italien und Spanien die dominierenden 3-jahres Prävalenzen auf. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts bei den Erkrankungszahlen wird auf die Gefährdung durch Risikofaktoren wie Alkohol, HBV und HCV, Übergewicht etc. zurückgeführt.<sup>7</sup>

Vor allem in weniger entwickelten Regionen ist das HCC ein weit verbreiteter Tumor.<sup>8</sup> Die Inzidenz asiatischer Länder wird mit etwa 17 pro 100.000 angegeben, besonders hervorstechend sind Zahlen in Mosambik, wo etwa 98 Fälle pro 100.000 Einwohner jährlich zu verzeichnen sind.<sup>1</sup> In gängiger Studienliteratur findet man für Regionen Afrikas oder Asiens, wo durch die Vielzahl an chronischen Hepatitis B- und C-Infektionen das HCC den häufigsten malignen Lebertumor der männlichen Bevölkerung ausmacht, Inzidenzangaben von ca. 150 pro 100.000 Menschen.<sup>9</sup>

Eine amerikanische Studie konnte eine Abflachung der Inzidenzkurve in den USA im Zeitraum von 2002 bis 2012 feststellen, dennoch besteht eine Inzidenzzunahme in bestimmten Untergruppen. (Diese sollen später im Kapitel 3.2. weiter beschrieben werden). Bezüglich des Alters beim Auftreten eines HCCs zeigte sich, dass ca. 95% der Diagnosen in der Altersgruppe ab 45 Jahren erfolgt sind. Davon findet man den größten Teil mit 54% in der Gruppe von 50 bis 69 Jahren. Diese Studie hat auch beim Geschlecht ähnlich große Unterschiede festgestellt. Im gesamten Untersuchungszeitraum waren 73% der HCC-Patienten männlich, dabei ließ sich eine Zunahme von 70% im Jahr 2002 auf 75% im Jahr 2012 feststellen. In Summe ergab sich aber auch für Frauen eine Inzidenzzunahme.<sup>5</sup>

Laut Statistik Austria waren in Österreich 2016 fast 900 bösartige Tumoren der Leber zu verzeichnen. Auf alle Krebserkrankungen hochgerechnet, macht dies ca. 2% aus. Da die Mortalitätsrate nur gering unter der Inzidenzrate liegt, wird diesen Neubildungen der Leber eine eher schlechte Prognose zugeordnet. Die altersstandardisierte Inzidenz bei den Männern ist rückläufig (minus 16% seit 2006), bei Frauen ist diese Entwicklung geringer ausgeprägt. Positiv fällt auf, dass sowohl die Einjahres-Überlebensraten als auch die Fünfjahres-Überlebensraten in den letzten 20 Jahren ansteigen, wobei Männer bessere Raten erreichen als Frauen (bei fünf Jahren 14% und 12%).<sup>4</sup>

Die aktuellen Guidelines der EASL aus dem Jahr 2018 fassen zusammen, dass das HCC zu den führenden Krebstodesursachen zählt. Bei der weltweiten Inzidenz und auch in europäischen Ländern ist eine Zunahme erkennbar. Folglich ergibt sich daraus ein globales Gesundheitsproblem.<sup>6</sup>

### **3.2. Ätiologie**

In diesem Kapitel soll die Entstehung eines HCCs anhand von Ursachen bzw. Risikofaktoren behandelt werden.

#### Alter und Geschlecht

Der zirrhotische Umbau der Leber (70% bis 75% der HCCs entstehen in einer zirrhotischen Leber) wurde u.a. bereits 1991 neben zunehmendem Alter, chronischen HBV- und HCV-Infektionen

sowie dem männlichen Geschlecht als wesentliche Risikofaktoren für die HCC-Entstehung beschrieben.<sup>1,7,10</sup> 1996 wurde die Geschlechterverteilung von HCCs in zirrhotischer und nicht-zirrhotischer Leber verglichen. Ähnlich wie in einem Artikel aus dem Jahr 1987, der Bezug auf Großbritannien nimmt, zeigt sich eine Dominanz des männlichen Geschlechts.<sup>11,12</sup>

PatientInnen mit Leberzirrhose haben ein jährliches Risiko im ein- bis sechsprozentigen Bereich, ein HCC zu entwickeln.<sup>7,9</sup> Nzeako et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass sich in der Gruppe der PatientInnen mit einem HCC, welche in einer zirrhotischen Leber entstanden sind, eine Männer-Frauen-Relation von 8:1 und in der Gruppe mit einem HCC in nicht-zirrhotischer Leber von 2:1 ergeben hat.<sup>12</sup>

### HBV, HCV

Knapp ein Viertel der Leberzirrhose-Fälle wird durch chronische Virushepatitiden ausgelöst, dabei vor allem durch Hepatitis C. In Kontinenten wie Asien oder Afrika lassen sich jedoch chronische Virushepatitiden mit ca. 90% als häufigste Ursache einer Leberzirrhose ausmachen. Je nach der Zirrhose zu Grunde liegenden Ursache zeigt sich ein unterschiedliches Risiko für die Genese eines HCCs. Vor allem chronische virale Hepatitiden (wie erwähnt v.a. HCV) gehen mit einem erhöhten HCC-Risiko einher.<sup>9</sup> In der Studie von Hassan et al. ist ein großer Anteil an PatientInnen mit Leberzirrhose bei Vorliegen einer Virushepatitis erkennbar. Bei fast 70% mit Hepatitis C und 35% mit Hepatitis B wurde eine Leberzirrhose festgestellt. Der Hintergrund bei chronischen Virushepatitiden dürfe in histopathologischen Veränderungen der Leber liegen.<sup>13</sup>

Zusammenfassend tragen HBV- und HCV-Infektionen zum Großteil der Leberzirrhose-Erkrankungen und HCCs bei. Perz et al beschreiben 2006, dass weltweit ca. 30% bzw. 27% der Leberzirrhose-Erkrankungen mit Hepatitis B bzw. C assoziiert sind. Bei den HCCs schätzt man die Anteile auf 53% bzw. 25%.<sup>14</sup>

### Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), metabolische Komponente bzw. Alkohol

Chronischer Alkoholkonsum spielt eine wesentliche Rolle bei der HCC-Genese. Der genaue Hintergrund von Alkohol in der Kanzerogenität ist nicht geklärt, jedoch stellt Alkohol einen unabhängigen Risikofaktor für die HCC-Entstehung dar.<sup>7,15</sup> In europäischen und nordamerikanischen Ländern entstehen etwa 50% der zirrhotischen Leberveränderungen durch eine alkoholische Leberschädigung, dennoch liegt laut Hassan et al der Verdacht nahe, dass sich dieses Risiko v.a. auf schweren Alkoholkonsum (mindestens 80 Milliliter Ethanol täglich) bezieht.<sup>9,13</sup>

Trotz des häufig beschriebenen Auftretens eines HCCs in einer Leberzirrhose, gilt diese nicht als Bedingung für die HCC-Entstehung. So können eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) oder Hepatitis B ohne Vorhandensein einer Zirrhose zu einem HCC führen.<sup>2</sup>

In westlichen Ländern wird die Inidenzzunahme von HCCs u.a. der Zunahme von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), welche beispielsweise als Folge des Metabolischen Syndroms oder Diabetes mellitus auftreten kann, zugeschrieben.<sup>15,16</sup> Die NAFLD wird bereits in einem amerikanischen Artikel aus dem Jahr 2007 als die häufigste chronische Lebererkrankung der westlichen Welt bezeichnet.<sup>17</sup> Weiters stellt auch die alkoholische Steatohepatitis, welche ebenso zu einer Leberzirrhose führen kann, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines HCCs dar.<sup>15,18</sup> Ratzu et al beschreiben 2009, dass man in Industrieländern bei über 20% der Bevölkerung eine NAFLD oder NASH findet. Deren Auftreten ist wahrscheinlicher bei vorhandenen metabolischen Risikofaktoren. Eine NASH erhöht die Gesamtmortalität signifikant, häufige Todesursachen dabei sind neben der Leberzirrhose auch Neoplasien oder kardiovaskuläre Ereignisse.<sup>19</sup>

Ein erhöhter Body Mass Index (BMI) stellt neben dem damit verbundenen Risiko für die Zirrhose-Entwicklung, eine wesentliche Einflussgröße für die HCC-Entstehung in zirrhotischer Leber dar. Ein Ergebnis, welches möglicherweise durch eine Diabetes-Erkrankung herbeigeführt wird.<sup>20</sup>

#### Kofaktoren und Zusammenwirken von Risikofaktoren

Bezüglich HCC-Entstehung beschreibt die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) basierend auf einer Studie von Hassan et al, dass zwischen verschiedenen HCC-Risikofaktoren ein synergistischer Effekt besteht. Die Kombination von Alkohol mit chronischer HCV-Infektion und Diabetes Mellitus scheint relevant für die Entstehung eines HCCs zu sein.<sup>13,15</sup> Auch einzelne Risikofaktoren (chronische Hepatiden, Alkoholkonsum oder Diabetes Mellitus) steigern das HCC-Risiko. Eine Erhöhung der Viruslast in Leberzellen kann eine bereits vorhandene chronische alkoholtoxische Leberschädigung verstärken bzw. in Richtung fortgeschrittener Leberzirrhose und HCC lenken. Bereits 2003 wurde das Zusammenwirken bestimmter Risikofaktoren, als möglicher Anstoß für die Entwicklung von Präventionsmaßnahmen gesehen.<sup>13</sup> Ergänzend zu erwähnen ist, dass beispielsweise das ohnehin erhöhte HCC-Risiko in einer Leberzirrhose nach Virushepatitis durch eine zusätzliche alkoholtoxische Schädigung weiter gesteigert wird.<sup>2</sup>

In einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 2004 hat sich gezeigt, dass die altersstandardisierte HCC-Inzidenz zwischen 1993 und 1999 um 27% zugenommen hat.<sup>21</sup> Das Durchschnittsalter der teilnehmenden Person lag bei 74 Jahren, 67% waren männlich. Die häufigsten HCC-Ursachen waren in dieser Studie alkoholische Leberschäden (21,2%), HCV (16,3%), unspezifische Zirrhose (ohne Alkoholinduktion, HBV oder HCV, 17,1%), HBV (8,8%) und unspezifische Hepatitis (ohne Alkoholinduktion, HBV oder HCV, 4,0%). 41,3% der HCCs traten idiopathisch auf und fielen somit in keine der oben genannten Kategorien. Auf über 15% trafen zwei oder alle drei großen Risikofaktor-Gruppen (Alkohol, HBV und HCV) zu. Es hat sich zusammenfassend vor allem eine

signifikante Zunahme der HBV- und HCV-assoziierten HCCs gezeigt. Die Anzahl von Alkohol-induzierten HCCs und HCCs durch eine unspezifische Zirrhose ist gleichgeblieben.<sup>21</sup>

Eine weitere Studie konnte nachweisen, dass eine Leberzirrhose in Kombination mit einer aktiven Hepatitis B oder C mit einem höheren HCC-Risiko verbunden ist als eine alkoholtoxische Leberzirrhose ohne eine virale Hepatitis. Für das Auftreten eines HCCs zeigten sich HBV- und HCV-Infektionen, Anti-HBc (Hepatitis-B Core) Antikörper, ein erhöhter Body Mass Index (BMI), Diabetes mellitus und eine Thrombozytopenie als unabhängige Einflussgrößen. Das HBc-Antigen als Hinweis für eine frühere HBV-Infektion könnte eine Promoter-Rolle bei der Tumorgenese des HCCs spielen. Eine Thrombozytopenie ist ein Anzeichen sowohl für einen fortgeschrittenen zirrhotischen Umbau als auch für einen Pfortaderhochdruck und stellt bei vorliegender Leberzirrhose einen der überwiegenden Prädiktoren für die Entwicklung eines HCCs dar. Als Ergebnis dieser Studie liegt es somit nahe, dass die HCC-Inzidenz mit fortschreitender Leberzirrhose und gleichzeitig nachlassender Leberfunktion ansteigt. Aus diesem Verdacht lässt sich weiter ableiten, dass Leberfunktionsparameter (z.B. Bilirubin-Werte) Rückschlüsse auf die Inzidenz zulassen könnten. In dieser Studie wurde aber der Thrombozytenzahl mehr Aussagekraft zugesprochen als dem Gesamtbilirubin.<sup>20</sup>

#### Weitere Risikofaktoren

Schmidt und Vogel beschreiben weitere seltenere Risikofaktoren wie u.a. Aflatoxin B1, welches eher in asiatischen Ländern in kontaminierten Lebensmitteln vorkommt. Ein erhöhtes HCC-Risiko weisen auch Personen mit einer Autoimmunhepatitis auf, da sich daraus ebenfalls eine Zirrhose entwickeln kann, ähnliches gilt für die primär biliäre Zirrhose oder die Hämochromatose.<sup>7,9</sup> Alkohol-induzierte Leberzirrhosen oder Zirrhosen in Folge einer Autoimmunhepatitis oder eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels werden einem mittleren HCC-Risiko zugeordnet. Ein niedriges HCC-Entstehungsrisiko weisen Erkrankungen wie Morbus Wilson oder die primär biliäre Zirrhose auf.<sup>9</sup> Nicht ganz geklärt ist der Einfluss oraler Kontrazeptiva auf das HCC-Risiko. Beim gutartigen, jedoch seltenen, Leberadenom ist ein Zusammenhang von genetischer Veranlagung und oralen Kontrazeptiva bekannt.<sup>9</sup> Im Rahmen der weiter unten genannten amerikanischen Studie konnte man auch keinen signifikanten Nachweis für Rauchen als mögliche HCC-Ursache finden.<sup>13</sup>

Stellt man nun die HCC-Risiken je nach chronischer Lebererkrankung gegenüber, lassen sich nach Braun et al u.a. Wahrscheinlichkeiten von 65% bei einer chronischen Hepatitis C, 25% bei einer Alkohol-induzierten Lebererkrankung und 4% bei einem Morbus Wilson zusammenfassen.<sup>9</sup> Die EASL-Guidelines empfehlen unter Berücksichtigung von Epidemiologie und Risikofaktoren, dass chronische Lebererkrankungen behandelt werden sollen, um ein Fortschreiten dieser zu verhindern. Beispielsweise können antivirale Therapien eine chronische Virushepatitis supprimieren und daher der Entwicklung einer Zirrhose oder eines HCCs vorbeugen.<sup>6</sup>

### 3.3. Klinik

Allgemein geht ein HCC kaum mit spezifischen Symptomen einher, welche wiederum durch die meist ohnehin vorbestehende Leberzirrhose und ihren begleitenden Symptomen verdeckt werden können.<sup>1</sup> In der Anamnese sind beim Auftreten eines HCCs häufig eine chronische Infektion mit Hepatitis B bzw. C oder eine Leberzirrhose vorbekannt. Die Symptome können von Schmerzen im Bereich des Oberbauches, Ikterus oder Juckreiz im Rahmen einer möglichen Leberinsuffizienz, bis hin zu einer Hepatosplenomegalie oder Gewichtsverlust reichen. Weiters können u.a. eine Hyperkalzämie, Hypoglykämie oder eine hämolytische Anämie paraneoplastisch auftreten.<sup>9</sup> Ein möglicher Ikterus tritt im Krankheitsverlauf eher spät auf. Nicht selten führen erst Ereignisse wie eine Ösophagusvarizenblutung oder ein wiederkehrender Aszites in Richtung Diagnose eines HCCs.<sup>1</sup> Häufig besteht beim Aufkommen von Symptomen bereits ein fortgeschrittenes Stadium. Zur HCC-Klinik zählt laut dieser Literatur u.a. Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit, Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit oder Ikterus.<sup>7</sup>

Eine 1986 veröffentlichte japanische Studie, welche HCC-Fälle mit einer Tumorgroße von unter 3 cm Durchmesser in zirrhotischer Leber über mehrere Monate untersucht hat, zeigte, dass sich bei keiner/keinem der 22 untersuchten PatientInnen eine spezifische Symptomatik präsentierte. Nur bei einem Patienten lagen Oberbauchschmerzen vor. Ein auf über 200 ng/ml erhöhtes Alpha-Fetoprotein (AFP) fand man nur bei zwei PatientInnen.<sup>22</sup> (Auf Tumormarker soll im Kapitel 3.4.3. eingegangen werden).

### 3.4. Diagnostik HCC

In diesem Kapitel soll zuerst ein kurzer Überblick über die diagnostischen Möglichkeiten gegeben werden, welche im Anschluss detaillierter und anhand von wissenschaftlichen Studien erklärt werden sollen.

#### 3.4.1. Früherkennung

U.a. in der 2013 aktualisierten deutschen S3-Leitlinie werden für PatientInnen mit bestimmten Vorerkrankungen angesichts der potenziell kurativen Therapiemöglichkeiten Maßnahmen zur HCC-Früherkennung empfohlen. Zu diesen Vorerkrankungen zählen die Leberzirrhose, Steatohepatitis oder Hepatitis B.<sup>7,15</sup>

Auch die EASL Clinical Practice Guidelines, welche 2018 veröffentlicht wurden, empfehlen für Risikogruppen eine strukturierte Untersuchung zur Früherkennung. Dabei soll eine halbjährliche Abdomen-Sonographie durchgeführt werden. Wie unten genauer erwähnt wird, gibt es hinsichtlich

Wirtschaftlichkeit für die Detektion von Frühkarzinomen noch keine sinnvoll anwendbaren Tumormarker.<sup>6</sup> Die S3-Leitlinie erwähnt hierbei zusätzlich die Möglichkeit einer AFP-Bestimmung, gemeinsam mit der im Abstand von sechs Monaten angeratenen Ultraschalluntersuchung.<sup>15</sup>

Eine chinesische Studie hat über 18.000 Personen zwischen 35 und 59 Jahren mit einer Hepatitis B bzw. chronischen Hepatitis in der Vorgeschichte untersucht. Dabei wurden die Personen entweder einer Screening- oder Kontroll-Gruppe zugeteilt. In der Screening-Gruppe durchliefen die ProbandInnen Ultraschall-Untersuchungen und AFP-Bestimmungen im halbjährlichen Abstand. In der Kontrollgruppe war kein Screening vorgesehen, es konnte im üblichen Ausmaß auf Gesundheitseinrichtungen zurückgegriffen werden. Das Outcome wurde anhand der HCC-Mortalität bestimmt, diese war in der Screening-Gruppe signifikant geringer. In der Studie konnte durch das Screening im halbjährlichen Abstand eine Reduktion der HCC-Mortalität um 37% erzielt werden. Subklinische und kleine HCCs konnten nur in der Screening-Gruppe nachgewiesen werden. Das 1-, 3-, und 5-Jahres Überleben in der Screening Gruppe lag bei ca. 66%, 52,6% und 46%, in der Kontroll-Gruppe bei 31,2%, 7,2% und 0%.<sup>23</sup>

Im Rahmen einer Metaanalyse, in welcher der Effekt von HCC-Surveillance bei Leberzirrhose auf Diagnostik von Frühkarzinomen, Möglichkeit von kurativer Therapie und Gesamtüberleben untersucht wurde, zeigte ein ähnliches Ergebnis. Insgesamt wurden 47 Studien über mehrere Jahre analysiert und Ergebnisse von über 15.000 Personen eingeschlossen, welche mittels Ultraschall mit oder ohne AFP-Bestimmung für das Screening untersucht wurden. Dabei zeigte sich eine Assoziation von Surveillance und Erkennung von Frühkarzinomen bzw. kurativer Therapieoption. Besonders hervorzuheben ist auch der Zusammenhang mit besseren Gesamtüberlebenszahlen bei ZirrhosepatientInnen.<sup>24</sup>

In einer amerikanischen Richtlinie für die Diagnose, Staging und Behandlung von HCCs, welche 2018 veröffentlicht wurde, gelten alle Ursachen, die zu einem chronischen Leberschaden führen und in der Folge in einer Leberzirrhose enden können, als Risikofaktoren. Dabei werden (wie oben bereits erwähnt) ebenfalls HBV, HCV, Alkohol und die NAFLD genannt. Jedoch wird auch auf die weniger häufig vorkommenden Lebererkrankungen hingewiesen, wie z.B. Morbus Wilson, für den ebenfalls ein erhöhtes HCC-Risiko bekannt ist. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Surveillance soll, neben dem HCC-Risiko, das PatientInnen-Alter, der allgemeine Gesundheitszustand aber auch die Bereitschaft und Eignung seitens der PatientInnen, um an den geforderten Untersuchungen teilnehmen zu können, berücksichtigt werden. Zusammenfassend wird in dieser Richtlinie für erwachsenen PatientInnen mit einer Leberzirrhose auf Grund ihres HCC-Risikos eine HCC-Surveillance (ebenfalls im halbjährlichen Untersuchungsintervall mittels Ultraschalles ggf. mit AFP-Bestimmung) empfohlen. Durch die Teilnahme an Surveillance-Untersuchungen kann eine Steigerung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Bei Vorliegen einer HCV-assoziierten Zirrhose soll trotz behandelter HCV-Erkrankung die Surveillance fortgeführt werden. Für PatientInnen mit HCV ohne höhergradige Fibrosierung oder NAFLD ohne

fortgeschrittene Fibrose wird keine Surveillance empfohlen. Weiters gibt diese Richtlinie keine Surveillance-Empfehlung für nicht zur Transplantation gelistete PatientInnen mit einer Child-C-Zirrhose. Dies wird anhand der voraussichtlich niedrigen Überlebensraten in diesem Zirrhose-Stadium begründet.<sup>25</sup>

Die EASL-Guidelines raten zudem an, dass zur Transplantation gelistete Zirrhose-PatientInnen ebenfalls an einer Surveillance teilnehmen sollen, da dies die Priorisierung zur Transplantation erleichtern sowie das Auftreten und Ansprechen eines Tumors erfassen kann.<sup>6</sup>

### **3.4.2. Bildgebung**

Eine Metaanalyse, welche 2009 veröffentlicht wurde, hat die Surveillance von Ultraschall mit und ohne AFP-Bestimmung für kleine HCCs bei PatientInnen mit Leberzirrhose untersucht. Dabei erreichte der Ultraschall eine Sensitivität von 63%, die Kombination mit AFP war nur von geringem Nutzen. Wenn man jedoch die Frequenz der Ultraschalluntersuchungen von jährlich auf halbjährlich erhöhte, konnte die Sensitivität für frühe HCCs auf 70% gesteigert werden. Diese Metaanalyse konnte zeigen, dass sich Surveillance-Programme, welche auf Ultraschallkontrollen basieren, für die HCC-Erkennung in allen Stadien eignen. Die Sensitivität und Spezifität lag hierbei sogar bei 94%.<sup>26</sup>

Eine Diagnosesicherung von HCCs ist beispielsweise auch durch eine Ultraschall-gezielte Punktion möglich, ebenfalls der Kontrastmittel-Ultraschall (CEUS) kann zur HCC-Diagnostik herangezogen werden.<sup>1</sup>

Die bildgebenden Eigenschaften für die Diagnose eines HCCs unterscheiden sich nicht zwischen Leberzirrhose und nicht-zirrhotoser Leber. Auf Grund der Tatsache, dass im Falle einer bekannten Leberzirrhose regelmäßig Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt werden, sind HCCs in nicht-zirrhotoser Leber bei Erstdiagnose im Vergleich meist größer. Die Spezifität der typischen Eigenschaften eines HCCs in der Bildgebung wie Hyperenhancement in der arteriellen Phase (arterial phase hyperenhancement, AHPE) und Wash-Out in der portalvenösen bzw. späten Phase (siehe folgendes Unterkapitel) ist bei nicht-zirrhotoser Leber niedriger als in zirrhotoser Leber. Aus diesem Grund ist ein zusätzlicher histologischer Nachweis bei nicht zirrhotoser-Leber erforderlich.<sup>6</sup>

#### Typische Bildgebung von HCCs

Wie Schmidt und Vogel basierend auf einer 2008 veröffentlichten spanischen Studie beschreiben, gibt es eine typische Bildgebung beim HCC mit Hypervaskularisation in der arteriellen Phase und anschließendem Wash-Out in der portalvenösen Phase bzw. Spätphase mit Kontrastumkehr zum umliegenden Parenchym. Diese Zeichen reichen bei high-risk PatientInnen dank präziser Bildgebung (empfohlen wird laut Schmidt und Vogel dabei eine Schnittbilduntersuchung in drei Phasen) ohne Biopsie für die HCC-Diagnose aus.<sup>7,27</sup>



Diese Studie hat Kontrastmittel-verstärkten Ultraschall (CEUS) und die Magnetresonanztomographie (MRT) für die HCC-Früherkennung kleiner Läsionen in zirrhotischer Leber untersucht, welche zuvor im Ultraschall-Screening entdeckt wurden. Bei insgesamt 60 der 89 untersuchten Personen wurde ein HCC festgestellt, bei 28 Personen gutartige Raumforderungen und bei einer Person ein CCC diagnostiziert. Tendenziell wiesen HCC-PatientInnen größere Läsionen und ein höheres Lebensalter auf. Es sollen allerdings beide bildgebenden Merkmale (arterielle Hypervaskularisation und anschließendes Wash-Out) vorliegen, da ansonsten bei Berücksichtigung nur eines der beiden Merkmale falsch-positive Ergebnisse resultieren könnten.<sup>27</sup>

### Sensitivität und Spezifität der Bildgebung

Um auf die Schnittbilduntersuchung in drei Phasen einzugehen, sind hierfür Ultraschall, Computertomographie (CT) und MRT jeweils mit Kontrastmittel geeignet. Die Sensitivität ist jedoch stark von der Tumorgröße abhängig.<sup>7</sup>

Ein interessantes Ergebnis der oben erwähnten Studie ist, dass hinter Läsionen unter 10 mm Größe nur sehr selten (zwei von 13 Läsionen) HCCs steckten. Die Sensitivität und Spezifität für MRT bzw. CEUS lagen bei 61,7% und 96,6% bzw. 51,7% und 93,1%.<sup>27</sup>

Dysplastische Knoten sind Läsionen unter 1 cm Durchmesser, welche für gewöhnlich nur in zirrhotisch umgebautem Lebergewebe auftreten und als Vorgängerläsionen von HCCs gelten. Je nach Vorliegen von Atypien können sie in high-grade- oder low-grade-Knoten eingeteilt werden, wobei vor allem high-grade Knoten eine hohe Entartungstendenz aufweisen. Dysplastische Knoten haben kein einheitliches Perfusionsmuster und sind daher sowohl bildgebend als auch durch eine Biopsie nur schwer von HCCs zu unterscheiden.<sup>28,29</sup>

### EASL-Diagnosealgorithmus

In den EASL-Guidelines wird der diagnostische Prozess einer auffälligen Läsion in zirrhotischer Leber anschaulich anhand eines Algorithmus dargestellt.<sup>6</sup> Die folgende Abbildung 1, welche ebenfalls angelehnt an die EASL-Guidelines erstellt wurde, soll diesen Algorithmus übersichtlich wiedergeben. Ausgehend davon, ob eine Läsion unter oder über 1 cm Durchmesser aufweist, werden zwei verschiedene Pfade eingeschlagen. Bei einer Tumorgröße unter 1 cm wird eine Ultraschalluntersuchung in spätestens vier Monaten empfohlen. Erweisen sich Raumforderungen über einen Untersuchungszeitraum von 12 Monaten (drei Kontrollen im Abstand von jeweils 4 Monaten) weiterhin stabil unter 1 cm, kann man wieder zu der üblichen halbjährlichen Surveillance zurückkehren. Erweist sich eine Läsion nach der Ultraschallkontrolle (vier Monate nach dem ersten Auftreten) in der Bildgebung mit größerem Durchmesser oder verändertem Ultraschallmuster, so sollte eine multiphasische kontrastmittelgestützte (KM-) CT oder MRT durchgeführt werden. Diese Untersuchungsmodalitäten werden ebenfalls im zweiten Pfad, direkt

nach Auftreten einer Läsion über 1 cm, empfohlen. Lässt sich durch eine der beiden Modalitäten nicht eindeutig ein HCC erkennen, soll auf die andere Bildgebung oder auf den CEUS zurückgegriffen werden, welche bei Vorliegen der bildgebenden HCC-Kriterien der Diagnosesicherung dienen können (in der Abbildung mit „\*“ dargestellt). Diese HCC-Merkmale in der Bildgebung sind, wie oben erwähnt, ein arterielles Hyperenhancement und anschließendes Wash-Out. Zusammenfassend kann laut EASL-Guidelines das Vorliegen von positiven HCC-Kriterien in den o.g. Modalitäten die Diagnose eines HCCs sichern. Ist jedoch die zweite gewählte Untersuchungsmethode (KM-CT, KM-MR oder CEUS) wiederum nicht eindeutig, so ist eine Biopsie indiziert. Laut Guidelines werden jedoch häufig Biopsien bei Läsionen unter 2 cm in zirrhotischer Leber erwähnt, da die Bildgebung in diesen Fällen oft nicht ganz aussagekräftig ist. Wie erwähnt wird, sind Komplikationen nach Leberbiopsien selten und handhabbar. Es lässt sich insgesamt zusammenfassen, dass bei Vorliegen einer Leberzirrhose und Raumforderungen mit mindestens 1 cm Durchmesser nicht-invasive Diagnosemethoden ausreichend sein können.<sup>6</sup>

Die deutsche S3-Leitlinie von Greten et al beschreibt die gute Verfügbarkeit und Vereinheitlichung als wesentliche Vorteile der CT. Für Raumforderungen über einem Durchmesser von 3 cm gilt laut dieser Quelle das typische Kontrastmittelverhalten als diagnosesichernd für ein HCC.<sup>15</sup>

Die Leitlinie macht darauf aufmerksam, dass bei Vorliegen eines multifokalen HCCs oder im Falle von Gefäßinfiltrationen an mögliche extrahepatale Metastasen gedacht werden soll und diese abzuklären sind. Um das intrahepatale Ausmaß abschätzen zu können, wird ein MRT mit Kontrastmittel und auf extrahepataler Ebene ein CT des Thorax empfohlen. Ein Wachstum über die Organgrenzen hinaus sowie Einbrüche oder Thrombosen der Pfortader sind mit CT und MRT gut sichtbar. Kurzgefasst sind neben der primären HCC-Diagnostik Schnittbildverfahren mit Kontrastmittel sinnvoll, um das Tumorausmaß oder Gefäßinfiltrationen abzuschätzen.<sup>15</sup>

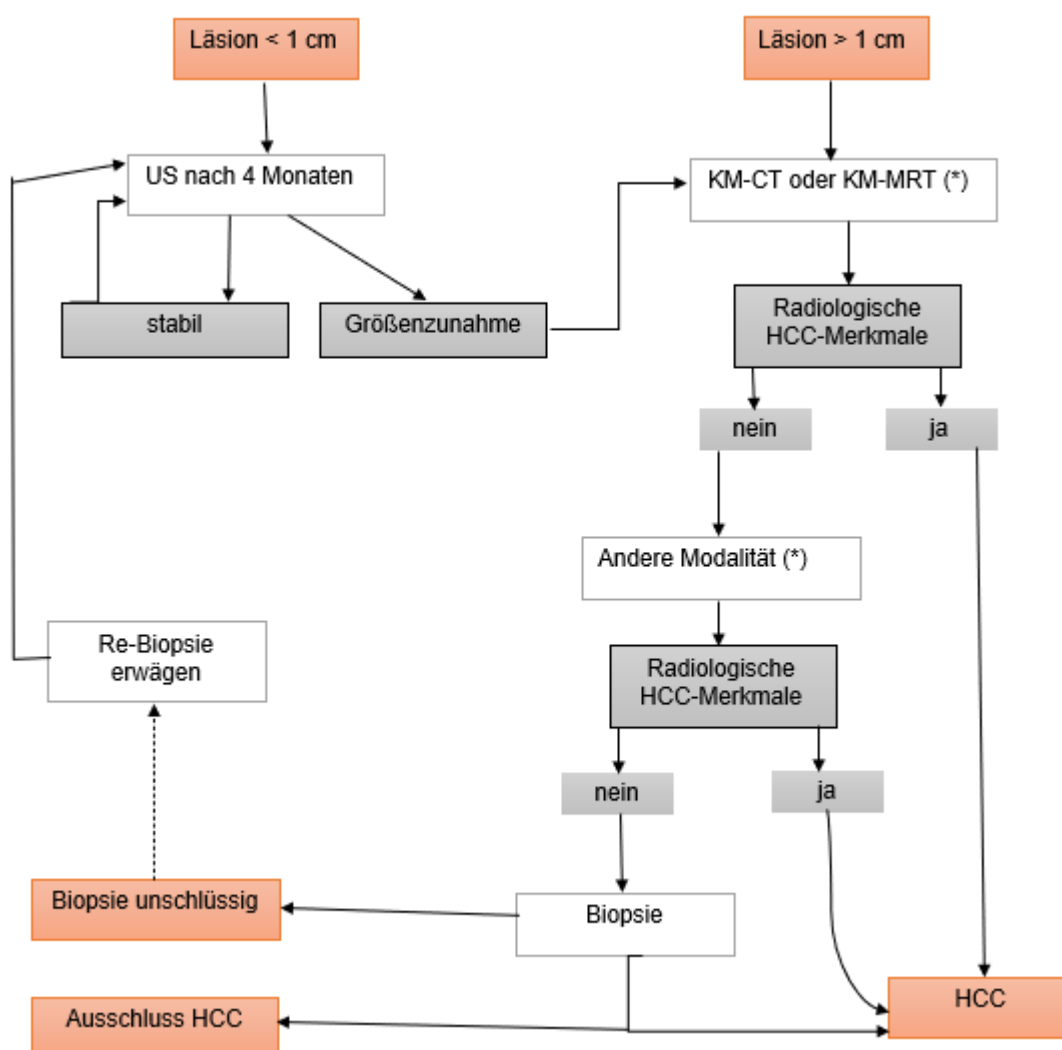


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus für HCC bei Leberzirrhose (angelehnt an EASL-Guidelines 2018)

US = Ultraschall, KM = Kontrastmittel, CT= Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie

### Liver Imaging Reporting and Data System- (LIRADS) Kriterien

2011 wurden vom American College of Radiology (ACR) die Liver Imaging Reporting and Data System (LIRADS) - Kriterien erstellt. Diese sollen eine standardisierte Beurteilung von Läsionen der Leber bei HCC-Risiko-PatientInnen ermöglichen. Die Läsionen werden anhand von fünf diagnostischen Eigenschaften (Hyperperfusion in der arteriellen Phase, venöses Wash-Out, Durchmesser, Kapsel-Zeichen, Hinweise für Wachstum) in acht Kategorien eingeteilt, wodurch sich eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer gutartigen oder bösartigen Veränderung abschätzen lässt. Diese Kriterien können für kontrastmittelgestützte CT- und MRT-Untersuchungen angewendet werden. Zudem kann das LIRADS-Schema auch Einsatz finden, um das Ansprechen auf lokoregionäre Therapien zu überprüfen. Ein wesentlicher Vorteil der

LIRADS-Kriterien ist neben der Standardisierung und somit einheitlichen Terminologie, dass u.a. mehrere bildgebende Eigenschaften eines Lebertumors überprüft und beurteilt werden.<sup>30</sup>

### 3.4.3. Alpha Fetoprotein (AFP)

Das Glykoprotein AFP wird üblicherweise während der Schwangerschaft in der Leber und im Dottersack des Embryos gebildet.<sup>31</sup>

Das AFP wird im Serum bestimmt und der Normalwert liegt bei unter 10 IU/ml oder 14,3 ng/ml. Für die Schwangerschaft gelten andere (höhere) Werte.<sup>32</sup> Zu erwähnen ist hierbei, dass ein Nikotinkonsum mit Werten bis zu 20 ng/ml einhergehen kann. Erhöhte Werte sind, wie erwähnt, häufig ein Hinweis auf das Vorliegen eines HCCs. Das AFP gilt jedoch u.a. auch als Tumormarker für Hoden- oder Ovarialtumore.<sup>32</sup>

Eine amerikanische Studie hat die Veränderung von AFP-Parametern bei PatientInnen mit chronischer Hepatitis C und Leberzirrhose untersucht. Dabei zeigten sich bei chronischen HCV-Infektionen erhöhte AFP-Werte auch in Abwesenheit eines HCCs. Erhöhte AFP-Werte waren u.a. mit dem Schweregrad der Lebererkrankung assoziiert. Regrediente AFP-Spiegel traten beispielsweise während antiviraler Therapien auf.<sup>33</sup> Ebenfalls Tumore der Keimdrüsen oder des Magens gehen häufig mit erhöhten AFP-Werten einher.<sup>34,35</sup>

Schmidt und Vogel verweisen bezüglich AFP-Werten auf die geringe Spezifität, jedoch wird auch hier dessen Aussagekraft bei Verlaufskontrollen als nützlich beschrieben.<sup>7</sup> Die EASL-Guidelines können derzeit für den routinemäßigen Einsatz von Biomarkern wie dem AFP keine Empfehlung geben.<sup>6</sup> Beim diagnostischen Einsatz des AFP (mit der Festlegung eines Cut-Offs von 20 ng/ml) zeigten sich Werte für die Sensitivität und Spezifität von ca. 60% und 90%. Höhere Cut-Off Werte (200 ng/ml) führten zu einer niedrigeren Sensitivität (ca. 22%).<sup>6,36</sup> Andere Studien lieferten ähnliche Werte bei einem AFP-Cut-Off im Bereich von 10,9 bis 20 ng/ml. Dabei lagen die Sensitivität und Spezifität bei etwa 60% und 80%.<sup>37,38</sup>

Tangkijvanich et al haben einen Cut-Off-Wert von 400 IU/ml in ihrer Studie festgelegt, welcher die Grenze zwischen mäßig und deutlich erhöhtem AFP darstellen soll. In dieser Studie waren AFP-Werte über 400 IU/ml u.a. mit größerer HCC-Tumorlast, eher mit bilobärer Ausdehnung oder einer Pfortaderthrombose assoziiert.<sup>39</sup>

Bezüglich diagnostischer und prognostischer Aussagekraft findet man in Studien unterschiedliche Angaben. Basierend auf Ergebnissen einer 2000 veröffentlichten Studie, welche die Korrelation des AFP-Wertes mit der HCC-Ausdehnung und Größe bei der Diagnosestellung untersucht hat, kam man zum Entschluss, dass das AFP sowohl zur HCC-Diagnostik als auch zur Prognoseeinschätzung hilfreich sein kann. Es wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass das AFP insbesondere in frühen Stadien bei HBs-Antigen negativen PatientInnen nicht als sensibler

Tumormarker betrachtet werden kann. Daher sind in solchen Fällen bildgebende Verfahren wie die Sonographie für das HCC-Screening und die Diagnose notwendig. Insgesamt wurden ca. 25% der HCCs bei normalen AFP-Werten (unter 20 IU/ml), ca. 25% bei mäßig erhöhten AFP-Werten (20-399 IU/ml) und 50% bei deutlich erhöhten AFP-Werten (über 400 IU/ml) diagnostiziert. Keine Korrelation wurde zwischen Höhe des AFP und Vorliegen von Metastasen und dem Tumor-Grading nachgewiesen. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Vergleich des medianen Überlebens der drei Gruppen.<sup>39</sup> Eine 2012 veröffentlichte koreanische Studie konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen Höhe des AFP-Wertes und Rezidivrate oder HCC-spezifischer Mortalität bei primär kurativ behandelten HCC-PatientInnen nachweisen.<sup>40</sup>

Die im Kapitel 3.3. erwähnte japanische Studie aus dem Jahr 1986 zeigte zusammenfassend keine klare Korrelation zwischen Tumorgroße und AFP. Niedrige AFP-Werte dienen folglich nicht zum Ausschluss eines HCCs. Jedoch kann eine AFP-Bestimmung im Verlauf durchaus wertvoll sein, da man in vielen Fällen gleichzeitig mit einem raschen AFP-Anstieg eine Veränderung des sonographischen Bildes nachweisen konnte, dies galt v.a. für HCCs mit einem Durchmesser von über 3 cm.<sup>22</sup>

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2009 hat ebenso den Nutzen von Biomarkern für die frühe HCC-Diagnostik, in diesem Fall von AFP und Des-Gamma-Carboxy-Prothrombin (DCP), untersucht. Es wird hier ebenfalls darauf hingewiesen, dass zwar Biomarker für die Unterstützung des Ultraschalls sinnvoll wären, jedoch weder das AFP noch DCP dafür geeignet seien. Somit ist laut Lok et al weiterhin die Sonographie zu bevorzugen.<sup>38</sup> Auch Bruix und Sherman schreiben in ihrem Update zum HCC-Management 2011, dass von einer AFP-Bestimmung im Rahmen von Screening und Diagnostik Abstand genommen werden soll. Darin erwähnt wird das empfohlene Ultraschall-basierte Screening im Abstand von sechs Monaten. Zur Diagnostik sollen ebenfalls bildgebende Verfahren mit eventuell ergänzender Biopsie herangezogen werden.<sup>41</sup>

Die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gibt dabei als evidenzbasierte Empfehlung an, dass Tumormarker nicht zur initialen HCC-Diagnostik herangezogen werden sollen. Konsensbasiert wird jedoch darauf hingewiesen, dass diese im Verlauf sinnvoll eingesetzt werden können.<sup>15</sup>

Die EASL-Guidelines weisen auf die ungeklärte Stellung der AFP-Bestimmung bei der HCC-Diagnostik hin, da Studienergebnisse diesbezüglich sehr variable Ergebnisse lieferten. Somit lässt sich hierfür keine klare Empfehlung aussprechen. Jedoch haben sich AFP-Werte über 200 bzw. 400 ng/ml in Forschungsbedingungen als Hinweis für eine schlechte Prognose herausgestellt.<sup>6</sup>

### 3.4.4. Biopsie

#### Die Biopsie zur Diagnosesicherung

Laut EASL-Guidelines ist für die Diagnosestellung eines HCCs in nicht-zirrhotischer Leber eine Biopsie und histologische Beurteilung unumgänglich. Im Falle einer Leberzirrhose ist die Biopsie nicht notwendig, jedoch kann diese die Diagnosestellung unterstützen, wenn die Bildgebung nicht die HCC-definierenden Kennzeichen liefert.<sup>6</sup> Für PatientInnen, bei denen eine Leberzirrhose fraglich ist, wird derselbe diagnostische Pfad wie für Nicht-Zirrhose PatientInnen empfohlen. Darüber hinaus bietet die Biopsie den Vorteil, dass weitere, das restliche Lebergewebe betreffende Aussagen gemacht werden können. Wie nachfolgend erwähnt wird, können Biopsien auch wiederholt werden. Dies ist beispielsweise bei unschlüssigen Histologie-Befunden, bei Größenzunahme des Tumors oder veränderter Darstellung in der Bildgebung während des Follow-Up in Abwesenheit von HCC-typischem Kontrastmittelverhalten sinnvoll. Eine weitere häufige Indikation für eine Biopsie bei einer Leberzirrhose sind Läsionen unter 2 cm Durchmesser, weil die bildgebende Aussagekraft in diesen Fällen oft nicht ganz ausreichend ist.<sup>6</sup>

Histologisch lassen sich die meisten HCCs zu den gut-differenzierten, wenig-differenzierten oder anaplastischen Formen zuteilen. Bei den Wachstumsformen des hochdifferenzierten HCCs lässt sich eine fibrolamelläre Form abgrenzen, die überwiegend bei jüngeren PatientInnen vorkommt und durch die meist gute Resektabilität eine bessere Prognose aufweist.<sup>1,15</sup> Bezüglich histologischer Einteilung wird in der deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2013 die WHO-Klassifikation nahegelegt. Hierbei werden Sonderformen, wie z.B. das fibrolamelläre HCC, das frühe oder progrediente HCC unterschieden sowie auch die Abgrenzung zum intrahepatischen CCC, gutartigen Läsionen oder Lebermetastasen berücksichtigt.<sup>15</sup> Im Falle einer Tumoresektion oder histologischen Aufarbeitung der Explantleber nach OLTX sollen diese Präparate anhand der TNM-Klassifikation beschrieben werden. In der Beschreibung sollen auch Typing, Grading und R-Status (Resektionsrand) sowie der Zustand der Restleber enthalten sein. Nach einer Resektion oder Transplantation können dadurch u.a. Aussagen über Prognose und Therapieoptionen ermöglicht werden.<sup>15</sup>

Schmidt und Vogel geben in ihrer Literatur einen positiven Vorhersagewert von 100% für die Biopsie an. Ein negatives Biopsieergebnis ist jedoch keine Garantie für den Ausschluss eines HCCs, daher sollte erneut eine Gewebeentnahme vorgenommen werden oder auf eine weitere bildgebende Methode mit Kontrastmittel zurückgegriffen werden. Falls die zweite Biopsie ebenfalls negativ und die Bildgebung auffällig ist, ist eine Kontrolle nach 6 bis 8 Wochen indiziert.<sup>7</sup> Immunhistochemische Nachweise zur Unterscheidung eines HCCs von anderen Läsionen wurden im Rahmen einer japanischen Studie, welche 2003 veröffentlicht wurde, untersucht. Dabei wird die Entwicklung von HCCs auf dem Boden chronischer Lebererkrankungen über

Präkanzerosen und HCC-Frühhformen hin zu fortgeschrittenen HCCs genannt. Frühformen mit gleichzeitig in derselben Läsion vorliegenden fortgeschrittenen HCCs verdeutlichen diesen Prozess. Dies macht man sich in molekulargenetischen Analysen zu Nutze, um zwischen Frühformen, Spätformen und nicht-kanzerösen Läsionen zu unterscheiden. Bei Früh-HCCs zeigte sich v.a. das Hitzeschock-Protein 70 (HSP70) überreguliert. Immunhistochemische Nachweise zeigten Überexpressionen dieses Proteins einerseits bei Früh-HCCs im Vergleich zu Präkanzerosen und andererseits bei fortgeschrittenen HCCs im Vergleich zu Früh-HCCs. Mit dieser Studie wird der Nutzen von molekularen Markern unterstrichen, wobei insbesondere das HSP70 als sensitiver Marker für die Abgrenzung von HCCs zu nicht-malignen Läsionen oder Präkanzerosen eingesetzt werden kann.<sup>42</sup>

#### Komplikationen und Nebenwirkungen der Biopsie

Stichkanalmetastasen nach Gewebeentnahmen treten in maximal 3% der Fälle auf.<sup>7</sup> Eine Metanalyse lieferte mit 2,7% ähnliche Angaben.<sup>43</sup> Komplikationen in Folge von Leberbiopsien sind selten und bewältigbar, daher sind dies keine Gründe, um von einer Biopsie abzusehen. Als mögliche Komplikationen werden neben Stichkanalmetastasen auch Blutungen genannt. Diese haben jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf oder das Gesamtüberleben.<sup>6</sup> In einer bereits 1988 veröffentlichten Arbeit, wurde bei 4 von 1060 (0,38%) Leberbiopsien (perkutane Feinnadelpunktion) eine signifikante Blutung ausgelöst. Die Blutungsrate spezifisch für HCC-PatientInnen mit Feinnadelpunktion betrug jedoch 2,5%.<sup>44</sup>

### **3.5. Staging und Prognose, Erklärung der Begriffe und Konzepte**

Im folgenden Kapitel sollen das HCC-Staging mittels TNM- und Barcelona-Klassifikation beschrieben werden, im Anschluss erfolgt ein Einblick in die Prognose von HCCs in Abhängigkeit des Tumorstadiums.

Da das Barcelona-Schema, welches für PatientInnen mit HCC in zirrhotischer Leber ein wichtiges Instrument zur Therapieentscheidung sowie Prognoseabschätzung darstellt<sup>6</sup>, eine zentrale Rolle in dieser Masterarbeit einnimmt, sollen die Begrifflichkeiten dieser Klassifikation ebenfalls in diesem Kapitel genauer beschrieben werden.

#### **3.5.1. Staging**

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für das Staging die TNM-Beschreibung. Da für die Prognose neben dem Tumorstadium auch der allgemeine Gesundheitszustand der PatientInnen, die Leberfunktion sowie die Lebenserwartung in Abhängigkeit von Therapien relevant sind, soll

zusätzlich auf die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation zurückgegriffen werden, da diese auch Therapieentscheidungen unterstützen kann.<sup>15</sup>

In den Guidelines der European Society for Medical Oncology (ESMO)<sup>45</sup> findet man eine Darstellung zur TNM-Klassifikation auf Basis der 8. Auflage der Union internationale contre le cancer (UICC)<sup>46</sup>. Dabei lässt sich Folgendes zusammenfassen:<sup>45</sup>

„T“ nimmt Bezug auf den Primärtumor:<sup>45,46</sup>

TX	keine Beurteilung des Primärtumors möglich
T0	kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1a	einzelner Tumor mit max. 2 cm Durchmesser, mit oder ohne Gefäßeinbruch
T1b	einzelner Tumor über 2 cm Durchmesser, kein Gefäßeinbruch
T2	einzelner Tumor über 2 cm und Gefäßeinbruch multiple Herde mit jeweils max. 5 cm Durchmesser
T3	Multiple Herde mit Durchmesser über 5 cm
T4	ein oder mehrere Herde mit Infiltration eines größeren Pfortader- oder Lebervenenastes Befall benachbarter Organe (Ausnahme Gallenblase), Perforation des viszerale Peritoneums <sup>45,46</sup>

„N“ betrifft regionale Lymphknoten:<sup>45,46</sup>

NX	keine Beurteilung möglich
N0	es liegen keine regionären Lymphknotenmetastasen vor
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen <sup>45,46</sup>

„M“ bezieht sich auf das Vorliegen von Fernmetastasen:<sup>45,46</sup>

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen <sup>45,46</sup>

Aus der TNM-Klassifikation ergibt sich die UICC-Stadieneinteilung, welche die Stadien IA, IB, II, IIIA, IIIB, IVA (T4-Stadium) und IVB (M1) umfasst.<sup>45</sup>

In den EASL-Guidelines findet man ähnliche Empfehlungen. Auch hier werden neben der Tumorlast, die Leberfunktion und Performance Status/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status als notwendige Informationen für weitere Therapieentscheidungen genannt. In dieser Quelle wird ebenfalls die BCLC-Klassifikation als die für Prognose und Therapieentscheidungen geeignete Einteilung empfohlen.<sup>6</sup>



### BCLC-Klassifikation – Erklärung der Begriffe und Konzepte

In vielen Fällen von Tumorerkrankungen, kann direkt auf Basis des Stagings eine Therapie nahegelegt bzw. durch das Tumorstadium bei Erstdiagnose die Prognose abgeschätzt werden. Im Falle von HCC-Erkrankungen gestaltet sich die Prognoseeinschätzung meist schwierig und aufwändiger. Die BCLC-Klassifikation wurde u.a. in Anlehnung an randomisierte Studien entwickelt. Berücksichtigt werden dabei das Tumorstadium, Leberfunktion, Gesundheitszustand, Klinik bzw. Symptome des HCCs. Diese Parameter ermöglichen die Zuteilung in Krankheitsstadien und damit verknüpft werden empfohlene Therapieoptionen.<sup>47</sup>

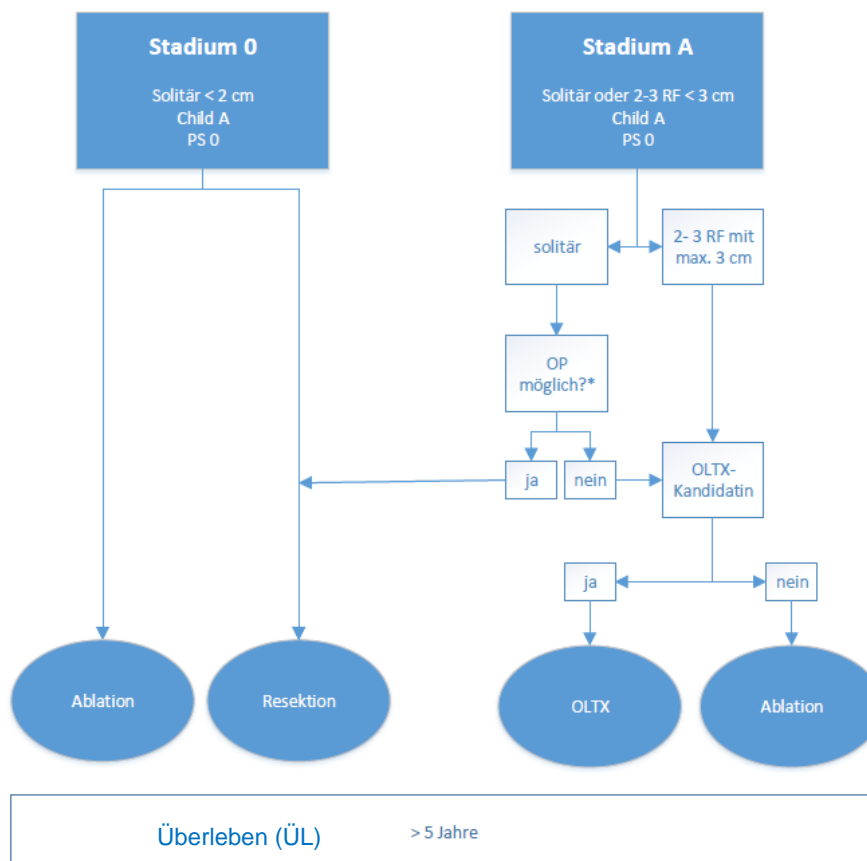
Bereits 1999 wurde in einer Studie bezüglich BCLC-Klassifikation Stellung genommen. Zu diesem Zeitpunkt unterschied man in der Klassifikation nur 4 Gruppen mit stadiengerechten Therapieempfehlungen.<sup>48</sup> Aus dem Jahr 2003 findet man eine Einteilung in fünf Untergruppen, es wurde um ein sehr frühes Stadium 0 ergänzt.<sup>49</sup>

Ein Vorteil der BCLC-Klassifikation wird in der bereits erwähnten Verknüpfung eines Krankheitsstadiums mit Therapieoptionen gesehen. Hier wird beschrieben, dass die Stadien 0 und A einer radikalen Therapie zugeführt werden können. Im Stadium A finden sich asymptomatische frühe HCCs. Geeignet für eine Resektion sind laut dieser Quelle PatientInnen mit nur einem Herd und ohne relevante portale Hypertension oder Bilirubinauslenkung. Eine Transplantation soll bei singulären HCCs unter 5 cm Durchmesser und vorhandener Leberfunktionseinschränkung oder bis zu drei Herden unter 3 cm in Erwägung gezogen werden. Zur Überbrückung von Wartezeiten auf der Transplantliste können weitere Maßnahmen, wie z.B. eine Resektion oder perkutane lokalablativ Therapien, angeboten werden damit die PatientInnen innerhalb der Transplantkriterien verbleiben. Als perkutane lokalablativ Interventionen, welche auch bei kleinen, nicht-resektablen HCCs eingesetzt werden, werden die Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation oder Ethanol-Injektion genannt. Im Stadium B, wo man asymptomatische PatientInnen mit multinodulären nicht-resektablen HCCs findet, stellt die Chemoembolisation die Therapie der Wahl dar. Dies gilt v.a. für eine kompensierte Zirrhose im Child-Stadium A. Im fortgeschrittenem Stadium C, wo Gefäßinfiltrationen oder extrahepatische Läsionen vorliegen, bzw. ein eingeschränkter Performance Status (PS 1 bis 2), kann eine Systemtherapie angeboten werden. Zahlreiche Substanzen haben in den letzten Jahren ihre Zulassung bekommen. Im Endstadium D soll auf Basis dieser Angaben eine symptomatische Therapie angestrebt werden.<sup>48, 49</sup>

In der unten dargestellten Abbildung 2 werden die BCLC-Stadien basierend auf der Grafik (Fig. 3 auf Seite 196) aus den EASL-Guidelines<sup>6</sup> im Journal of Hepatology 2018 vol. 69 veranschaulicht. Der Übersicht halber, wurde die Abbildung zwischen Stadium A und B geteilt. Im oberen Teil der Grafik sind die prognostischen Stadien ersichtlich, welche sich in ein sehr frühes Stadium 0, frühes Stadium A, intermediäres Stadium B, fortgeschrittenes Stadium C und Endstadium D gliedert. In

den Feldern mit den genannten Stadien findet man die klinischen Kriterien, welche im jeweiligen Stadium vorliegen sollen. Dabei sind der Performance Status (oder ECOG-Status), die Leberfunktion (mittels Child-Pugh-Stadien) und die Anzahl und Größe der Tumorherde entscheidend. Wenn man die Pfeile unter den Stadien verfolgt, findet man die dem jeweiligen Stadium zugeschriebenen Therapieempfehlungen. Im unteren Teil der Grafik wird das den Stadien entsprechende Survival angegeben. Mit „\*“ wird hier „OP möglich“ bzw. in den EASL-Guidelines die Beschreibung von optimalen OP-KandidatInnen genannt, wobei u.a. ein Child-A Stadium und ein MELD-Score unter 10 Punkten vorliegen sollen bzw. auch der Grad der portalen Hypertension, Anteil des Restleber-Parenchyms etc. berücksichtigt werden sollen.<sup>6</sup> In dieser Abbildung wird in allen Stadien mit Ausnahme von BCLC D bezüglich Leberfunktion das Child-Stadium A vorausgesetzt. In den EASL-Guidelines findet man hier die Beschreibung einer erhaltenen Leberfunktion, dabei wird eine Child A-Zirrhose ohne Aszites vorausgesetzt. Allgemein gilt die BCLC-Klassifikation für HCCs in zirrhotischer Leber.<sup>6</sup>

Der Weg zur OLTX wird laut der erklärten Abbildung nur im BCLC-Stadium A empfohlen, unter den Bedingungen, dass eine Patientin/ein Patient mit einem solitären HCC für eine Resektion nicht geeignet ist oder zwei bis drei Herde mit dem maximal geforderten Durchmesser von 3 cm vorhanden sind. Falls diese PatientInnen dennoch nicht als Transplantat kandidatInnen in Frage kommen, stellt die Ablation eine Therapiealternative dar.<sup>6</sup>



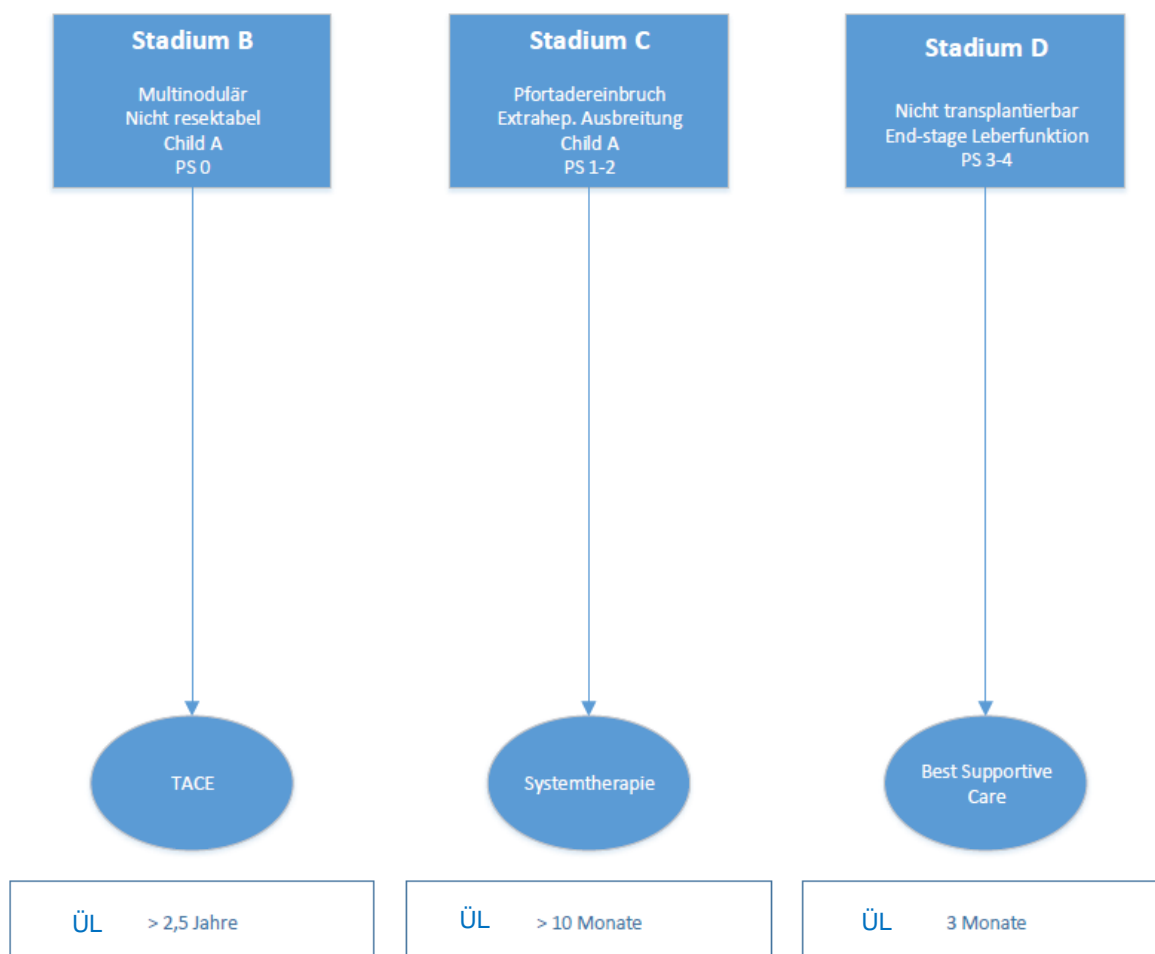


Abbildung 2: BCLC-Klassifikation (auf Basis der EASL Clinical Practice Guidelines 2018)

ÜL = Überleben

### 3.5.2. Prognose

Die Prognose betreffend, verweisen Arastéh et al auf die meist weniger erfreulichen Verläufe, welche häufig durch Tumorkachexie oder Leberversagen bei bestehender Zirrhose (Coma hepaticum, Varizenblutung) letal enden. Zusätzlich befinden sich ca. 80% der PatientInnen bereits zum Diagnosezeitpunkt in einem nicht kurativen Stadium. Ohne Therapie überleben weniger als 5% die nächsten fünf Jahre.<sup>1</sup>

Eine 2013 veröffentlichte Studie hat für PatientInnen im BCLC-Stadium B das Überleben nach einer Transarteriellen Chemoembolisation (TACE) bzw. Resektion verglichen. Die Ein-, Drei- und Fünfjahres-Überlebensraten lagen bei ca. 84% bzw. 69%, 59% bzw. 29% und 37% bzw. 14%.<sup>50</sup> Eine 2019 veröffentlichte chinesische Studie, welche ebenfalls PatientInnen im BCLC-Stadium B mit primärer Therapie einer TACE untersucht hat, hat ein medianes Überleben von 18 Monaten festgestellt. Die Ein-, Drei- und Fünfjahres-Überlebensraten betrugen ca. 61%, 24% und 13,5%.<sup>51</sup>

Im Stadium BCLC B gilt laut EASL-Guidelines die TACE als Therapie der Wahl.<sup>6</sup> Wobei sich in einer Studie mediane Überlebensraten von über 3 Jahren bzw. ein Fünfjahres-Überleben von ca. 34% erzielen ließen.<sup>52</sup> Eine weitere Studie erreichte mit fast 30% Fünfjahres- und einem medianen Überleben von ca. 44 Monaten ähnliche Werte.<sup>53</sup> Eine 2008 veröffentlichte Studie hat für PatientInnen mit fortgeschrittenem HCC (BCLC C) die Systemtherapie mit Sorafenib untersucht, wodurch sich das mediane Überleben von 7,9 Monaten auf 10,7 Monate verbessern ließ.<sup>54</sup>

Eine Studie fasst die Überlebensraten unbehandelter HCC-PatientInnen aller Barcelona-Stadien zusammen. Das mediane Überleben lag bei etwa 38 Monaten im BCLC-Stadium 0, 25 Monaten im Stadium A, 10 Monaten im Stadium B, 7 Monaten im Stadium C und 6 Monaten im Stadium D.<sup>55</sup> Eine argentinische Studie hat ebenfalls Überlebensraten von PatientInnen in den BCLC-Stadien B, C und D untersucht. Das mediane Überleben in diesen Stadien lag bei 15, 5 und 3 Monaten.<sup>56</sup>

Eine 2007 veröffentlichte japanische Studie hat Klinik und Prognose von HCC-PatientInnen mit extrahepatalen Metastasen untersucht. Bei Diagnosestellung wiesen 12,5% extrahepatale Metastasen auf. Bei der Häufigkeit der befallenen Organsysteme betrafen 47% die Lunge, 45% Lymphknoten, 37% Knochen und 12% die Nebennieren. Das Überleben nach der Diagnose der extrahepatalen Metastasen betrug nach 6, 12, 24 und 36 Monaten 44,1%, 21,7%, 14,2% und 7,1%. Das mediane Überleben betrug 4,9 Monate, wobei 11% der Patientinnen an Metastasen verstarben, die anderen durch das HCC selbst oder ein Leberversagen. Somit wird in dieser Studie einerseits die schlechte Prognose eines HCCs unterstrichen und andererseits verdeutlichen die Ergebnisse die Wichtigkeit einer Therapie des Primums auch bei Vorliegen extrahepataler Metastasen.<sup>57</sup> In einer 2013 veröffentlichten koreanischen Studien wiesen 15,9% der PatientInnen beim Staging extrahepatale Metastasen auf.<sup>58</sup> Die EASL-Guidelines empfehlen bei extrahepatalen Metastasen sowie einer Tumorgefäß-Invasion eine OLTX als kontraindiziert zu betrachten.<sup>6</sup>

Die OLTX als kurative Methode weist Fünfjahres-Überlebensraten von ca. 70% auf, bei einer Resektion in nicht-zirrhotischer Leber bzw. zirrhotischer Leber werden Raten von 40 bis 60% bzw. 30 bis 50% genannt. Mit der Radiofrequenzablation (RFA) werden ähnliche Überlebensraten wie mit einer Resektion in zirrhotischer Leber erreicht.<sup>7</sup> Genauere Informationen zur OLTX folgen im Kapitel 3.6..

### **3.6. Therapie des HCCs – Aktuelle Theorien, Studien, Erkenntnisse**

Aktuelle Angaben und Empfehlungen einerseits hinsichtlich Therapie eines HCCs in verschiedenen Stadien, andererseits auch zur Früherkennung oder Diagnostik findet man in verschiedenen Guidelines. Für diese Masterarbeit wurden diesbezüglich v.a. die deutschsprachige S3-Leitlinie von Greten et al<sup>15</sup> oder auch die aktuellen EASL<sup>6</sup>- und ESMO-Guidelines<sup>45</sup>

herangezogen. Neben einem Gesamtüberblick über die therapeutischen Möglichkeiten eines HCCs soll das Hauptaugenmerk dieses Kapitels auf die OLTx gerichtet sein.

Arastéh et al verweisen bei der HCC-Therapieentscheidung auf die BCLC-Klassifikation und die wegweisende Rolle von Leberfunktion, PatientInnenzustand und Ausmaß der Tumorerkrankung.<sup>1</sup>

### **3.6.1. Kurative Therapieansätze (lokal-ablative Verfahren, OLTx, Resektion)**

Arastéh et al. betonen, dass kurative Verfahren, wozu auch die OLTx oder die Leberteileresektion zählen, nur selten angewandt werden können. Weiters sind an dieser Stelle die RFA und Mikrowellenablation zu nennen. Diese lokalen Methoden können bei Tumoren mit bis zu 2 cm Durchmesser kurativ eingesetzt werden.<sup>1,15</sup>

Für adjuvante Therapien nach Resektion, OLTx oder lokal-ablativen Verfahren bei frühen oder mittelgradigen HCCs gibt es laut ESMO-Guidelines keine Empfehlung.<sup>45</sup>

#### **Lokal-ablative Verfahren**

Lokal-ablative Methoden stellen neben den chirurgischen Möglichkeiten eine kurative Therapiealternative dar. Darunter fallen laut Schmidt und Vogel in ihrer 2016 erschienenen Literatur die RFA und die Perkutane Ethanol-Injektionstherapie (PEI). Die RFA und Resektion weisen annähernd gleiche Resultate bei PatientInnen im BCLC-Stadium 0 auf. Allgemein gilt die PEI der RFA unterlegen, auch die Rezidivraten sind bei der RFA eher zufriedenstellend. Somit wurde die PEI bereits weitgehend durch die RFA verdrängt und spielt meist nur mehr bei nicht möglicher RFA eine Rolle. Zu erwähnen sind hierbei neuere Verfahren, wozu auch die Mikrowellenablation zählt, dessen Ergebnisse denen der RFA gleichen. V.a. HCCs mit einem Durchmesser unter 2 cm kommen für eine kurative RFA in Betracht. Bei zunehmendem HCC-Durchmesser können weniger hohe Temperaturen im Tumor erzielt werden, was sich negativ auf den Therapieerfolg auswirkt.<sup>7</sup>

Thermisch-ablative Verfahren wie die Mikrowellenablation oder RFA werden als Therapie der Wahl für das BCLC-Stadium 0 angesehen.<sup>45</sup> In den EASL-Guidelines wird die RFA als Goldstandard für die HCC-Therapie im BCLC-Stadium 0 und A angeführt, welche für eine Resektion nicht in Frage kommen. Weiters kann die RFA eine Alternative zur Resektion von solitären HCCs mit einem Durchmesser zwischen 2 und 3 cm darstellen, wobei u.a. die Lage des Tumors oder PatientInnen-bezogene Faktoren eine Rolle spielen. Die RFA kann bei geeigneter HCC-Lokalisation und BCLC-Stadium 0 auch bei potenziellen Resektions-Kandidatinnen als Therapie der Wahl überlegt werden. Die Mikrowellen-Ablation scheint zufriedenstellende

Resultate hinsichtlich Überlebens und lokaler Therapiekontrolle zu erzielen. Weitere ablativ Verfahren und strahlentherapeutische Ansätze werden derzeit noch untersucht.<sup>6</sup>

## **Lebertransplantation**

Die OLTX bietet die Möglichkeit einer kurativen Behandlung sowohl von Seiten des HCCs als auch der zugrundeliegenden Leberzirrhose.<sup>7</sup> Allgemein wird eine OLTX u.a. elektiv bei einer Lebererkrankung im Endstadium aber gutem PatientInnen-Zustand oder als Notfall beim akuten Leberversagen eingesetzt. Laborwerte wie das Kreatinin, International Normalized Ratio (INR) oder Bilirubin ergeben einen Model for End-stage Liver Disease (MELD) -Score, welcher einerseits das Abschätzen einer kurzfristigen Prognose und andererseits die Priorisierung von PatientInnen zur OLTX ermöglichen soll.<sup>1</sup>

### Vor- und Nachteile einer OLTX

Auch in einem rezenten UpToDate-Artikel beschreiben Tsoulfas et al die OLTX neben der Resektion als kurative Therapieoption für HCC-PatientInnen. Beide Therapien kommen jedoch für den überwiegenden Teil der PatientInnen u.a. auf Grund einer eingeschränkten Leberfunktion oder zu weit fortgeschrittenem Tumorbefund gar nicht mehr in Frage. Als besonderer Vorteil der OLTX wird auch hier die gleichzeitige Therapie des HCCs und der Leberzirrhose, woraus wiederum ein erneutes HCC entstehen kann, genannt.<sup>59</sup>

Wegen der steigenden Wartedauer auf die OLTX, welche aber grundsätzlich je nach Blutgruppe stark variieren kann, mussten in einer Studie von Llovet et al 25% der ursprünglich gelisteten PatientInnen von der Transplantliste gestrichen werden, was mit einer drastischen Verschlechterung des Überlebens einhergeht. Der gravierende Nachteil der OLTX lässt sich laut dieser Quelle folglich in der Wartezeit auf der Transplantliste mit dem Risiko eines Tumorprogresses festmachen.<sup>60</sup>

In Europa halten sich Lebendspenden für Lebertransplantation in Grenzen, jedoch stellen diese in individuellen Fällen eine Option dar.<sup>6</sup>

Nach einer Transplantation rät man zur Immunsuppression, um einer Transplantatabstoßung vorzubeugen. Der Nachteil dieser Therapie spiegelt sich im Risiko eines erneuten Tumorleidens wider. Der ideale Weg liegt daher in einer möglichst geringen aber ausreichenden Dosierung der Immunsuppression.<sup>1,59</sup>

### Transplantkriterien: Mailand-Kriterien und erweiterte Transplantkriterien

Die Mailand-Kriterien gelten als Maßstab für die Auswahl von geeigneten Transplant-KandidatInnen<sup>6</sup> und dienen als Hilfestellung für die Entscheidung für oder gegen eine OLTX, da diese trotz ihrer Vorteile mit einer gewissen Rezidiv-Wahrscheinlichkeit einhergeht. Wie bereits

erwähnt, werden die Mailand-Kriterien eingehalten beim Vorliegen eines einzelnen HCC-Herdes mit einem Durchmesser von maximal 5 cm oder bei bis zu 3 HCC-Herden mit einem maximalen Durchmesser von 3 cm. Dabei dürfen weder eine Infiltration der Pfortader noch ein extrahepatischer Befall nachweisbar sein.<sup>7</sup> Bei HCCs in zirrhotischer Leber wird auf die evidenzbasierte Empfehlung zur OLTX bei Tumoren innerhalb der Mailand-Kriterien hingewiesen. Auch diese Leitlinie weist auf die Kontraindikation für eine OLTX bei extrahepatischer Ausbreitung oder makroskopischem Nachweis eines Gefäßeinbruchs hin.<sup>15</sup>

Ähnliches findet man in den EASL-Guidelines oder in einer Studie von Mazzaferro et al. Hierbei wird ebenfalls die OLTX als Therapie der Wahl für nicht zur Resektion geeigneter HCCs innerhalb der Mailand-Kriterien diskutiert.<sup>6,61</sup> Die Kontraindikationen werden in mehreren Guidelines gleichermaßen mit extrahepatischen Metastasen und Gefäßeinbrüchen beschrieben.<sup>6,45</sup>

Die up-to-seven-Kriterien stellen erweiterte Transplantkriterien dar und beziehen sich auf die Summe des Durchmessers des größten Herdes und der Anzahl der Herde. In einer Studie wurde der Einsatz der up-to-seven-Kriterien untersucht. Der Zweck der erweiterten Kriterien wird darin dargestellt, um mehr PatientInnen einer OLTX ohne Einbußen des Outcomes zuführen zu können. Im Rahmen dieser Studie lag das 5-Jahres-Überleben in den Mailand- und up-to-seven-Kriterien Gruppen bei 89,7% und 76,6%. Das Tumor-freie Überleben nach 5 Jahren betrug in den genannten Gruppen 86,2% und 75,6%. Eine OLTX-Entscheidung innerhalb der up-to-seven-Kriterien lieferte dieser Studie zu Folge, verglichen mit den Mailand-Kriterien, deutlich schlechtere Überlebenszahlen, diese können jedoch in individuellen Fällen nach strenger Evaluierung in Betracht gezogen werden können.<sup>62</sup>

In den ESMO-Guidelines wird Stellung zu großzügigeren Entscheidungsvorgaben in Richtung OLTX genommen. Dabei werden u.a. die up-to-seven- oder University-of-California-San-Francisco- (UCSF) Kriterien genannt. Das Vorgehen nach den UCSF-Kriterien (eine Läsion mit maximal 6,5 cm oder maximal drei Herde, wobei der größte maximal 4,5 cm Durchmesser aufweisen, bzw. ein Gesamttumordurchmesser von 8 cm nicht überschritten werden soll) erzielte annähernd gleiche Outcome-Zahlen wie die Mailand-Kriterien. Somit könnten die UCSF-Kriterien für HCC-PatientInnen außerhalb der Mailand-Kriterien in Erwägung gezogen werden.<sup>45</sup>

Laut EASL-Guidelines wird jedoch keine klare Empfehlung für die oben beschriebenen erweiterten Kriterien ausgesprochen. Allerdings wird für PatientInnen, welche primär nicht die Mailand-Kriterien erfüllen, die Möglichkeit von Downstaging-Therapien angesprochen, mit denen schließlich die Kriterien erreicht werden können.<sup>6</sup>

Die Mailand-Kriterien schließen, wie erwähnt, viele HCC-PatientInnen von einer kurativen Therapie wie der OLTX aus. Es gibt in der Literatur Hinweise, dass möglicherweise auch weitere Faktoren wie die Tumorbilogie oder Gefäßinvasionen das Outcome nach einer OLTX beeinflussen können. Die Drop-Out Rate für gelistete HCC-PatientInnen beträgt ca. 30 bis 40%

bei einer Wartezeit von 6 bis 12 Monaten und korreliert einerseits mit der Wartezeit als auch mit der Tumorgroße. Daher finden Verfahren wie die TACE oder RFA als Bridging (wird im Kapitel 3.6.3. erklärt) bis zur OLTX ihren Einsatz.<sup>63</sup>

PatientInnen, welche bereits für eine OLTX gelistet wurden, sollen im Abstand von drei Monaten bildgebend kontrolliert werden (v.a. CT oder MRT).<sup>59</sup>

### Überlebensraten

Mazzaferro et al veröffentlichten bereits 1996 als Ergebnis ihrer Studie, dass ca. 75% der transplantierten PatientInnen, welche bei Einhaltung der Kriterien (1 Herd mit maximal 5 cm bzw. nicht mehr als 3 Herde mit maximal 1 cm Durchmesser) eine OLTX erhalten haben, nach vier Jahren noch am Leben und 83% ohne Rezidiv waren.<sup>61</sup> In anderen Quellen, wie beispielsweise einem UpToDate-Artikel, findet man Angaben zum Fünfjahres-Überleben nach einer OLTX von ca. 70 bis 75%.<sup>1,59,63</sup> Die ESMO-Guidelines empfehlen beispielsweise, dass OLTX-KandidatInnen die Mailand-Kriterien erfüllen sollen, um das dafür zu erwartende Fünfjahres-Überleben von 70% bzw. unter 10% Rezidivrate zu erreichen.<sup>45</sup>

### OLTX-Nachsorge

Die S3-Leitlinie empfiehlt bezüglich Nachsorge nach einer OLTX, dass über einen Zeitraum von zwei Jahren im Abstand von 3 bis 6 Monaten die Anwendung von Schnittbild-Untersuchungen, wobei sich v.a. eine mehrphasische MRT anbietet. Anschließend können die PatientInnen wieder im Rahmen der üblichen Früherkennung weiterbetreut werden. Falls zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose das AFP auffällig war, sollte dieses ebenfalls im Abstand von 3 Monaten (für zwei Jahre) und anschließend im halbjährlichen Intervall kontrolliert werden. Allgemein soll das Follow-Up mit dem Transplantzentrum abgesprochen sein.<sup>15</sup>

Auch in den ESMO-Guidelines lässt sich eine Empfehlung zum Follow-Up nach radikalen Therapien wie einer Resektion oder RFA nachlesen. Dabei sollen klinische Zeichen einer Dekompensation oder eines HCC-Rezidivs mittels CT oder MRT früh erkannt werden. Empfohlen wird auch hier ein Untersuchungsabstand von 3 Monaten in den ersten zwei Jahren, danach soll im halbjährlichen Intervall angeknüpft werden. Die ESMO-Guidelines empfehlen für fortgeschrittenere Erkrankungen, welche mittels TACE oder Systemtherapien behandelt wurden, ebenfalls eine klinische Untersuchung und CT oder MRT im oben genannten Intervall, um Therapieentscheidungen dementsprechend anpassen zu können.<sup>45</sup>

Für das Outcome nach OLTX ist mitunter das Rezidivrisiko entscheidend. Nach der OLTX ist mit einer Rezidivrate von 15,2% zu rechnen, wobei im Falle eines Rezidivs der Zeitpunkt und die Lokalisation entscheidend sind. V.a. frühe Rezidive weisen eine schlechte Prognose auf. Rezidive treten v.a. in Organen wie Leber, Lunge oder Knochen auf, seltener u.a. auch in der Nebenniere, Peritoneum oder Lymphknoten. Lokalrezidive der Leber treten früh auf, im Gegensatz zu



Lungenrezidiven, welche folglich auf Grund der längeren Therapie-Zeitspanne mit besseren Überlebenszahlen einhergehen.<sup>64</sup>

## **Resektion**

Für PatientInnen mit einem HCC ohne Zirrhose gilt laut Literatur die Resektion als Therapie der Wahl.<sup>7,15</sup>

Folgende Punkte gelten für HCCs auf dem Boden einer Leberzirrhose:

### Präoperative Risikoevaluierung

Bei der Überlegung für eine Resektion in zirrhotischer Leber müssen mehrere Parameter, wie u.a. die Leberfunktion, das Vorliegen einer portalen Hypertension, das nötige Ausmaß der Resektion und das verbleibende Lebervolumen sowie Komorbiditäten, berücksichtigt werden. Im Falle einer HCC-Resektion soll bei Leberzirrhose-PatientInnen die perioperative Sterblichkeit unter 3% liegen.<sup>6</sup> Entscheidend für die Resektion eines HCCs in zirrhotischer Leber ist primär die Lokalisation des HCCs, der Tumordurchmesser spielt hierbei eine untergeordnete Rolle. Bei Vorliegen einer Child-A-Zirrhose kann PatientInnen im BCLC-Stadium A auch eine Resektion empfohlen werden. Auf Grund des OP-Risikos bei portaler Hypertension sollen in diesen Fällen Nutzen und Risiko des Eingriffs streng evaluiert werden, da diese als relative Kontraindikation für eine Resektion eingestuft wird. Makrovaskuläre Gefäßeinbrüche stellen eine Kontraindikation für einen derartigen Eingriff dar. Kleine und einzelne HCCs können mittels Resektion zielführender entfernt werden.<sup>6,7</sup>

Falls eine R0-Resektion nicht möglich scheint oder die Leberreserve nicht ausreichend geschätzt wird, kann eine neoadjuvante TACE in Erwägung gezogen werden.<sup>15</sup>

### Resektion bei singulären Herden >2cm

In den EASL-Guidelines wird die Resektion für singuläre HCCs nahegelegt, wobei sich dafür v.a. HCCs mit einem Durchmesser über 2 cm anbieten, insofern ein ausreichendes Restlebervolumen und erhaltene Leberfunktion zu erwarten sind.<sup>6</sup>

### Resektion bei mehreren Herden innerhalb der Mailand-Kriterien

Eine Resektion kann ebenfalls bei Vorliegen von zwei oder drei Herden innerhalb der Mailand-Kriterien angestrebt werden, wobei u.a. der ECOG-Status, Komorbiditäten oder das Restlebervolumen nach der Resektion in der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden sollen.<sup>6</sup>

Auf Grund von hohen Rezidivraten nach einer Resektion, wird ein Follow-Up empfohlen, wobei meist Untersuchungen im Abstand von 3 oder 4 Monaten im ersten Jahr gewählt werden. Keine Empfehlung gibt es vor oder nach kurativen Resektionen.<sup>6</sup>

In einer Studie wurden die OLTX und Resektion als operative Therapien von Früh-HCCs gegenübergestellt. Das Ein-, Drei- und Fünfjahres-Überleben für die Resektion und OLTX betrugen 85%, 62% und 51% bzw. 84%, 69% und 69%. Als unabhängige Prädiktoren für das Überleben nach einer Resektion haben sich eine klinisch-relevante portale Hypertension und das Bilirubin herausgestellt (Fünfjahres-Überlebensraten von 74% bei deren Abwesenheit und 25% bei Vorhandensein von erhöhtem Bilirubin und portaler Hypertension). Für die Abschätzung des Überlebens nach einer OLTX war die Drop-Out-Rate von der Warteliste ausschlaggebend. Im ersten Intervall von 1989 bis 1995 betrug die mediane Wartezeit auf der Transplantliste 62 Tage und das Zweijahres-Überleben lag bei 84%. Im zweiten Intervall von 1996 bis 1997 betrug die mediane Wartezeit 162 Tage und das Zweijahres-Überleben lag bei 54%. Zusammenfassend ließ sich eine Drop-Out Rate im zweiten OLTX-Intervall von 23% nachweisen. Zwei Faktoren wurden als unabhängige Risikofaktoren für ein Drop-Out von der Warteliste ermittelt – ein erhöhter AFP-Wert und die Wartezeit. Diese Studie kam zum Entschluss, dass sowohl die OLTX als auch die Resektion für Früh-HCCs bei Leberzirrhose vergleichbare Ergebnisse liefern. Im Falle eines erhöhten Bilirubins oder HVP-G-Wertes könnten PatientInnen von einer OLTX profitieren. Auf Grund des Risikos für einen Tumorprogress während der Wartezeit auf die OLTX, wird auch hier die Möglichkeit von überbrückenden Therapien bis zur OLTX genannt.<sup>60</sup>

### **3.6.2. Palliative Therapieansätze (TACE, Systemtherapien, Best Supportive Care)**

Als palliative Verfahren werden die TACE und ebenfalls die RFA bzw. Mikrowellenablation eingesetzt. Als Systemtherapien stehen Tyrosinkinaseinhibitoren wie z.B. die Substanz Sorafenib bei Vorliegen von Metastasen zur Verfügung.<sup>1</sup>

#### Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Bei der TACE wird eine Mischung aus Chemotherapeutikum (z.B. Doxorubicin, Platinanaloga) und Lipiodol verwendet, welches superselektiv in die tumorversorgende Leberarterie injiziert wird, zum Abschluss erfolgt die Embolisation der Arterie.<sup>7</sup>

Die S3-Leitlinie empfiehlt die TACE als nicht-kurative Therapie für einzelne oder multifokale HCC-Herde bei PatientInnen mit einem ECOG-Status von maximal 2 nach Ausschluss eines extrahepatischen Befalls bzw. im Child-Stadium A oder B. Laut Leitlinie kann die TACE auch bei

einer Pfortaderthrombose unter bestimmten Bedingungen (bei segmentaler oder subsegmentaler Thrombose) in Betracht gezogen werden. Die Grundlage hierfür bilden Daten, welche zwar im Fall von Pfortaderthrombosen ein verringertes Überleben nachgewiesen haben, jedoch zeigte sich die Mortalität für 30 Tage unverändert.<sup>15</sup> Zu beachten ist dennoch, dass auf Grund einer Pfortaderthrombose der Blutfluss in der Leber verringert ist und dies durch eine TACE noch verstärkt werden kann, wodurch ein Risiko für ein akutes Leberversagen gegeben ist.<sup>65</sup>

In den EASL-Guidelines wird von einer TACE bei einem HCC mit extrahepatischer Absiedelung oder makroskopisch nachgewiesenen Gefäßeinbrüchen abgeraten.<sup>6</sup>

Die TACE wird vorwiegend im BCLC-Stadium B eingesetzt. Komplikationen treten in diesen Fällen bei schlechter Leberfunktion häufiger auf. Daher wird eine Vorstellung in einem Tumorboard mit interdisziplinärer Besetzung angeraten.<sup>7</sup> Auch die EASL-Guidelines erachten die TACE im BCLC-Stadium B als sinnvoll. Dabei dürften drug-eluting Substanzen ähnliche Wirkung zeigen wie die herkömmliche TACE.<sup>6</sup>

### Systemtherapien

Systemtherapien werden in fortgeschrittenen Stadien (meist BCLC C) eingesetzt. Dafür sollte eine einigermaßen gute Leberfunktion gegeben sein, z.B. Leberzirrhose im Child-Stadium A oder möglicherweise auch Child B. Die gängige Substanz hierfür ist Sorafenib, auch bekannt als Nexavar, ein Multi-Kinase-Inhibitor.<sup>7</sup> In einer randomisierten, doppelt-blinden, multizentrischen Placebo-kontrollierten Studie, welche 2008 veröffentlicht wurde, wurde die Effektivität von Sorafenib an PatientInnen mit fortgeschrittenem HCC getestet. Zusammenfassend konnte im Rahmen dieser Studie ein um beinahe 3 Monate längeres Überleben durch Sorafenib bei PatientInnen mit fortgeschrittener HCC-Erkrankung nachgewiesen werden. Sorafenib gilt daher als Standardtherapie in diesem Stadium.<sup>54</sup>

Keine Empfehlung bei der Behandlung von fortgeschrittenen HCCs spricht die ESMO-Guidelines auf Basis von fehlenden Überlebensvorteil für Chemotherapien aus. Für fortgeschrittene HCCs (BCLC C) mit erhaltener Leberfunktion wird auch hier Sorafenib als Standardtherapie empfohlen, gleiches gilt für PatientInnen im BCLC-Stadium B, welche unter lokalen Therapien eine Progression zeigen oder für diese nicht in Frage kommen.<sup>6,45</sup>

Eine mit Ergebnissen von Sorafenib vergleichbare Substanz stellt Lenvatinib dar und kann somit ebenfalls als Erstlinientherapie eingesetzt werden.<sup>6</sup> Eine Studie hat beide Substanzen als Erstlinien-Therapie für fortgeschrittene HCCs untersucht und vergleichbare Zahlen für das mediane Überleben (12,3 und 13,6 Monate für Sorafenib und Lenvatinib) erhalten.<sup>66</sup> Für die Therapie mit Lenvatinib sollte gleichermaßen ein BCLC-Stadium C mit erhaltener Leberfunktion im Child-Stadium A sowie ein guter ECOG-Status vorliegen sowie eine Pfortaderthrombose ausgeschlossen werden.<sup>6</sup>

Eine weitere Substanz, welche für die Zweitlinien-Systemtherapie zur Verfügung steht, ist Regorafenib. Regorafenib kann bei PatientInnen eingesetzt werden, welche zwar Sorafenib

tolerieren aber darunter einen Progress erlitten haben. Das mediane Überleben mit Regorafenib im Vergleich zur Placebo-Gruppe lag bei 10,6 Monaten (Placebo 7,8 Monate). Die Leberfunktion sollte hierbei neben dem ECOG-Status ebenfalls gut erhalten sein bzw. ein Child-Stadium A vorliegen.<sup>6,67</sup>

Als zusätzliche Systemtherapien stehen Cabozantinib (ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor) und Ramucirumab (ein Vascular Endothelial Growth Factor-Inhibitor) bei PatientInnen mit einem AFP über 400 ng/ml zur Verfügung. Cabozantinib konnte beispielsweise ein medianes Überleben von über 10 Monaten im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 8 Monaten erreichen.<sup>68–70</sup>

Nach initial enttäuschenden Ergebnissen der Checkpointinhibitor-Monotherapie mit Pembrolizumab<sup>71</sup>, zeigt sich nun eine Trendumkehr hin zur Verwendung von Kombinationstherapien. So konnte mit der erst kürzlich publizierte IMbrave150-Studie ein Überlebensvorteil der Kombinationstherapie Atezolizumab mit Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib in der Erstlinientherapie bewiesen werden.<sup>72</sup>

### Best Supportive Care

Bezüglich palliativmedizinischer Ansätze und Best Supportive Care empfehlen die EASL-Guidelines zur Therapie leichter Schmerzen Paracetamol mit einer täglichen Maximaldosierung von 3 g für PatientInnen mit einem HCC in zirrhotischer Leber. Opioide können zur Therapie stärkerer Schmerzen verwendet werden. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sollen vermieden werden. Zur Behandlung von Knochenmetastasen kann eine palliative Strahlentherapie als Schmerztherapie oder zur Prophylaxe von Frakturen indiziert sein. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose sollen Benzodiazepine mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden da diese das Sturz- und Verletzungsrisiko erhöhen und zu Veränderungen der mentalen Gesundheit führen können. Allgemein wird eine auf die PatientInnen abgestimmte Ernährung sowie eine psychoonkologische Unterstützung nahegelegt.<sup>6</sup>

### **3.6.3. Bridging-Verfahren**

Unter Bridging-Therapien, wozu beispielsweise lokal-ablative Methoden zählen, versteht man Überbrückungstherapien für gelistete PatientInnen bis zur OLTX.<sup>7</sup>

Derzeit gibt es keine ausreichend aussagekräftigen Ergebnisse randomisierter Studien bezüglich Bridging-Therapien. Man empfiehlt jedoch in diesem Artikel für gelistete PatientInnen mit einer Wartezeit von zumindest einem halben Jahr den Einsatz eines Bridgings.<sup>59</sup> Auch in den ESMO-Guidelines wird auf lange Wartezeiten für OLTX-KandidatInnen angesichts der eingeschränkten Anzahl an Spenderorganen hingewiesen. Während der Wartezeit kommt es immer wieder zu einem Fortschreiten des Tumors, wodurch das HCC außerhalb der Transplantkriterien gerät. In dieser Quelle wird bei einer geschätzten Wartedauer von über drei Monaten zu einer

überbrückenden Therapie wie Resektion, lokal-ablativen Verfahren oder TACE geraten. Ein Bridging kann laut ESMO-Guidelines das Risiko eines Fortschreitens der Tumorerkrankung verringern.<sup>45</sup>

Sofern durchführbar, werden auch in den EASL-Guidelines lokoregionäre Therapien vor der OLTX empfohlen, um das Risiko, im Verlauf von der Transplantliste gestrichen zu werden, geringzuhalten und um das Rezidivrisiko nach der OLTX zu minimieren.<sup>6</sup>

Bezüglich Bridging-Therapien verweist die S3-Leitlinie auf die RFA, TACE oder Resektion, welche angewendet werden sollen, wenn mit einer längeren Wartedauer auf der Transplantliste zu rechnen ist. Dabei kann neben dem Überbrücken der Listungsdauer auch die HCC-Erkrankung an sich eingedämmt werden. Der Vorteil von lokal-ablativen Bridging-Therapien liegt u.a. in der Möglichkeit, diese mehrfach einzusetzen. Ob Bridging-Therapien einen Überlebensbenefit bringen, ist derzeit umstritten und soll in prospektiven Studien geklärt werden. Lokale Therapien werden v.a. bei nicht-operablen HCCs eingesetzt (siehe Kapitel 3.6.2.). Auf Basis dessen finden Bridging-Therapien auch für gelistete PatientInnen ihren Einsatz.<sup>15</sup>

Eine retrospektive österreichische Studie hat Bridging-Verfahren (TACE oder RFA) vor einer OLTX mit dem Effekt auf das Gesamtüberleben nach der OLTX untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass in Summe 63% der eingeschlossenen Personen eine OLTX erhalten haben. Die Resultate bezüglich postoperativen Überlebens beider Gruppen (TACE und RFA) waren vergleichbar. Es zeigte sich jedoch, dass PatientInnen mit einem multimodalen Ansatz (Kombination mehrerer Verfahren) ein geringeres Überleben nach der OLTX aufwiesen. 21% mussten auf Grund eines Tumorprogresses von der Warteliste gestrichen werden, 9% starben während der Wartedauer, welche allgemein durchschnittlich bei 8,2 +/- 5,5 Monaten lag. Zum Zeitpunkt der Listung waren 70% innerhalb der Mailand-Kriterien. Im Schnitt wurden 1,8 Bridging-Behandlungen pro PatientIn durchgeführt. Nach der OLTX lagen die Überlebensraten nach einem, drei und fünf Jahren bei 82%, 78% und 76%. Zusammenfassend haben diese Ergebnisse gezeigt, dass die TACE und RFA vergleichbare Erfolge in ihrer Effektivität als bridge-to-transplant und Downstaging-Therapien liefern. Jedoch stellen möglicherweise HCC-PatientInnen, welche mehr als ein einzelnes Verfahren zum Bridging benötigen, auf Grund der gewonnenen Resultate eine Gruppe mit schlechterem Überleben nach einer OLTX dar.<sup>73</sup>

## **4. Material, Methoden**

Im folgenden Kapitel soll neben dem Ziel dieser Arbeit, das Studiendesign und PatientInnen-Kollektiv anhand gewählter Einschlussparameter beschrieben werden. Im Anschluss soll auf erhobene studienrelevante Parameter und Daten sowie die statistische Methodik eingegangen werden.

### **4.1. Begründung der Themenwahl, Fragestellung, Ziel der Arbeit**

90% aller primären Lebermalignome sind vom Typ des Hepatozellulären Karzinoms. In vielen Ländern, wie auch Österreich, steigt die Inzidenz nach wie vor an. Wesentlich ausschlaggebend für diesen Trend sind die hohen Zahlen an HCV-Infektionen in den Jahren zwischen 1940 und 1960.<sup>6</sup> Im Jahr 2017 gab es laut Statistik Austria 1040 neu entstandene Lebermalignome. Auch hierbei wird trotz des allgemein seltenen Auftretens auf die schlechte Prognose dieser Erkrankungen hingewiesen. Die altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität sind annähernd gleich hoch (jährlich erkranken ca. 11 pro 100.000 Personen und auch etwa gleich viele sterben daran). Ca. 25% der Lebermalignome werden erst in einem organüberschreitenden Stadium erkannt.<sup>74</sup>

Zusammenfassend stellt das HCC ein globales Gesundheitsproblem dar. Der Altersgipfel beim Auftreten eines HCCs liegt bei ca. 70 Jahren, wobei ein zentraler Risikofaktor die Leberzirrhose ausmacht. Jeder dritte Patient/jede dritte Patientin mit einer Leberzirrhose erkrankt im Laufe des Lebens an einem HCC.<sup>6</sup>

Die OLTX ermöglicht eine kurative Entfernung des HCCs sowie auch die Behandlung der zu Grunde liegenden Lebererkrankung.<sup>7</sup> Entscheidend für die Auswahl von OLTX-KandidatInnen sind die Mailand-Kriterien<sup>6</sup> (diese werden im Kapitel 3.6.1. erklärt).

Ziel dieser Arbeit ist es, Daten von PatientInnen zu erheben und analysieren, die im Zeitraum von 01.01.2008 bis 31.12.2018 auf Grund eines HCCs transplantiert wurden. Anhand dieser Daten soll untersucht werden, ob die gängigen Transplantkriterien eingehalten wurden, bei wie vielen PatientInnen ein Downstaging erfolgte und wie viele PatientInnen ein Rezidiv erlitten haben. Zusätzlich werden die Explanthistologie-Ergebnisse mit Befunden der Bildgebung oder Biopsie vor der OLTX verglichen, um mögliche Diskrepanzen im Staging und folglich in der Einstufung in Mailand- und BCLC-Kriterien erkennen und diskutieren zu können. Besondere Gewichtung dieser Arbeit liegt somit auf der Erfassung und Auswertung von Daten, welche das BCLC-Stadium der jeweiligen PatientInnen wiedergeben, um die Entscheidung hinsichtlich Transplantation nachvollziehen zu können. Ebenfalls kann erfasst werden, wie hoch das Einjahres-Überleben bzw. teilweise auch das Drei- und Fünfjahres-Überleben nach der OLTX ist.

Die gewonnen Daten sollen denen gängiger Literatur und aussagekräftiger Studien gegenübergestellt werden. Falls gravierende Unterschiede im Vergleich zur Literatur bestehen, kann diese Arbeit als Qualitätssicherung dienen und zur Optimierung der Therapie und Nachsorge beitragen.

Wir erwarten uns auf Basis der Angaben und Empfehlungen im Kapitel 3.5.1. und 3.6.1, dass nur PatientInnen, welche laut Barcelona-Klassifikation im Stadium A bzw. eventuell auch im Stadium 0 eingeteilt wurden, eine OLTX erhalten haben.

## **4.2. Studiendesign**

In diesem Kapitel sollen das PatientInnen-Kollektiv sowie die Einschlusskriterien dieser Arbeit präsentiert werden. Im Anschluss folgt ein übersichtliches Flowchart, um die Auswahl der PatientInnen zu veranschaulichen. Im zweiten Unterkapitel soll auf die erhobenen Parameter eingegangen werden.

### **4.2.1. PatientInnen-Kollektiv**

Es wurden weibliche und männliche PatientInnen im Alter von 18 bis 90 Jahren eingeschlossen, die wegen eines HCCs im Ordensklinikum Linz behandelt wurden und auf Grund dieser Tumorerkrankung in Wien, Graz oder Innsbruck (alle Transplant-Zentren Österreichs) transplantiert wurden. Als Zeitraum für die OLTX wurde der 01.01.2008 bis 31.12.2018 gewählt, wobei Daten aus Follow-Up-Untersuchungen nach dem Eingriff bis Mai 2020 berücksichtigt wurden.

Die Auswahl der eingeschlossenen Personen erfolgte über eine Diagnoseabfrage im Krankenhausdokumentationssystem des Ordensklinikum (SAP) basierend auf Leberambulanzterminen. Aus den oben genannten Einschlusskriterien ergab sich eine Stichprobe von 15 Patienten. Die Durchführbarkeit der Datenanalyse wurde vorab von der Ethikkommission des Landes Oberösterreich geprüft. Ab dem Zeitpunkt des positiven Ethik-Bescheides (Nr. 1248/2019) wurde mit der retrospektiven Auswertung begonnen. Die letzte Datenabfrage über das SAP erfolgte Ende Mai 2020, trotz sorgfältiger Recherche kann hierbei keine Garantie auf Vollständigkeit der Daten gegeben werden.

### Überprüfung der Einschlussparameter, Erstellung einer PatientInnen-Liste

Anhand der oben genannten Einschlusskriterien wurden zu Beginn zwei Listen erstellt. Eine Liste enthielt PatientInnen mit einem HCC und eine weitere Liste PatientInnen mit einer OLTX bzw. mit Listung zur OLTX. Beide Listen wurden verglichen und ein Excel-Dokument mit insgesamt 30 PatientInnen erstellt. Beim Einlesen in die Befunde zu Beginn der Dateneingabe mussten jedoch in Summe 15 PatientInnen wieder von unserer Liste gestrichen werden (die Abbildung 3 dient als Flowchart zur Übersicht). Die Gründe hierfür waren bei sechs (männlichen) Patienten, dass diese zu Beginn für die OLTX gelistet wurden, jedoch vor der OLTX verstorben sind. In 5 von 6 dieser Fälle wurden die Patienten auf Grund eines Krankheitsprogresses von der Transplantliste gestrichen. Ein Patient wurde nicht wegen eines Progresses von der Liste gestrichen, sondern ist noch vor der OLTX an der Grunderkrankung der Leberzirrhose mit folgender Dekompensation verstorben.

Bei 5 von 15 PatientInnen, wovon eine Person weiblich war, stellte sich heraus, dass zwar ein HCC diagnostiziert wurde, jedoch aus unbekannten Gründen nie eine Listung zur OLTX erfolgt ist. Somit wurden auch diese Fälle nicht zur Datenanalyse herangezogen.

Bei zwei von 15 gestrichenen PatientInnen (davon waren beide männlich) wurden die OLTX 2004 und im März 2019 durchgeführt und lagen somit außerhalb des gewählten Zeitraumes. Bei einem männlichen Patienten wurde das HCC erst bei der histologischen Aufarbeitung in der Explantleber nach der OLTX diagnostiziert. Da in dieser Arbeit jedoch Daten von PatientInnen ausgewertet werden, die auf Grund eines HCCs transplantiert wurden, konnte auch dieser Patient nicht berücksichtigt werden. Ein weiterer Fall wurde wegen eines lost-of Follow-Up von der PatientInnen-Liste gestrichen. Die Diagnose eines HCCs und die darauffolgende Listung war aus den Daten erhebbar, nicht jedoch die durchgeführte OLTX oder Follow-Up-Untersuchungen. Der Grund hierfür dürfte auf einen Wechsel der betreuenden Klinik zurückzuführen sein.

Einer der 15 berücksichtigten Patienten wurde primär palliativ behandelt, da seine Erkrankung bei Diagnosestellung außerhalb der Transplantkriterien eingestuft wurde. Es lag ein multizentrisches HCC vor. Auf Grund des guten Ansprechens auf die TACE konnte eine komplette Tumor-Regression erreicht werden, wodurch eine Listung zur Transplantation möglich wurde.

Zusammenfassend wurden von den anfänglich 30 ausgewählten PatientInnen 15 Personen in die Datenanalyse eingeschlossen, welche ausschließlich männlich waren.

Die letzte Datenabfrage bezüglich Follow-Up erfolgte im Mai 2020.



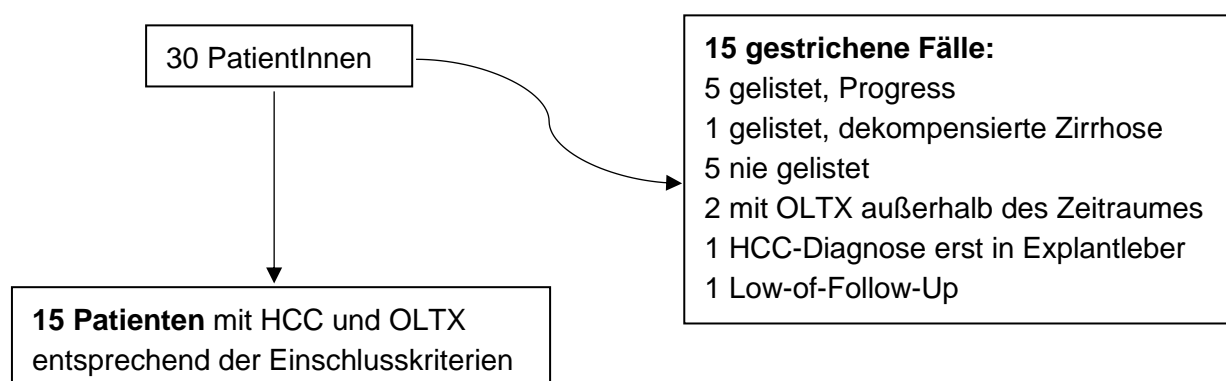


Abbildung 3: Flowchart Ausschluss von PatientInnen

#### 4.2.2. Studienrelevante erhobene Daten

Die gewonnenen Daten werden über eine fortlaufende Nummer pseudonymisiert einer Person zugeteilt und in eine passwortgeschützte Excel-Tabelle eingegeben.

Unten findet sich die gesamte Übersicht (Tabelle 2) der ausgewerteten Parameter mit Einheit und Variablentyp. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass, falls nicht anders angegeben, sich der überwiegende Teil der Parameter auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose bezieht.

##### PatientInnen-bezogene Parameter

Unter den PatientInnen-bezogenen Parametern wurden u.a. das Geschlecht, Geburtsdatum und das Datum der Erstdiagnose verwendet, um beispielsweise auf das Alter bei Diagnosestellung schließen zu können. Falls vorhanden, wurde auch ein Sterbedatum mit dem entsprechenden Todesalter erhoben sowie ob der Tod mit dem HCC assoziiert ist. Aus diesen Daten kann weiters der Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Tod errechnet werden.

##### Zirrhose-betreffende Parameter

Es wurden Angaben über das Vorliegen einer Zirrhose anhand von bioptischen oder bildgebenden Kriterien bereits zum Diagnosezeitpunkt (bzw. 6 Monate davor oder danach) erfasst. Zusätzlich wurden weitere Parameter, welche Aussagen über den Schweregrad der Zirrhose erlauben, ausgewertet (s.u.).

Bei der Ätiologie der Leberzirrhose wurden folgende Angaben unterschieden:

- 1) Alkoholtoxische Schädigung
- 2) Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)
- 3) Hepatitis B (HBV)
- 4) Hepatitis C (HCV)
- 5) Autoimmunerkrankungen (primär biliäre Cholangitis, primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis)
- 6) Andere Ursachen, kryptogen

Die Zirrhose wurde ergänzend durch eine vorhandene oder fehlende portale Hypertension beschrieben und die Werte ebenfalls zum Zeitpunkt um die Erstdiagnose berücksichtigt. Als portale Hypertension werden Lebervenenendruck-Gradienten (HVPg)-Werte über 5 mmHg verstanden.<sup>75</sup> Ebenfalls wurde in Fällen, bei denen ein Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPS), Ösophagusvarizen oder Aszites beschrieben wurde, von einer portalen Hypertension ausgegangen. Ergänzend wurden Folgen bzw. Komplikationen einer Leberzirrhose oder portalen Hypertension analysiert. Beispielsweise, ob Ösophagusvarizen vorliegen und ob diese mit einer Blutung einhergingen, ob Aszites oder möglicherweise eine hepatische Enzephalopathie nachgewiesen werden konnte. Die Ösophagusvarizen wurden, falls vorhanden, weiter klassifiziert:

- 1) Kleine Varizen
- 2) Große Varizen oder kleine Varizen mit Risikozeichen

Falls Aszites beschrieben wurde, wird folgende Einteilung gewählt:

- 1) Wenig Aszites
- 2) Ausgeprägter Aszites (z.B. Vier-Quadranten Aszites)

Der Child-Pugh-Score ist eine gängige Einteilung für den Schweregrad einer Leberzirrhose, wobei man für die Berechnung auf Laborparameter wie Bilirubin, Albumin, und Quickwert bzw. INR oder das Ausmaß an Aszites, sowie dem Grad einer hepatischen Enzephalopathie zurückgreift.<sup>2</sup>

Die Basis der Zirrhosebeschreibung soll die Child-Pugh-Klassifikation mit einem zugeordneten Punktwert darstellen. Diese Einteilung ermöglicht eine Evaluierung des Zirrhose-Grades. Die ursprüngliche Form des Child-Pugh-Scores geht bereits auf das Jahr 1964 zurück.<sup>1,76</sup>

Zur besseren Übersicht soll die Tabelle 1: Child Pugh Klassifikation nach Arastéh et al dienen.<sup>1</sup>

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Punkte-Summe	Stadium	Einjahres-Überleben
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2,0 - 3,0	> 3	5 - 6	A	ca. 100%
Albumin (g/dl)	> 3,5	3,0 - 3,5	< 3	7 - 9	B	ca. 85%
Quick (%)	> 70	40 - 70	< 40	10 - 15	C	ca. 35%
Aszites	-	leicht	schlecht behandelbar			
Hep. Enzephalopathie	-	1 und 2	3 und 4			

Tabelle 1: Child-Pugh-Score (nach Arastéh et al<sup>1</sup>, 2018 basierend auf Child, Turcotte, 1964<sup>76</sup>)

Durch die Erhebung verschiedener Laborwerte wie Bilirubin, INR und Kreatinin wird der MELD-Score errechnet. Der MELD-Score wird in der Klinik häufig in Zusammenhang mit schweren Lebererkrankungen verwendet, um auf Basis der oben genannten Werte das derzeitige Überleben abschätzen zu können, wobei Werte über 18 mit einer bescheidenen Prognose assoziiert sind. Weiters ist die Funktion des MELD-Scores für die Priorisierung und Listung von OLTX-KandidatInnen hervorzuheben. Veröffentlichungen von Studien zum MELD-Scores gehen bereits auf das Jahr 2001 zurück.<sup>1,77,78</sup>

Die Berechnung des MELD-Scores reicht von Werten, die gesunde PatientInnen aufweisen (6 Punkte) bis hin zu Werten für sehr kranke Personen (40 Punkte). Die oben angegebene Prognose betrifft die mit dem Punktwert in Verbindung stehende Mortalität der nächsten drei Monate.<sup>2</sup>

Die deutsche Richtlinie für Organtransplantation aus dem Jahr 2018 gibt für MELD-Scores 3-Monatsmortalitätsraten an. Einige sind hier zum Überblick erwähnt:<sup>79</sup>

- Bei einem MELD-Score von 6 Punkten beträgt die 3-Monatsmortalität 1%
- Bei einem MELD-Score von 15 Punkten liegt diese bei 5%
- Mit 20 Punkten bei 11%
- Mit 24 Punkten bei 21%
- Mit 30 Punkten bei 49%
- Mit 35 Punkten bei 80%
- Mit 40 Punkten bei 98%<sup>79</sup>

### Laborparameter

Folgende Laborwerte werden in dieser Masterarbeit erhoben, es werden dabei Werte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verwendet:

- Bilirubin im Serum
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) bzw. Aspartat-Aminotransferase (AST)

- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT)
- Alkalische Phosphatase (AP)
- Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)
- Serum-Kreatinin
- Albumin im Serum
- Thrombozyten
- Thromboplastinzeit (PTZ) bzw. Quick-Wert, International Normalized Ratio (INR)
- Von-Willebrand-Faktor (vWF)
- Tumormarker AFP
- Tumormarker CA 19-9

## Weitere erhobene Daten bei Erstdiagnose

### Diabetes mellitus

Diabetes mellitus wird in mehreren Quellen als Einflussgröße oder möglicher Risikofaktor für die Entwicklung eines HCCs bzw. einer NAFLD beschrieben.<sup>15,16,20</sup>

Es wird in Abhängigkeit davon, ob in vorliegenden Befunden unserer untersuchten PatientInnen die Diagnose eines Diabetes mellitus beschrieben oder auffällige HbA1c-Werte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ersichtlich waren, hierbei zwischen Diabetes „ja/nein“ unterschieden.

### Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status bzw. Performance Status (PS)

Auf der Homepage der ECOG-ACRIN<sup>80</sup> wird der ECOG Performance Status basierend auf dem 1982 veröffentlichten Beitrag<sup>81</sup> im American Journal of Clinical Oncology erklärt. Der ECOG Performance Status stellt den Funktionszustand einer Person dar. Dabei werden 6 Stufen unterschieden. Der Status 0 bezieht sich auf eine Person, welche ohne Einschränkungen aktiv ist. Der Status 1 beschreibt eine Person mit leichter Einschränkung in der Leistungsfähigkeit, leichte körperliche Betätigung ist jedoch möglich. Beim PS 2 ist eine Selbstversorgung gegeben, die Person ist in diesem Stadium jedoch nicht arbeitsfähig. In mindestens der Hälfte der Wachstunden kann diese Person aufstehen. Beim ECOG Status 3 ist die Selbstversorgung nur eingeschränkt möglich und mehr als die Hälfte der Wachzeit ist die Person sitzend oder ans Bett gebunden. Der ECOG Status 4 beschreibt einen pflegebedürftigen Menschen, Aufstehen oder Selbstversorgung ist nicht mehr möglich. Beim ECOG-Status 5 ist eine Person tod.<sup>80,81</sup>

### BCLC-Stadium

Die Barcelona-Klassifikation wurde v.a. Kapitel 3.5 erklärt. Unterschieden werden die Stadien 0, A, B, C, und D.<sup>6</sup>

### Typische Bildgebung

Die für das HCC typische Bildgebung bezieht sich auf das beschriebene arterielle Wash-In (Hypervaskularisation) mit anschließendem Wash-Out in der portalvenösen oder Spätphase und im Vergleich zum umliegenden Parenchym mit Kontrastumkehr in einer Kontrastmittel-unterstützten 3-Phasen Schnittbilduntersuchung.<sup>6,7</sup>

Unterschieden wird bei der Datenauswertung, ob diese bildgebenden Merkmale vorhanden sind oder nicht.

### Biopsie des HCCs vor Therapie

Weiters wird überprüft, ob das HCC vor Beginn einer Therapie histologisch nachgewiesen oder die Diagnose beispielsweise bildgebend gestellt wurde.

### Ergebnis Histologie (HCC)

Hierbei soll geprüft werden, ob eine bioptische Diagnosesicherung vor der OLTX vorlag.

Anhand histologischer Befunde vor OLTX, sofern diese vorhanden sind, soll das HCC beschrieben werden, um diese anschließend mit der Explanthistologie zu vergleichen und mögliche Diskrepanzen diskutieren zu können.

### Angaben zur Beschreibung des HCCs

Hierbei sollen die Anzahl der Herde angegeben werden sowie Informationen, ob Satellitenherde beschrieben wurden, die Tumordurchmesser der einzelnen Herde sowie im Fall von mehreren Herden, der Gesamttumordurchmesser.

Falls beim Staging eine V1-Situation oder bildgebend eine Tumorthrombose festgestellt wird, wird von einem Pfortadereinbruch ausgegangen. Somit wird hier zwischen Pfortadereinbruch „ja oder nein“ differenziert.

Weiters wird eine mögliche Fernmetastasierung bei Erstdiagnose berücksichtigt. Hier ist zu erwarten, dass bei keinem der Patienten diese bestand. Ansonsten hätten, wie aus der Abbildung 2 auf Grundlage der EASL-Guidelines<sup>6</sup> erkennbar sein soll, bei einer metastasierten Situation andere Therapieformen anstelle einer OLTX zur Anwendung kommen müssen. In den EASL-Guidelines werden extrahepatische Metastasen als absolute Kontraindikation für eine OLTX angegeben.<sup>6</sup>

## **Erhobene Daten in Bezug auf Therapie**

### OLTX innerhalb der gängigen Transplantkriterien

Anhand der pro Patient erhobenen Tumoranzahl und Tumorgöße sowie Erhebung von Gefäßinvasion oder Fernmetastasierung wurde beurteilt, ob die Patienten innerhalb der Mailand-

Kriterien bzw. anderer erweiterten Kriterien oder außerhalb von Transplantkriterien transplantiert wurden.

#### OLTX ja oder nein, Datum der OLTX

Da PatientInnen vorab auf Basis der Einschlusskriterien ausgewählt wurden, ist hier zu erwarten, dass bei allen PatientInnen eine OLTX vorgenommen wurde. Des Weiteren wird das Datum der OLTX erhoben, um beispielsweise die Wartezeit zwischen Diagnose und OLTX abzuschätzen.

#### Bridgingverfahren bis zur OLTX

Hierbei werden sämtliche verwendete Therapien ab der Erstdiagnose bis zur OLTX, wie TACE, RFA, perkutane Alkoholinstillation, Resektion und ggf. auch Systemtherapien, berücksichtigt.

### **Histologie**

Bezüglich Histologie (aus Biopsien vor OLTX sowie Explantleber-Befunden) sollen folgende Daten erhoben werden:

- TNM Stadium

Dieses wurde bereits im Kapitel 3.5. Staging und Prognose erklärt. Die TNM-Daten sollen, sofern erhoben, aus Arztbriefen oder bildgebenden Befunden bzw. aus der Explanthistologie entnommen werden.

- V-Status
- L-Status
- Grading

#### Histologischer Typ

Da anhand der Einschlusskriterien PatientInnen mit einem HCC berücksichtigt werden, wird je nachdem, ob ein histologischer Nachweis gelungen ist, bei allen PatientInnen die Diagnose eines HCCs erwartet, möglicherweise könnten jedoch gleichzeitig weitere Lebermalignome oder gutartige Veränderungen vorliegen.

### **Daten zur HCC-Nachsorge**

#### Regelmäßiges Follow-Up

Es soll überprüft werden, ob PatientInnen im Anschluss an die OLTx an einem regelmäßigen Follow-Up an der Abteilung teilgenommen haben, wobei die oben genannten Empfehlungen (Kapitel 3.6.1.) als Referenz dienen.

#### Rezidiv ja oder nein, Rezidivlokalisierung, Datum des Rezidivs

Hierbei werden im Falle eines Rezidivs die Lokalisation (welches Organ) und das Datum bei Diagnose des Rezidivs, um beispielsweise auf das rezidivfreie Intervall schließen zu können, erhoben.

#### Therapie Rezidiv

Falls ein Rezidiv vorliegt, wird erhoben, ob und mit welchen Therapien dieses behandelt wurde.

Die Tabelle 2 enthält alle erhobenen Parameter:

Variable	Kategorie/Einheit	Variablentyp
Fall-Nummer	Zahl	ordinal
Geburtsdatum	Datum	metrisch
Geschlecht	m/w	nominal
Datum Erstdiagnose (ED) HCC	Datum	metrisch
Sterbedatum	Datum	metrisch
Alter bei ED	Zahl	metrisch
Todesalter	Zahl	metrisch
Tod mit HCC assoziiert	ja/nein	nominal
Zeitraum ED bis Tod	Jahre, Tage	metrisch
Ätiologie der Lebererkrankung	Alkohol/NAFLD/HepB/HepC/AIE/ andere	nominal
Zirrhose	ja/nein	nominal
Biopsie Zirrhose	ja/nein	nominal
portale Hypertension	ja/nein	nominal
Hepatic venous pressure gradient (HVPG)	mmHg	metrisch
Varizen	keine/kleine/große bzw. mit Risikozeichen	ordinal
Blutung	ja/nein	nominal
Aszites	keiner/wenig/ausgeprägt	ordinal
hepatische Enzephalopathie	ja/nein	nominal
Child-Pugh-Score (CPS)	A/B/C	ordinal
CPS-Punkte	Zahl	metrisch
TIPS	ja/nein	nominal
MELD-Score	Zahl	metrisch
Bilirubin	mg/dl	metrisch
GOT	U/l	metrisch
GPT	U/l	metrisch

AP	U/l	metrisch
GGT	U/l	metrisch
Kreatinin	mg/dl	metrisch
Albumin	g/dl	metrisch
Thrombozyten	G/l	metrisch
PTZ	%	metrisch
INR		metrisch
vWF-Ag	%	metrisch
AFP	ng/ml	metrisch
CA 19-9	kU/l	metrisch
Diabetes	ja/nein	nominal
ECOG	0/1/2/3/4/5	ordinal
BCLC-Stadium	0/A/B/C/D	ordinal
typische Bildgebung	ja/nein	nominal
Biopsie des HCC vor Therapie	ja/nein	nominal
Ergebnis Histologie/HCC	ja/nein	nominal
Anzahl der Herde	Zahl	metrisch
Satellitenherde	ja/nein	nominal
Tumordurchmesser 1. Herd	cm	metrisch
Tumordurchmesser 2. Herd	cm	metrisch
Tumordurchmesser 3. Herd	cm	metrisch
Gesamtumordurchmesser	cm	metrisch
Pfortadereinbruch	ja/nein	nominal
Fernmetastasierung	ja/nein	nominal
OLTX innerhalb Mailand	ja/nein	nominal
OLTX innerhalb up-to-7	ja/nein	nominal
OLTX	ja/nein	nominal
Bridging-Verfahren bis OLTX	Alkohol, TACE, RFA, Sorafenib	nominal
Datum der OLTX	Datum	metrisch
Histo T	X/0/1a/1b/2/3/4	ordinal
Histo N	0/1	ordinal
Histo M	0/1	ordinal
Histo V	0/1	ordinal
Histo L	0/1	ordinal
Histo Grading	G1/G2/G3	ordinal
histologischer Typ		nominal
regelmäßiges Follow-Up	ja/nein	nominal
Rezidiv	ja/nein	nominal
Rezidivlokalisierung	Organ	nominal
Datum Rezidiv	Datum	metrisch
Therapie Rezidiv		nominal

Tabelle 2: Parameter



### **4.3. Statistische Methoden**

Bei der Datenanalyse im Rahmen dieser Masterarbeit handelt es sich, wie im Titel ersichtlich, um eine retrospektive nicht-interventionelle Auswertung. Diese erfolgt nicht-verblindet und multizentrisch, sowohl Daten aus dem Ordensklinikum Linz Standort Elisabethinen als auch Daten aus dem Ordensklinikum Linz Standort Barmherzige Schwestern wurden verwendet

Im Rahmen dieser Masterarbeit wird eine rein deskriptive Datenauswertung durchgeführt. Die gewonnenen Parameter und Informationen sollen auf Basis von Mittelwert, Median und Häufigkeiten beschrieben werden.

Da die Datenauswertung retrospektiv und nicht-interventionell durchgeführt bzw. die Eingaben pseudonymisiert werden, wobei an zugangsbeschränkten Computern des Ordensklinikums Linz gearbeitet wurde, ist für die in die Stichprobe eingeschlossenen PatientInnen weder ein Risiko noch ein unmittelbarer Nutzen zu erwarten.

## 5. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel sollen alle Ergebnisse dieser Masterarbeit präsentiert und anhand von Tabellen anschaulich dargestellt werden.

### 5.1. PatientInnen-bezogene Parameter

Alle 15 Personen, welche in die Datenanalyse eingeschlossen wurden, sind männlich.

Trotz der Einschlusskriterien (OLT-X 2008 bis 2018) ergab sich ein Zeitraum der Erstdiagnose des HCCs von Dezember 2006 bis Jänner 2018.

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose lag bei 58,13 Jahren und der Median bei 56,87 Jahren. Das durchschnittliche und mediane Alter bei OLT-X lag bei 59,19 und 57,83 Jahren.

Drei Personen, welche auf Grund eines HCCs im angegebenen Zeitraum transplantiert und daher in die Datenanalyse eingeschlossen wurden, sind innerhalb des Follow-Up Zeitraumes bis Mai 2020 verstorben. In zwei Fällen konnte der Tod als HCC-assoziiert eingestuft werden (einerseits eine E.coli-Sepsis mit Multiorganversagen und andererseits auf Grund einer chronischen Transplantat-Abstoßung). Der dritte Sterbefall wird als nicht-HCC-assoziiert eingestuft, da hierbei eine kardiale Ursache im Vordergrund stand.

Erhobene Daten zum Zeitraum zwischen OLT-X und Tod, Ursache sowie BCLC-Stadium und Mailand-Kriterien sollen in der Tabelle 3 übersichtlich dargestellt werden. Ein verstorbener Patient wurde außerhalb der Mailand-Kriterien transplantiert, wobei die Bildgebung vor der OLT-X ein erfolgreiches Downstaging gezeigt hätte (siehe Patient 3).

Patient	3	5	9
<b>Zeitdauer ED bis Tod</b>	4 Jahre 7 Monate	2 Jahre	1 Jahr
<b>Todesalter</b>	59 Jahre 1 Monat	54 Jahre 5 Monate	62 Jahre 7 Monate
<b>Alter bei ED</b>	54 Jahre 6 Monate	52 Jahre 5 Monate	61 Jahre 8 Monate
<b>Dauer ED bis OLT-X</b>	2 Jahre 3 Monate	5 Monate	11 Monate
<b>Dauer OLT-X bis Tod</b>	2 Jahre 3 Monate	1 Jahr 6 Monate	1 Monat
<b>Tod mit HCC/OLT-X assoziiert</b>	Ja (Sepsis mit Multiorganversagen)	Ja (Transplantat-Abstoßung)	Nein (kardiale Ursache)
<b>BCLC-Stadium</b>	B	A	A
<b>Innerhalb Mailand</b>	Bei ED außerhalb der Mailand-Kriterien,	Ja	Ja

	erfolgreiches Downstaging bildgebend, laut Explanthistologie dennoch außerhalb der Mailand-Kriterien		
--	---	--	--

Tabelle 3: Verstorbene Patienten

## 5.2. Zirrhose betreffende Parameter

	Ätiologie Leberzirrhose	Anzahl Patienten
1	Alkohol	5
2	NAFLD	2
3	HCV	6
4	HBV	1
5	Autoimmunerkrankung (Primär biliäre oder primär sklerosierende Cholangitis)	0
6	Andere/kryptogen	1

Tabelle 4: Ätiologie Leberzirrhose

Die obenstehende Tabelle 4 soll die erhobene Ätiologie der Leberzirrhose, welche bei allen Patienten vorlag, darstellen.

Bei allen 15 Patienten wurde vor oder nach Erstdiagnose des HCCs die Leberzirrhose histologisch nachgewiesen, wobei auch die Befunde der Explanthistologie berücksichtigt werden.

Bei 8 Patienten lag um den Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose ein verwertbares Elastographieergebnis vor. Der Mittelwert lag bei 38,8 kPa, der Median bei 27,4 kPa – was die Diagnose einer Zirrhose zusätzlich bestätigt.

	Anzahl Patienten	Anteil an allen 15 Patienten
<b>Keine Ösophagusvarizen</b>	2	13,33%
<b>Kleine Ösophagusvarizen</b>	10	66,67%
<b>Große Ösophagusvarizen oder kleine Varizen mit Risikozeichen</b>	3	20%

Tabelle 5: Ösophagusvarizen

Im Fall eines HVPG-Wertes über 5 mmHg, eines TIPS, beschriebenen Ösophagusvarizen oder des Vorliegens von Aszites wird im Rahmen dieser Datenanalyse von einer portalen Hypertension ausgegangen. Dies traf auf alle 15 Patienten zu. Bei 12 Patienten lagen Ergebnisse aus HVPG-Messungen vor. Der Mittelwert der 12 Patienten lag bei 14,38 mmHg und der Median bei 14,5 mmHg. Des Weiteren wurde diesbezüglich das Vorhandensein von Ösophagusvarizen untersucht und zwischen fehlenden, kleinen oder großen bzw. kleinen Ösophagusvarizen mit Risikozeichen unterschieden (siehe Tabelle 5).

Ergänzend zu diesen Daten wurde überprüft, ob es zu Ösophagusvarizenblutungen als Komplikation gekommen ist. Bei einem Patienten kam es zu einer Ösophagusvarizenblutung, bei 14 von 15 Patienten scheint dies nicht der Fall gewesen zu sein.

Bei insgesamt 6 Patienten (40%) wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Aszites nachgewiesen, wovon bei einem Patienten der Aszites als „ausgeprägt“ und bei fünf Patienten als „gering“ beschrieben wurde. Bei 9 Patienten (60%) lag kein Aszites bei HCC-Diagnose vor. Bei keinem der Patienten wurde zum Diagnosezeitpunkt eine hepatische Enzephalopathie festgestellt.

Bei einem der 15 Patienten konnte auf Basis von Vorbefunden eine TIPS-Implantation festgestellt werden.

10 Patienten wiesen zum Diagnosezeitpunkt ein Child-Stadium A auf (66,67%), drei Patienten ein Child-Stadium B (20%) und zwei ein Child-Stadium C (13,33%). Die Child-Pugh-Score-Punktwerte lagen im Durchschnitt bei 6,5 Punkten und der Median bei 6 Punkten. Die Werte schwankten zwischen 5 und 11 Punkten.

Es wurden MELD-Score Werte zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose aller 15 Patienten entweder aus Arztbriefen herangezogen oder durch Verwendung von Bilirubin, Kreatinin und INR-Werten errechnet. Die MELD-Scores schwanken von 8,5 bis 22, wobei sich ein Mittelwert von 11,94 und ein Median von 11 ergeben haben.

### **5.3. Laborparameter**

Die folgende Abbildung soll die erhobenen Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose anhand von Mittelwert und Median übersichtlich darstellen. Es lagen zu allen Patienten Daten vor. Zudem wird der Schwankungsbereich zwischen höchstem und niedrigstem erhobenem Wert in der rechten Spalte angegeben.

Parameter mit Normalwerten und Einheiten	Mittelwert	Median	Schwankungsbereich
Bilirubin [ $< 1 \text{ mg/dl}^{32}$ ]	1,82	1,1	0,3 bis 8,2
GOT [10-35 U/l für Frauen, 10-50 U/L für Männer <sup>32</sup> ]	81,67	66	21 bis 252
GPT [wie GOT, U/l <sup>32</sup> ]	80,53	54	26 bis 299
AP [30 - 120 U/l U/l <sup>32</sup> ]	129,0	99,0	63 bis 293
GGT [9-35 U/l für Frauen, 12-64 U/l für Männer <sup>32</sup> ]	231,23	178,0	41 bis 734
Kreatinin [0,66-1,09 mg/dl für Frauen, 0,81-1,25 mg/dl für Männer <sup>32</sup> ]	1,14	0,88	0,68 bis 5,06
Albumin [3,7-5,3 g/dl <sup>32</sup> ]	3,79	4,0	2,5 bis 4,4
Thrombozyten [140-400 G/l <sup>32</sup> ]	107	112	49 bis 187
PTZ [80-130 % <sup>32</sup> ]	77,13	75,0	36,0 bis 131,0
INR [0,85 bis 1,15 <sup>32</sup> ] *	1,27	1,2	$< 1,2$ bis 1,84
vWF-Ag [50-160 % <sup>32</sup> ]	315	326	123 bis 534
AFP [ $< 3 \text{ ng/ml}^{32}$ ]	109,73	15,7	6,2 bis 1293,9
CA 19-9 [ $< 37 \text{ U/l}^{32}$ ] **	17,5	14	6 bis 44

Tabelle 6: Laborparameter

\* Beim INR werden Werte unter 1,2 mit 1,2 gleichgesetzt, wobei insgesamt 9 von 15 Patienten einen INR unter 1,2 aufgewiesen haben.

\*\* Ein CA 19-9 Wert konnte bei 6 Personen im Zeitraum der Erstdiagnose erhoben werden.

## 5.4. Erhobene Daten bei Erstdiagnose, in Bezug auf Therapie, Histologie, Überleben und Nachsorge

### Vorliegen von Diabetes Mellitus, ECOG-Status

Es wurde überprüft, ob die Patienten zum Zeitpunkt der HCC-Diagnosestellung an Diabetes mellitus erkrankt waren. Dabei wurde in Arztbriefen nach einer erwähnten Diabetes-Erkrankung gesucht oder auffällige HbA1c-Werte berücksichtigt. Bei 7 von 15 (46,67%) Patienten lag eine Diabetes-Erkrankung vor, bei 8 Patienten (53,33%) gab es in den vorhandenen Daten keinen Hinweis darauf.

14 von 15 Patienten wiesen einen ECOG-Performance Status 0 auf, 1 Patient fiel unter die Kategorie ECOG 1.

### Ausmaß des HCCs (Anzahl und Größe der Herde), typische Bildgebung

Es wurde zusätzlich die Anzahl der vorhandenen HCC-Herde bei Erstdiagnose erfasst (siehe Tabelle 7). Bei 6 von 15 Patienten (40%) wurde ein Herd nachgewiesen, bei 5 Patienten 2 Herde (33,33%), bei 2 Patienten 3 Herde (13,33%). Bei zwei Patienten zeigte sich ein multilokulärer Befall mit 4 Herden bzw. ca. 10 Herden. Bei keinem der Patienten wurden Satellitenherde festgestellt. Im Fall des Patienten mit 4 Herden war die primäre Therapie ein palliativer Ansatz. Auf Grund des guten Ansprechens auf die TACE, wobei eine komplette Tumorregression erreicht wurde, konnte anschließend eine Transplantlistung vorgenommen werden.

Die folgende Tabelle 7 soll das Ausmaß der HCCs mit Mittelwert und Median übersichtlich darstellen. Bei einem Patienten wurden laut Bildgebung ca. 10 Herde gefunden. Da die Größenangaben aus der Bildgebung nicht alle Herde abdecken, wurde auf Basis der Befunde ein Tumordurchmesser von mindestens 10 cm errechnet und für Mittelwert und Median dies mit 10 cm gleichgesetzt. Die durchschnittliche Anzahl an Tumorherden beträgt 2,4. Der Median liegt bei 2 Herden, wobei die Werte zwischen einem Herd (6 Patienten) und 10 Herden (1 Patient) schwanken.

Die weiter unten angeführte Tabelle 10 erfasst pro Patient neben der Anzahl und Größe der Herde auch das BCLC- und TNM-Stadium.

	Durchmesser 1. Herd	Durchmesser 2. Herd	Durchmesser 3. Herd	Gesamtdurchmesser
Anzahl Patienten	15	9	4	
Mittelwert	3,1 cm	1,56 cm	1,34 cm	5,30 cm
Median	2,6 cm	1,3 cm	1,6 cm	3,05 cm
Streubreite	1,3 bis 7,5 cm	0,6 bis 3,5 cm	0,15 bis 2,0 cm	1,6 cm bis 20,0 cm

Tabelle 7: HCC-Herde vor OLTx

Bei 13 von 15 Patienten (86,67%) zeigte sich das HCC in Schnittbilduntersuchungen anhand der in Kapitel 3.4.2. beschriebenen typischen Bildgebung. Bei 2 Patienten (13,33%) wurde diese nicht festgestellt.

#### BCLC-Einteilung

Zwei Patienten (13,33%) wurden dem Barcelona-Stadium 0, 10 (66,67%) Patienten dem Stadium A und drei Patienten (20%) dem BCLC-Stadium B zugeteilt (siehe Tabelle 10).

#### Einhaltung der Transplantkriterien, Bridging-Therapien

Auf Basis der Explanthistologie-Befunde wurden 13 Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien transplantiert, außerhalb dieser Kriterien waren es zwei Patienten. Gleiches gilt für die up-to-seven- und UCSF-Kriterien. Ein Patient (Pat. 2), welcher bereits bei Erstdiagnose die Mailand-Kriterien erfüllte hätte, wies jedoch bei Durchsicht der Transplantbefunde ein Understaging auf. Somit wäre dieser Patient entgegen dem Staging vor OLTx als außerhalb der Mailand-Kriterien zu werten. Der zweite Patient mit einer OLTx außerhalb der Transplantkriterien, wäre laut Bildgebung durch das Downstaging innerhalb der Mailand-Kriterien eingeschätzt worden, auch hier zeigte die Explanthistologie jedoch einen diskrepanten Befund (außerhalb der Mailand-Kriterien). Als Übersicht hierfür soll die Tabelle 10 dienen.

Um den Einsatz von Bridging-Therapien vereinfacht darzustellen, dient folgende Tabelle 8 und Tabelle 10, welche zusätzliche Informationen enthält. Es wird dabei nicht unterschieden, wie oft ein Verfahren eingesetzt wurde, im Falle einer kombinierten Bridging-Therapie wurde die zeitliche Abfolge bzw. Abstände dazwischen nicht erfasst. Bei einem Patienten wurden TACE mit RFA und Sorafenib als Bridging-Therapien eingesetzt.

	Anzahl an Patienten	Anteil der Patienten
<b>Alleinige TACE</b>	5	33,33%
<b>Alleinige RFA</b>	3	20%
<b>Alleinige Alkohol-Instillation</b>	2	13,33%
<b>TACE und Alkohol</b>	2	13,33%
<b>TACE und RFA</b>	1	6,67%
<b>Alkohol, Resektion und TACE</b>	1	6,67%
<b>Kein Bridging</b>	1	6,67%

Tabelle 8: Bridging-Therapien

(TACE = Transarterielle Chemoembolisation; RFA = Radiofrequenzablation)

Die Tabelle 10 soll als Übersicht dienen, um einen Vergleich zwischen Staging vor der OLTx und Explanthistologie zu ermöglichen. Laut dem Staging vor OLTx hätten 12 Patienten bereits bei Erstdiagnose die Mailand-Kriterien erfüllt, drei weitere durch ein erfolgreiches Downstaging.

Vergleicht man dies jedoch mit den Explanthistologie-Befunden, findet man in einigen Fällen abweichende Ergebnisse. Bei einem Patienten zeigte sich, dass laut Explantleber das Downstaging wider Erwarten doch nicht erfolgreich war (Patient 3). Ein weiterer Fall, welcher bei Erstdiagnose bereits die Transplantkriterien erfüllte hätte, zeigte ein Understaging in der Explantleber und somit ein HCC, welches demzufolge die Transplantkriterien nicht erfüllt (Patient 2). Somit kann man zusammenfassen, dass 11 Patienten bei Erstdiagnose die Transplantkriterien erfüllt haben und 2 Patienten durch erfolgreiches Downstaging innerhalb der Mailand-Kriterien transplantiert wurden. Bei 2 Patienten lag retrospektiv eine OLTx außerhalb der Transplantkriterien vor. Diese beiden Fälle haben somit diskrepante Befunde vor OLTx im Vergleich zur Explanthistologie gezeigt.

Da man für die meisten Patienten mit einer Wartezeit auf die OLTx von mindestens drei bis sechs Monate rechnete, wurde auch bei fast allen Patienten ein Bridging angewandt, um die HCC-Erkrankung während der Listungsdauer innerhalb der Transplantkriterien zu halten.

Die OLTx der 15 Patienten wurden im Zeitraum von September 2008 bis Oktober 2018 durchgeführt. Die folgende Tabelle 9 soll die Häufigkeit von OLTx im dreijährigen Abstand darstellen. Die meisten Patienten (40%) wurden im letzten Zeitraum ab 2017 transplantiert.

<b>Zeitraum</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Anteil</b>
2008/2009/2010	3	20%
2011/2012/2013	4	26,67%
2014/2015/2016	2	13,33%
2017/2018	6	40%

Tabelle 9: OLTx-Zeiträume



## Überleben

Die mediane Nachbeobachtungsdauer (von OLTx bis Mai 2020 oder Tod) liegt im Durchschnitt bei 59 Monaten, wobei die Werte zwischen einem Monat und 158 Monaten schwanken.

12 Patienten waren zum Ende des Follow-Up-Zeitraumes bis Mai 2020 noch am Leben. Davon lag die OLTx bei 6 Patienten mehr als 5 Jahre zurück, bei 2 Patienten waren es zwischen 3 und 5 Jahren und bei 4 Patienten unter drei Jahren. Bei Berücksichtigung aller Patienten haben 8 Patienten das 5-Jahres-Follow-Up und 9 Patienten das 3-Jahres-Follow-Up erreicht.

Alle Patienten wurden mindestens ein Jahr vor Beendigung der Nachbeobachtungsperiode (Mai 2020) transplantiert, sodass alle 15 Patienten in die Einjahres-Überlebensberechnung miteingeschlossen werden können. Von den 15 transplantierten Patienten verstarb nur ein Patient innerhalb eines Monats nach OLTx. Die Einjahres-Überlebensrate beträgt in unserem Kollektiv 93,4%. Das Überleben der drei verstorbenen Patienten nach der OLTx betrug unter drei Jahren (2 Jahre und 3 Monate, 1 Jahr und 6 Monate und ein Monat). Die Abbildung 4 stellt die Überlebensfunktion anhand der erhobenen Zeiträume der 15 Patienten zwischen OLTx und Ende des Follow-Up bzw. Tod in Jahren dar.

Als Todesursachen der 3 Patienten ließen sich Sepsis, Transplantat-Abstoßung und eine kardiale Ursache erheben (siehe Tabelle 3).

Pat.-Nr.	vor OLTX					nach OLTX		
	Biopsie zur ED	Ergebnis Biopsie + Grading	TNM zur ED	BCLC-Klassifikation (Anzahl und Größe der Herde)	Bridging bis OLTX	Explanthisto TNM + Grading	Rezidiv/verstorben (Sterbedatum)	OLTX-Datum Wartezeit **
1	Ja	Kein HCC-Nachweis	T2 NX M0	A (3 Herde: 3cm 1,9cm 1,2cm)	TACE, PEI	ypT2 ypNX L0 V0 R0 G2, HCC	Nein/nein	23.09.2017 Ca. 18 Monate
2	Ja	HCC, G2	T2 NX M0	A (2 Herde: 1,9cm, 1,3cm)	PEI	ypT3b V1 L0 Rx Nx G2, HCC	Ja/nein	18.11.2013 Ca. 5 Monate
3	Ja	HCC, G1	T3 N0 M0	B (10 Herde: 5cm, 2cm, 2cm, ... gesamt 20 cm)	TACE, RFA	ypT2 V1 R0 G2, HCC	Ja/ja (Okt. 2013)	24.06.2011 Ca. 27 Monate
4	Ja	HCC, G1	T2 N0 M0	A (2 Herde: 3cm, 1,4cm)	RFA	ypT1 ypNX L0 V0 R0 G2, HCC	Nein/nein	20.10.2016 Ca. 10 Monate
5	Ja	HCC, G2	T2 N0 M0	A (2 Herde: 3cm, 1cm)	TACE	Kein vitales Tumorgewebe ypT0 L0 V0 R0 GX	Nein/ja (April 2016)	30.09.2014 Ca. 5 Monate
6	Nein		T1b NX M0	A (1 Herd: 3cm) Zusätzlich „Regeneratknoten“ 1,2cm bildgebend	TACE	ypT1b N0 V0 R0 G2, <u>HCC</u> pT1a G2, <u>CCC</u>	Nein/nein	15.11.2017 Ca. 5 Monate
7	Nein		T1a N0 M0	0 (1 Herd: 1,3cm)	nein	ypT1a L0 V0 R0 G1	Nein/nein	27.10.2018 Ca. 9 Monate
8	Ja	HCC, G1	T1a N0 M0	0 (1 Herd: 1,6cm)	PEI	Kein vitales Tumorgewebe ypT0 L0 V0 R0 GX	Nein/nein	20.02.2008 Ca. 15 Monate
9	Ja	HCC, G1	T1b NX M0	A (1 Herd: 2,5cm)	RFA	Kein HCC-Nachweis pT1a pN0 L0 V0 R0 G2, <u>CCC</u>	Nein/ja (Juli 2017)	17.06.2017 Ca. 11 Monate
10	Nein		T3 NX M0	B (4 Herde: 6cm, 3,5cm, 2cm, 2cm)	TACE*	ypT1a L0 V0 R0 G1, HCC	Nein/nein	06.04.2018 Ca. 22 Monate
11	Ja	HCC, G1	T2 N0 M0	A (3 Herde: 2,3cm, 0,6cm, 0,15cm)	TACE	ypT1 N0 G2, HCC	Nein/nein	28.12.2010 Ca. 11 Monate
12	Ja	HCC, G2	T1b NX M0	A (1 Herd: 2,6cm)	RFA	Tumor komplett nekrotisch ypT0 L0 V0 R0, GX	Nein/nein	11.10.2018 Ca. 12 Monate
13	Ja	HCC, G1	T2 NX M0	A (2 Herde: 1,8cm, 1,3cm)	Resektion, PEI, TACE	Keine Malignität nachgewiesen ypT0	Nein/nein	12.01.2012 Ca. 13 Monate
14	Ja	HCC, G1	T2 NX M0	A (2 Herde: 2cm, 1cm)	PEI, TACE	ypT2 L0 V0 R0 G2, HCC	Nein/nein	18.09.2008 Ca. 19 Monate
15	Ja	HCC, G1	T2 NX M0	B (1 Herd: 7,5 cm)	TACE	Kein vitales Tumorgewebe ypT0 L0 V0 R0	Ja/nein	28.08.2013 Ca. 9 Monate

Tabelle 10: Ergebnisse Biopsie vor OLTX, BCLC-Klassifikation, TNM und Explanthistologie-Ergebnisse

\* durch ein palliatives Behandlungskonzept mittels TACE erreichte der Patient ein erfolgreiches Downstaging innerhalb der Mailand Kriterien

\*\* Wartezeit: hierbei wurde der Zeitraum zwischen Erstdiagnose (ED) und OLTX verwendet

### TNM-Stadien vor und nach OLTX

Die Tabelle 10 soll die Biopsie-Ergebnisse vor der OLTX mit TNM-Stadien und BCLC-Klassifikation präsentieren und gleichzeitig den Explanthistologie-Befunden gegenüberstellen. Für die TNM-Klassifikation wurden, sofern vorhanden, bildgebende Befunde sowie Explanthistologie-Ergebnisse herangezogen und verglichen. Wenn in Befunden eine Tumorthrombose der Pfortader oder eine V1-Situation bei Erstdiagnose in der TNM-Angabe ersichtlich war, wurde von einem Pfortadereinbruch ausgegangen. Dies traf auf keinen Patienten zu. Eine Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose lag ebenfalls bei keinem Patienten vor.

5 Patienten wiesen bei Erstdiagnose eine HCC-Erkrankung laut TNM-Klassifikation im T1-Stadium auf, 8 Patienten ein T2- und 2 Patienten ein T3-Stadium. Das T-Stadium wurde primär aus radiologischen Befunden möglichst zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verwendet. Abweichungen zur Explanthistologie sollen am Ende dieses Kapitels, wobei jeder Fall einzeln besprochen wird, und in der Diskussion erläutert werden. Laut Explanthistologie wiesen 6 Patienten ein T0-Stadium, 5 Patienten ein T1-Stadium, 3 Patienten ein T2-Stadium und ein Patient ein T3-Stadium auf.

Es konnte bei allen Patienten spätestens zum Zeitpunkt der OLTX ein Grading erhoben werden. Bei 12 Patienten (80%) wurde zur Diagnosesicherung eine Biopsie des HCCs durchgeführt. Zur Biopsie liegen Daten von 11 Patienten vor, wobei bei 8 Patienten ein hochdifferenziertes HCC (G1) im histologischen Befund diagnostiziert wurde, bei 3 Patienten lag primär ein mäßig-differenziertes HCC (G2) vor. Bei einem Patienten gelang trotz Biopsie kein HCC-Nachweis, bei drei Patienten wurde keine Biopsie durchgeführt. Vergleicht man die gewonnenen Werte mit der Explanthistologie, waren nur mehr zwei HCCs hochdifferenziert (G1), 7 mäßigdifferenziert (G2) und bei 6 Patienten wurde bei Status post Resektion, PEI, RFA oder TACE kein vitales Tumorgewebe bzw. kein Malignitätshinweis (GX bzw. ypT0) gefunden.

Daten aus der histologischen Aufarbeitung der Explantleber gab es von allen 15 Patienten. Diskrepanzen zwischen dem Staging zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der tatsächlichen Befundkonstellation der Explanthistologie sollen am Ende dieses Kapitels für die individuellen Fälle besprochen werden.

Bei 13 Patienten wurde in der Biopsie und/oder Explanthistologie ein HCC beschrieben, bei zwei Patienten wurden in den Befunden sowohl ein HCC als auch CCC erwähnt (Mischtumor). Genauere Erläuterungen dazu finden sich ebenfalls in der Beschreibung der einzelnen Fälle sowie in der Diskussion.

### Nachsorge, Rezidive, Drop-Out-Rate

Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum nach der OLTX beträgt für unsere Patienten ca. 59 Monate. Wenn man hierbei die drei verstorbenen Patienten nicht berücksichtigt, ergeben sich im Schnitt 68,85 Monate in der Nachsorge bis zum Ende des Follow-Up-Zeitraumes im Mai 2020. Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt für die lebenden Patienten 60,5 Monate. Für die verstorbenen Patienten liegt die durchschnittliche und mediane Nachbeobachtungsdauer bei 15,3 und 18 Monaten (OLTX bis Tod).

Alle 15 Patienten haben an regelmäßigen Follow-Up Untersuchungen entsprechend den Empfehlungen im Kapitel 3.6.1. teilgenommen.

Bei 3 Patienten (20%) kam es während des gewählten Zeitraumes mit Follow-Up bis Mai 2020 zu einem Rezidiv mit der Lokalisation in Lunge, Transplantleber und Thoraxwand bzw. einer Peritonealkarzinose und retrovesikalem Rezidiv. Die folgende Tabelle 11 soll den Zeitpunkt des Rezidivs im Vergleich zum OLTX-Zeitpunkt sowie die Therapie des Rezidivs darstellen. Des Weiteren wird für alle 3 Patienten mit Rezidiv angegeben, ob eine OLTX innerhalb der Transplantkriterien durchgeführt wurde, welches BCLC-Stadium und MELD-Score (zum Zeitpunkt der Diagnose) vorlagen. Ein Rezidivfall (Pat. 2) wurde bei Erstdiagnose innerhalb der Mailand-Kriterien eingestuft, anhand der Explanthistologie-Befunde müssen wird diesen Fall jedoch als Understaging werten. Der zweite Rezidivfall (Pat. 3), stellt einen Patienten mit erfolgreichem Downstaging dar, die Explanthistologie zeigte jedoch eine Tumorerkrankung außerhalb der Transplantkriterien. Der dritte Rezidivfall (Pat. 15) wurde laut Explanthistologie innerhalb der Transplantkriterien transplantiert und erhielt somit zuvor ein erfolgreiches Downstaging (davon fehlt jedoch ein bildgebender Nachweis).

In der Abbildung 3 wurden 15 Fälle angeführt, welche nicht in unserer Datenanalyse berücksichtigt werden konnten. 6 Fälle davon wurden ursprünglich für eine OLTX gelistet, mussten aber auf Grund eines Progresses der Tumorerkrankung bzw. einer dekompensierten Leberzirrhose von der Transplantliste gestrichen werden. Die Drop-Out-Rate liegt somit für insgesamt 21 gelistete PatientInnen bei 28,6%.

Pat.-Nr.	Wartezeit/ Monaten	BCLC	CPS/Punkte; MELD bei ED	1) innerhalb Mailand / up- to-7 bei ED; 2) innerhalb Mailand/ up- to-7 nach Downstaging; 3) innerhalb Mailand/ up- to-7 in Explanthisto	Rezidiv, Dauer OLTX bis Rezidiv	Rezidiv Lokalisation	Rezidiv Therapie
2	ca. 3 Monate	A	C/10; 12,6	1) ja/ja; 2) ja/ja; 3) nein/nein *	Okt. 2018, ca. 5 Jahre	Lunge	Nexavar
3	ca. 2 Jahre 3 Monate	B	A/5; 9	1) nein/nein; 2) ja/ja; 3) nein/nein **	Sept. 2013, 2 Jahre 3 Monate	Transplantleber	TACE
15	ca. 9 Monate	B	A/6; 9,1	1) nein/nein; 2) ja/ja; 3) ja/ja ***	Aug. 2017, 4 Jahre	Thoraxwand	Resektion
					April 2020, 6 Jahre 8 Monate	Peritoneale Karzinose, retrovesikales Rezidiv	Resektion

Tabelle 11: Rezidiv-Daten

(CPS = Child-Pugh-Score, ED = Erstdiagnose)

\* bei Erstdiagnose (ED) ist dieser Patient zwar innerhalb der Mailand-Kriterien und der up-to-seven-Kriterien, in der Explanthistologie ergibt sich jedoch trotz kurzer Wartezeit und Bridgingverfahren bereits eine fortgeschrittene Tumorerkrankung (ypT3b V1 L0 RX NX G2) mit 5 Herden mit insgesamt 22 cm Tumordurchmesser und V1-Situation, sodass von einem Understaging bei ED ausgegangen werden kann.

\*\* zum Zeitpunkt der ED war der Patient außerhalb der Transplantkriterien. Durch Downstaging-Strategien lag der Patient bildgebend innerhalb der Transplantkriterien (eine Narbe mit 4 cm, 1 Herd mit 15 mm, 4 Herde unter 1 cm). In der Explanthistologie zeigte sich jedoch ein Tumorstadium außerhalb der Transplantkriterien (4 vitale Knoten, der größte Herd 6cm). Somit besteht eine Diskrepanz zwischen präoperativer Bildgebung und Explanthistologie. Retrospektiv wurde der Patient außerhalb der Kriterien transplantiert.

\*\*\* zum Zeitpunkt der ED lag der Patient außerhalb der Transplantkriterien. Ein erfolgreiches Downstaging mittels TACE ist jedoch anzunehmen, da sich in der Explanthistologie kein vitales Tumorgewebe nachweisen ließ.

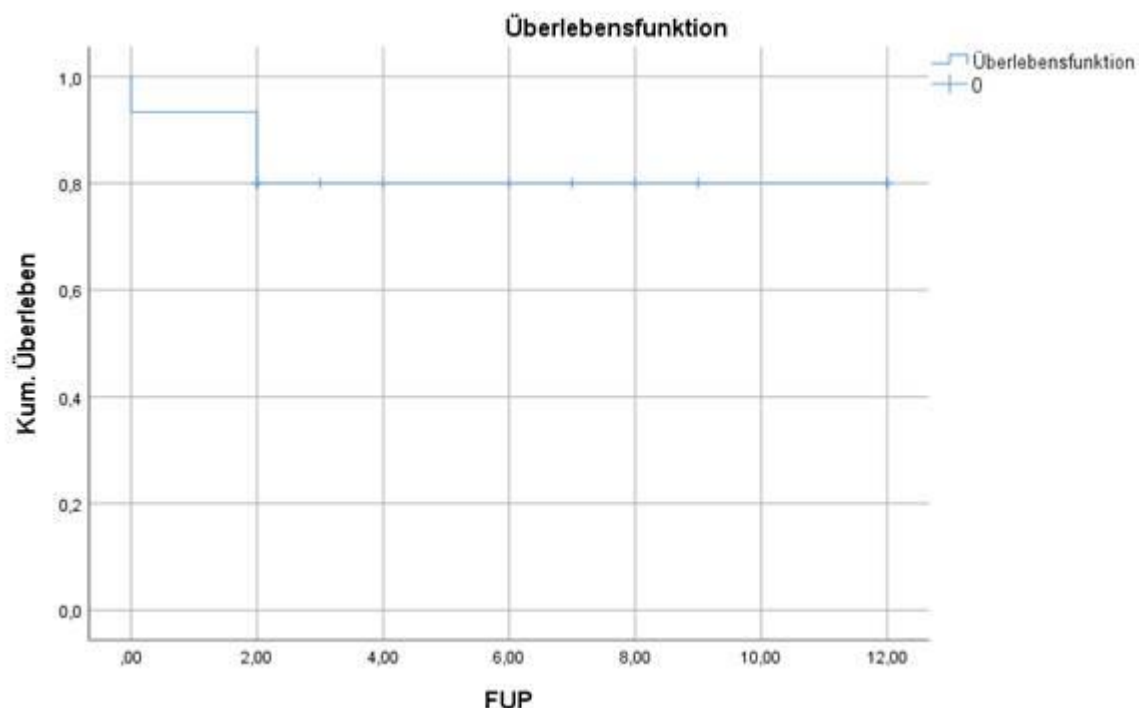


Abbildung 4: Überlebensfunktion anhand der Zeiträume zwischen OLTX und Ende des Follow-Up bzw. Tod in Jahren

x-Achse: Follow-Up in Jahren

y-Achse: Überleben in %

(erstellt durch Frau MMag.<sup>a</sup> Sigrid Metz-Gercek, Statistik & Epidemiologie, Tumorzentrum Oberösterreich, Ordensklinikum Linz Elisabethinen)

### Besprechung der einzelnen Fälle, Diskrepanzen zwischen Staging und Explantleber-Befunden

Nachfolgend sollen alle 15 Patienten auf Basis der beschriebenen Resultate und der vorliegenden Explanthistologie-Befunde einzeln besprochen werden. Als Übersicht hierfür soll v.a. die Tabelle 10 dienen.

Beim ersten Patienten, welcher bei Erstdiagnose im Stadium BCLC A eingestuft wurde bzw. wegen drei Tumorherden (3 cm, 1,9 cm und 1,2 cm bildgebend) mit einem Gesamtdurchmesser von 6,1 cm als T2-Tumor zu klassifizieren war, gelang vor der OLTX kein bioptischer HCC-Nachweis. Bildgebend konnte auch keine Gefäßinvasion festgestellt werden. Als Bridging wurde eine PEI und TACE durchgeführt. Vor der OLTX lag die HCC-Erkrankung unseres ersten Patienten somit innerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien.

Die Explanthistologie (OLTX 1,5 Jahre nach Diagnosestellung) lieferte das Ergebnis, dass multiple HCC-Herde im OP-Präparat gefunden, entsprechend ypT2 ypNX L0 V0 R0 G2. Der größte beschriebenen Knoten wies bei Zustand nach PEI und TACE einen Durchmesser von 2 cm auf. Zusammenfassend betrachten wird hier die Ergebnisse aus der Bildgebung vor OLTX und die Explantbefunde nach OLTX als konform und somit entsprechend Transplantkriterien und

Barcelona-Schema als richtig eingestuft. Beim Patienten konnte im Follow-Up-Zeitraum bis Mai 2020 kein Rezidiv (OLT-X im September 2017) nachgewiesen werden.

Bei unserem zweiten Patienten, bei welchem bildgebend primär zwei Herde (mit 1,9 und 1,3 cm) auffällig waren, gelang ein histologischer HCC-Nachweis im Rahmen einer Biopsie, welcher ein HCC G2 lieferte. Ein Pfortadereinbruch wurde bildgebend ausgeschlossen. Als Bridging wurde zweimalig eine PEI durchgeführt. Auf Basis der beschriebenen Parameter wurde der Patient im BCLC-Stadium A und laut TNM-Klassifikation im T2-Stadium eingeteilt, wobei sowohl die Mailand- als auch up-to-seven-Kriterien erfüllt waren. Eine OLT-X wurde bereits fünf Monate nach Diagnosestellung durchgeführt. Die Explanthistologie (OLT-X im November 2013) zeigte jedoch einen anderen Befund. Zwar stimmte das Grading mit dem der Biopsie überein, jedoch lagen in der Explantleber insgesamt 5 Herde (der größte mit 7 cm) mit einem Gesamttumordurchmesser von über 20 cm vor. Des Weiteren wurden multiple Blutgefäßinvasionen nachgewiesen, beispielsweise eine maligne Pfortaderthrombose im Bereich des TIPS. Somit wurde das Explanthistologie-Ergebnis als ypT3b NX MX V1 L0 mit unklarem R-Status festgelegt. 2018 kam es bei diesem Patienten leider zu einem Spätrezidiv in der Lunge, welches mit Nexavar therapiert wurde. Zusammenfassend lässt sich bei diesem Patienten eine Diskrepanz zwischen bildgebenden Befunden vor der OLT-X, wodurch es zur Einstufung als BCLC-Stadium A mit Einhaltung der Mailand-Kriterien kam, und Explantergebnissen (wobei der Patient im BCLC-Stadium C eingestuft werden würde) im Sinne eines Understaging feststellen. Dieser Patient ist somit – entgegen der Bildgebung im Rahmen des Staging - außerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien transplantiert worden.

Unser dritter Patient wies bei Erstdiagnose ein HCC mit ca. 10 Herden auf (der größte Herd mit 5 cm Durchmesser) und einem Gesamtdurchmesser von etwa 20 cm. Die Biopsie ergab ein hochdifferenziertes HCC (G1). Anhand der Befunde wurde der Patient im BCLC-Stadium B eingestuft bzw. ein T3-Stadium zugeteilt und befand sich sowohl außerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien. Ein Pfortadereinbruch konnte in der Bildgebung ausgeschlossen werden. Als Downstaging wurden eine 6-malige TACE, einmalige RFA und Sorafenib-Therapie durchgeführt. Ein MRT, welches nach der 5. TACE und ca. 5 Monate vor der OLT-X durchgeführt wurde, zeigte den Downstaging-Effekt (eine 4 cm große Narbe und insgesamt 5 HCC-Herde, davon der größte 1,5 cm und die restlichen unter 1 cm), wodurch die Mailand-Kriterien bildgebend erreicht wurden. In der Explanthistologie (OLT-X 2 Jahre und 3 Monate nach Diagnosestellung) waren 6 Herde nachweisbar, wobei nur 4 Knoten aus vitalem Tumorgewebe bestanden. Der größte Herd wurde zwar mit 6 cm makroskopisch beschrieben, jedoch lag im Randbereich mikroskopisch kein HCC-suspektes Gewebe vor. Erwähnenswert sind hierbei jedoch fokale Gefäßeinbrüche. Somit wurde ein Stadium ypT2 V1 R0 vergeben, das Grading wurde mit G2 (mäßigdifferenziert) angegeben.

Beim Patienten kam es über drei Jahre nach der OLTx zu einem Rezidiv in der Transplantleber, welches mittels TACE therapiert wurde. Der Patient ist jedoch noch im selben Monat an einer Sepsis mit Multiorganversagen verstorben.

Zusammenfassend zeigen sich in diesem Fall diskrepante Befunde vor und nach OLTx. Dieser Patient erhielt nach einem bildgebend erfolgreichen Downstaging innerhalb der Mailand-Kriterien eine OLTx, wobei die Explanthistologie eine HCC-Erkrankung außerhalb der Transplantkriterien nachweisen konnte. Somit ist dieser Patient auf Basis der Explantbefunde und entgegen der Bildgebung außerhalb der Transplantkriterien transplantiert worden.

Unser vierter Patient, welcher nach Erstdiagnose ca. 10 Monate auf die OLTx warten musste, wies bildgebend zwei Herde (3 cm und 1,4 cm) auf und wurde demnach als BCLC-Stadium A und nach TNM-Klassifikation im Stadium T2 eingestuft. Ein Pfortadereinbruch wurde ausgeschlossen. Somit befand sich die HCC-Erkrankung sowohl innerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien. Als Bridging-Therapie wurde eine RFA durchgeführt. Vor der OLTx wurde auch eine Biopsie des Tumors mit histologischer Aufarbeitung angeordnet, dabei wurde ein G1-Stadium (hochdifferenziertes HCC) vergeben.

In der Explanthistologie fand man bei Status post RFA nur einen Tumorherd mit 2 cm Durchmesser ohne Gefäßeinbrüche, welcher jedoch als mäßigdifferenziert (G2) eingestuft wurde. Das HCC wurde mit ypT1 pNX L0 V0 R0 angegeben. Folglich ergibt die Zusammenschau der Befunde vor und nach OLTx ein stimmiges Bild, wenn man wieder die Wirkung der Bridging-Therapie im Sinne eines Downstagings bedenkt. Der primär beschriebene zweite Tumorherd war in der Explantleber nicht mehr erkennbar. Bei diesem Patienten kam es im Follow-Up-Zeitraum weder zu einem Rezidiv noch zum Ableben.

Bei unserem fünften Patienten, welcher nach der Erstdiagnose des HCCs ca. fünf Monate auf die OLTx warten musste, wurden primär zwei Herde mit 3 cm und 1 cm Durchmesser bildgebend festgestellt. Eine Biopsie ergab ein mäßigdifferenziertes HCC (G2). Anhand der Befunde wurde ein T2-Stadium vergeben und der Patient im BCLC-Stadium A eingeteilt. Ein Pfortadereinbruch wurde auch in diesem Fall ausgeschlossen. Somit wurde dieses HCC innerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien eingestuft. Als Bridging wurde eine TACE durchgeführt. Der histologische Befund des Explantat-Materials ergab bei Status post TACE einen vollständig nekrotischen Knoten mit 1,1 cm Durchmesser. Vitales Tumorgewebe und auch Gefäßeinbrüche wurden nicht nachgewiesen. Somit ergab der Befund ein Stadium ypT0 L0 V0 R0 GX. Der Patient ist leider zwei Jahre nach der Diagnose bzw. ca. 1,5 Jahre nach der OLTx auf Grund einer Transplantat-Abstoßung verstorben, in diesem Zeitraum kam es jedoch zu keinem Tumorrezidiv.

Zusammenfassend sind auch in diesem Fall die Befunde vor und nach OLTx schlüssig, wenn man den Effekt der TACE bedenkt, wodurch wahrscheinlich auch kein vitales Tumorgewebe in



der Explantleber nachweisbar war. Somit erachten wir diesen Fall als richtig für die OLTX evaluiert.

Unser sechster Patient musste nach der Erstdiagnose des HCCs ca. 5 Monate auf die OLTX warten. In diesem Fall lag vor der OLTX kein bioptisch-gesichertes HCC vor. Bildgebend wurde der Patient jedoch auf Grund eines einzelnen 3 cm großen Herdes im BCLC-Stadium A eingeteilt und das HCC im T1b-Stadium festgelegt. Auch hier wurde ein Pfortadereinbruch ausgeschlossen. Als Bridging erhielt der Patient eine TACE. Zusammenfassend wurde die HCC-Erkrankung in diesem Fall innerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien eingeschätzt. Ein Rezidiv konnte im Follow-Up-Zeitraum nicht nachgewiesen werden. In der Bildgebung wurde zuvor ein zweiter Herd als Regeneratknoten mit einem Durchmesser von 1,2 cm beschrieben.

In der Explanthistologie ließ sich dabei jedoch ein CCC pT1a G2 mit 1 cm Durchmesser diagnostizieren. Der erste Herd, welcher bildgebend richtig als HCC angenommen wurde, war auf Grund der TACE großteils nekrotisch, jedoch zeigte sich dabei tatsächlich ein Stadium pT1b und das Grading ergab G2. Eine Referenzangabe des Gradings liegt wegen fehlender Biopsie des HCCs nicht vor. Das HCC wurde im Vergleich mit der Explanthistologie völlig richtig eingeschätzt, jedoch wurde der bildgebend festgestellte dysplastische Knoten anders interpretiert und somit ist das CCC möglicherweise einer Diagnose entkommen. Zusammenfassend ist man vor der OLTX von einem reinen HCC ausgegangen, welches entsprechend der Transplantkriterien richtig eingestuft wurde. Leider hat die Explanthistologie jedoch einen HCC-CCC-Mischtumor ergeben. Wir gehen hierbei allerdings davon aus, dass man diesen Patienten mit einem vorab bekannten Mischtumor dennoch zur OLTX gelistet hätte.

Der siebte Patient, welcher in unserer Datenauswertung berücksichtigt wurde, wartete ab Diagnosestellung ca. 9 Monate auf die OLTX. Eine Biopsie des HCCs vor Therapie wurde auch in diesem Fall nicht durchgeführt. Die Bildgebung zeigte einen 1,3 cm großen HCC-Herd, ein Pfortadereinbruch wurde ausgeschlossen. Auf Basis dieser Befunde wurde der Patient im BCLC-Stadium 0 bzw. sowohl innerhalb der Mailand- als auch up-to-seven-Kriterien eingestuft und das HCC als T1a-Tumor beschrieben. Bei Erstdiagnose lag jedoch eine Zirrhose im Child-Pugh-Stadium C bei ausgeprägtem Aszites vor, was eigentlich die Einteilung in ein BCLC-Stadium D zur Folge hätte. Dennoch wurde der Patient ohne Bridging-Therapien transplantiert. Der histologische Befund der Explantleber zeigte ein HCC im Stadium pT1a pN0 V0 G1 mit 1 cm Durchmesser. Dieser Patient wurde nicht auf Grund des Tumorausmaßes zur OLTX gelistet, sondern wegen der deutlichen Einschränkung der Leberfunktion, welche für andere HCC-Therapien eine Kontraindikation darstellen würde. Die OLTX dürfte für diesen Patienten dennoch die richtige Entscheidung gewesen sein, da es bis Mai 2020 weder zum Ableben noch zu einem Rezidiv gekommen ist. Dieser Fall wird ebenfalls in der Diskussion besprochen.

Unser achter Patient erhielt 15 Monate nach der Diagnose eine OLTX. Er wurde im BCLC-Stadium 0 eingestuft bzw. das HCC erhielt das Stadium T1a, wobei bildgebend ein Herd mit 1,6 cm Durchmesser auffällig war. Das HCC wurde biopsiert und lieferte ein Grading G1. Ein Pfortadereinbruch wurde ebenfalls ausgeschlossen. Als Bridging erhielt der Patient eine PEI. Anhand der vorliegenden Befunde lag der Patient sowohl innerhalb der Maialand- als auch up-to-seven-Kriterien. Im Befund der Explanthistologie konnte kein Malignitätshinweis gefunden werden, wobei auch nicht genauer erklärt wird, ob dies möglicherweise auf die PEI zurückzuführen ist. Angesichts der Tatsache, dass es während einer mehr als 10-jährigen Follow-Up-Dauer zu keinem Rezidiv gekommen ist und das HCC vor Therapie bildgebend und histologisch gesichert wurde und eine Resektion bei portaler Hypertension mit Risiken einer Dekompensation einhergegangen wäre<sup>6</sup>, könnte man jedoch großzügig schlussfolgernd, dass die Entscheidung hinsichtlich OLTX für diesen Patienten wahrscheinlich die richtige war. Man hätte möglicherweise auf Grund des kleinen HCC-Durchmessers auch eine RFA oder Mikrowellenablation andenken können.

Unser neunter Patient musste ca. 11 Monate auf die OLTX nach Diagnosestellung warten und ist leider ein Monat nach der OLTX auf Grund einer kardialen Ursache verstorben. Zu erwähnen ist dabei jedoch, dass bei diesem Patienten eine Diabetes-Erkrankung sowie eine Nierenerkrankung bestand.

Beim Patienten wurde bildgebend ein HCC von 2,5 cm Durchmesser gefunden, welches später im Rahmen einer Biopsie histologisch bestätigt wurde. Das Grading wurde mit G1 angegeben und laut TNM-Klassifikation lag ein T1b HCC vor. Der Patient wurde im BCLC-Stadium A eingestuft und erhielt eine RFA als Bridging-Therapie. Auf Basis der Befunde wurden für die OLTX sowohl die Mailand- als auch up-to-seven-Kriterien eingehalten.

Die Explanthistologie konnte, möglicherweise auf Grund der RFA, kein HCC nachweisen. Es zeigte sich jedoch ein CCC im Stadium pT1a pN0 R0 G2. Da das HCC zuvor biopsiert und histologisch nachgewiesen wurde, schließen wir hier eine „Verwechslung“ der beiden Karzinome aus und gehen vom Vorliegen eines Doppelkarzinoms aus. Das CCC ließ sich vermutlich im Rahmen des HCC-Stagings bildgebend nicht nachweisen. Somit wurde der Patient in Bezug auf OLTX als HCC-Therapie richtig eingeschätzt. Dass der Patient leider ein Monat nach OLTX verstorben ist, sehen wir auf Basis der ausgewerteten Befunde und Vorerkrankungen nicht in Zusammenhang mit dem HCC. Zusammenfassend erkennt man hier Überschneidungen zum oben genannten Fall mit einem Mischtumor in der Explanthistologie. Auch hier wurde jedoch in unseren Augen das HCC richtig therapiert, da die CCC-Komponente vor der OLTX nicht bekannt war.

Unser zehnter Patient hat ab Diagnose 1 Jahr und 10 Monate auf die OLTX gewartet. Er wurde im BCLC-Stadium B eingestuft, wobei 4 Herde mit einem Gesamttumordurchmesser von 13,5 cm und somit ein T3-Tumor vorlag. Des Weiteren wurde ein Child-Pugh Stadium B vergeben. Da sich der Patient weder innerhalb der Mailand- oder up-to-seven-Kriterien befand, wurde entsprechend des BCLC-Schemas eine primär palliative Therapie in Form einer TACE angestrebt. Da es darunter jedoch zu einer kompletten Tumor-Regression kam und kein Pfortadereinbruch nachgewiesen wurde, konnte der Patient zur OLTX gelistet werden. Eine MRT kurz vor der OLTX konnte kein vitales Tumorgewebe mehr nachweisen, somit liegt bei Zustand nach präoperativen Therapien ein ycT0-Stadium vor.

In der Explanthistologie wurde nur mehr ein Herd mit einem Durchmesser von 0,5 cm im Randbereich einer TACE-Zone festgestellt, wobei es sich hierbei um ein Randrezidiv handelt. Das Tumorstadium wurde mit ypT1a L0 V0 R0 G1 angegeben. Dieser Fall zeigt einen sehr erfreulichen Downstaging-Effekt durch die TACE von einer primär palliativen Situation hin zur OLTX. Weiters ist zu erwähnen, dass der Patient im Follow-Up Zeitraum (über zwei Jahre nach OLTX) rezidivfrei ist. Dennoch muss man in diesem Fall erwähnen, dass die Explanthistologie einen T1a-Tumor ergeben hat und somit eine Diskrepanz zur Bildgebung bestand. Dieser Fall soll ebenfalls in der Diskussion besprochen werden.

Unser elfter Patient wurde ca. 11 Monate nach der Diagnosestellung transplantiert. Bildgebend lag ein T2-Tumor mit insgesamt drei Herden und einem Gesamttumordurchmesser von 3,05 cm vor. Somit wurde der Patient innerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien bzw. im BCLC-Stadium A eingestuft. Zusätzlich erfolgte eine Biopsie, wobei das Grading als G1 angegeben wurde. Die Explanthistologie zeigte einen vitalen Tumorknoten mit 0,8 cm Durchmesser sowie einen nekrotischen Knoten bei Zustand nach TACE als Bridging. Das Tumorstadium wurde mit ypT1 N0 G2 angegeben. Der kleinste der drei Herde wurde in der Bildgebung mit 0,15 cm angegeben und war scheinbar in der Explantleber nicht vorhanden oder zumindest nicht sichtbar. Somit kann man schließen, dass in diesem Fall das Staging vor der Transplantation mit der Explanthistologie im Einklang ist und der Patient entsprechend den OLTX-Kriterien korrekt eingeschätzt worden ist. Erfreulicherweise wurde bei diesem Patienten im bisher über 10-jährigen Follow-Up-Intervall kein Rezidiv nachgewiesen.

Der zwölfte in unserer Datenanalyse berücksichtigte Patient wurde ein Jahr nach Diagnosestellung transplantiert. Bildgebend lag ein T1b-Tumor (1 Herd mit 2,6 cm Durchmesser) und dementsprechend ein BCLC-Stadium A vor. Der Patient wurde innerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien eingestuft. Eine Biopsie ergab ein HCC G2. Die Explanthistologie lieferte bei diesem Patienten ebenfalls übereinstimmende Befunde. Es konnte bei Zustand nach RFA als Bridging nur mehr ein nekrotischer Knoten mit 2 cm Durchmesser nachgewiesen werden. Das

Grading und Staging wurde somit als ypT1 GX angegeben. Folglich kann man auch in diesem Fall die Evaluierung des Patienten für eine OLTx als richtig erachten. Auch dieser Patient ist im Follow-Up Zeitraum rezidivfrei.

Unser dreizehnter Patient wartete etwas mehr als ein Jahr nach der Diagnose auf die OLTx. Es wurden zwei HCC-Herde mit insgesamt 2,1 cm Durchmesser bildgebend beschrieben. Eine Biopsie ergab ein Grading G1. Anhand der Befunde wurde das HCC dieses Patienten innerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien bzw. als BCLC-Stadium A eingestuft. Als Bridging-Therapien wurden eine Resektion, PEI und RFA durchgeführt. Die Explanthistologie lieferte in der Gegenüberstellung zum Staging vor OLTx wenig Aussagekraft. In der Explantleber befand sich kein Hinweis auf Malignität. Nekrosen durch die PEI oder RFA werden im Präparat nicht beschrieben. Zu einem Rezidiv kam es im Follow-Up-Zeitraum nicht. Somit gehen wir davon aus, dass das Staging vor Therapie ausreichend präzise war, um den Tumor durch die genannten überbrückenden Therapien vollständig beseitigen zu können.

Unser vierzehnter Patient wies ein HCC im BCLC-Stadium A bzw. T2-Tumor (2 Herde mit insgesamt ca. 3 cm Durchmesser) auf. Weiters wurde eine Biopsie durchgeführt, welche ein HCC G1 ergab. Somit wurde der Patient innerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien eingestuft. Die OLTx erfolgte etwa eineinhalb Jahre nach Diagnose, wobei ein Bridging mit PEI und TACE durchgeführt wurde. Die Explanthistologie zeigte konkordante Befunde zur Bildgebung vor der Therapie. Es wurde ein HCC im Stadium ypT2 L0 V0 R0 beschrieben. Bezüglich des Gradings konnten sowohl hochdifferenzierte als auch mäßigdifferenzierte Anteile nachgewiesen werden, sodass insgesamt ein Grading G2 vergeben wurde. Auch bei diesem Patienten decken sich Ergebnisse des Stagings, demzufolge die Erkrankung als BCLC A bzw. T2-Tumor eingestuft wurde, mit denen der Explantbefunde. Erfreulicherweise ist auch bei diesem Patienten kein Rezidiv während des bereits über 11-jährigem Follow-Up aufgetreten.

Unser fünfzehnter Patient erhielt 10 Monate nach der Diagnose eine OLTx und wurde bei einem bildgebend festgestellten Tumor von 7,5 cm Durchmesser dem BCLC-Stadium B zugeteilt. Es bestand somit ein T2-Tumor außerhalb der Mailand- und up-to-seven-Kriterien. Ein Pfortadereinbruch wurde ausgeschlossen und der Patient erhielt eine TACE als Bridging bzw. Downstaging. Zusätzlich wurde das HCC biopsiert, wodurch sich ein G1-Grading ergab. Eine MRT, welche 7 Monate vor der OLTx durchgeführt wurde, zeigte keinen Downstaging-Erfolg bei einem nach wie vor 7,5 cm großem Tumor.

In der Explanthistologie konnte jedoch kein vitales Tumorgewebe nachgewiesen werden, somit gibt es auch kein vergleichendes Grading. Es wurde jedoch makroskopisch eine 6 cm große tumoröse Läsion beschrieben, wobei sich histologisch bei Zustand nach TACE kein vitales

Tumorgewebe nachweisen ließ. Anhand der Bildgebung wäre die OLTX außerhalb der Transplantkriterien bzw. das BCLC-Stadium B zu berücksichtigen. Bei diesem Patienten kam es fünf Jahre nach OLTX zu einem Rezidiv in der Thoraxwand, welches mittels Resektion behandelt wurde. Weitere zweieinhalb Jahre später kam es zu einer peritonealen Karzinose und einem retrovesikalen Rezidiv, welche ebenfalls reseziert wurden. Zusammenfassend bestand bei diesem Patienten eine Erkrankung, welche die Mailand-Kriterien für die OLTX beim primären Staging nicht erfüllt hat. Da jedoch in der Explanthistologie bei Zustand nach TACE kein vitales Tumorgewebe nachweisbar ist, gehen wir davon aus, dass die TACE dennoch zu einem erfolgreichen Downstaging geführt hat, jedoch ein bildgebender Nachweis davon fehlt. Somit ist auch dieser Patient innerhalb der Transplantkriterien transplantiert worden.

## 6. Beantwortung der Fragestellung und Diskussion

In diesem Kapitel sollen die gewonnenen Ergebnisse zusammengefasst und der gängigen Literatur gegenübergestellt werden. Diskrepanzen zwischen Staging, wodurch die Einteilung entsprechend der Mailand-Kriterien erfolgt ist, im Vergleich zu vorliegenden Explanthistologie-Befunden werden für die einzelnen Fälle im Kapitel 5. präsentiert. Dies soll gemeinsam mit erhobenen Daten die Fragestellung, ob Patienten entsprechend der Barcelona-Kriterien transplantiert wurden, möglichst vollständig beantworten. Im Falle eines Abweichens von der Barcelona-Klassifikation sollen die Gründe dafür besprochen werden.

### Alter und Geschlecht

In unserer Datenauswertung im Rahmen der Masterarbeit waren alle eingeschlossenen Patienten männlich. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts bei HCC-Erkrankungen wird auch in anderen Quellen ersichtlich, wie beispielsweise Statistik Austria 75% männliche HCC-Patienten angibt<sup>4</sup> oder 73% in einer amerikanischen Studie<sup>5</sup> bzw. 86% in der zuvor erwähnten italienischen Studie<sup>82</sup>, während in einer weiteren amerikanischen Studie aus dem Jahr 2004 der männliche Anteil auf 67% geschätzt wird.<sup>21</sup> Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren unsere Patienten im Durchschnitt 58,13 Jahre alt, der Median lag bei 56,87 Jahren. Diese Ergebnisse passen ebenfalls gut zu Angaben in der Literatur bzw. Studien, wobei Arastéh et al den Erkrankungsgipfel im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt angeben<sup>1</sup> und laut Ravaioli et al lag das mediane Alter für transplantierte PatientInnen (primär innerhalb der Mailand-Kriterien) bei 59 Jahren und für PatientInnen, welche primär außerhalb der Mailand-Kriterien eingestuft wurden, bei 57 Jahren.<sup>82</sup> Das mittlere und mediane Alter unserer Patienten zum Zeitpunkt der OLTX lag bei 59,19 und 57,83 Jahren. Zusammenfassend ähneln unsere gewonnenen epidemiologischen Daten denen der gängigen Literatur mit dem besonderen Hinweis, dass wir keine weibliche HCC-Patientin mit OLTX in die Datenauswertung einschließen konnten.

### Ätiologie Leberzirrhose

Wir haben ebenfalls die Ätiologie der Leberzirrhose untersucht und in Tabelle 4 angeführt. Die häufigste Ursache für eine Leberzirrhose bei unseren Patienten stellen HCV-Infektionen (40%) und alkoholtoxische Leberschädigungen (33,3%) dar. Eine NAFLD wird für 13,3% (2 Patienten) verantwortlich gemacht und eine Leberzirrhose (6,67%) wird als kryptogen eingestuft.

Bezüglich Ätiologie findet man in der Literatur Angaben, dass der überwiegende Anteil der HCCs auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht. Mit dem Vermerk, dass eine Leberzirrhose zwar keine Voraussetzung für ein HCC darstellt, schildern Schmidt und Vogel in ihrer Literatur, dass etwa 70% der HCCs in zirrhotischer Leber auftreten.<sup>7</sup> Eine 75%ige Rate findet man in einem

aktuellen Lehrbuch<sup>1</sup>. Bei allen 15 Patienten bestand zum HCC-Diagnosezeitpunkt eine Leberzirrhose, wobei die Diagnose der Leberzirrhose bei 10 Patienten vor der OLTX histologisch gesichert wurde. Die Leberzirrhose wurde spätestens in der Explanthistologie bei allen 15 Patienten beschrieben. Die 100% Rate an Zirrhose-Patienten führen wir darauf zurück, dass laut Einschlusskriterien HCC-PatientInnen mit einer OLTX berücksichtigt wurden und viele HCC-Patienten ohne Zirrhose einer anderen Therapie (wie z.B. einer Resektion) zugeführt wurden anstelle einer OLTX.

Weltweit werden 50% der HCC-Erkrankungen ursprünglich auf eine HBV-Infektion zurückgeführt<sup>7</sup>, wobei allgemein HBV- und HCV- Infektionen für den Großteil der HCCs verantwortlich sind.<sup>14</sup> Eine amerikanische Studie hat u.a. die Ursachen für HCCs untersucht. Hierbei schätzt man, dass etwa 21% der untersuchten HCCs durch eine alkoholtoxische Schädigung, ca. 17% durch eine HCV- und ca. 9 % durch eine HBV-Infektion hervorgerufen wurden. Wobei zu erwähnen ist, dass diese Studie bereits 2004 veröffentlicht wurde.<sup>21</sup>

### Portale Hypertension

Eine portale Hypertension lag ebenfalls bei allen 15 Patienten vor, wobei bei 12 Patienten eine HVP-G-Messung durchgeführt wurde (Mittelwert 14,36 und Median 14,5) und weiters bei Vorliegen von Ösophagusvarizen (genaue Daten siehe Tabelle 5), eines TIPS (1 Patient) oder Vorliegen von Aszites von einer portalen Hypertension ausgegangen wurde. Farkas et al beschreiben, dass für HCC-PatientInnen, bei denen vor einer Tumorresektion Aszites bestand, meist ein schwerwiegenderer Verlauf zu erwarten ist.<sup>83</sup> Die große Anzahl an Patienten mit portaler Hypertension in dieser Arbeit hat in der Folge dazu geführt, dass auch Patienten mit nur einem Herd (6 Fälle) anstatt einer primären Resektion des HCCs zur OLTX gelistet wurden. In den EASL-Guidelines wird beispielsweise ein Algorithmus angeführt, welcher neben einer portalen Hypertension, das Ausmaß einer Resektion und den MELD-Score berücksichtigt, um das Risiko für eine Dekompensation nach der Resektion abzuschätzen.<sup>6,84</sup>

### Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score dient der Einschätzung des Zirrhosegrades<sup>1</sup>. Laut EASL-Guidelines dient er u.a. als Entscheidungshilfe bzw. zur Festlegung des BCLC-Stadiums. Die Barcelona-Einteilung verlangt für die BCLC-Stadien 0 bis C eine erhaltene Leberfunktion im Sinne eines Child-Stadiums A.<sup>6</sup> Der Großteil unserer Patienten wurde bei HCC-Diagnose dem Child-Stadium A zugeteilt (66,67%), drei Patienten (20%) erhielten das Stadium B und zwei Patienten das Stadium C (13,33%). Bei einem der Child-C-Zirrhose Patienten kam es im Follow-Up Zeitraum zu einem Spätrezidiv in der Lunge. Beim zweiten Child-C-Zirrhose Patienten kam es zwar nicht zum Rezidiv, hier war jedoch bei Diagnosestellung der höchste Bilirubinwert (8,2 mg/dl bei einem Mittelwert der 15 Patienten von 1,8 mg/dl) auffällig.

### Tumormarker

Bei allen 15 Patienten konnte zum Diagnosezeitpunkt ein AFP-Wert ermittelt werden, wobei 9 Patienten (60%) unter dem Tumormarker-Grenzwert lagen und 6 Patienten (40%) darüber. Ein CA 19-9-Tumormarker konnte nur bei 6 Patienten erhoben werden, wobei nur ein Patient (16,67%) auffällige Werte zeigte.

Wiederum bei einem der beschriebenen Child-C-Zirrhose-Patienten war der Tumormarker AFP mit fast 1300 ng/ml besonders auffällig (Mittelwert von 109,73 ng/ml und einem Median von 15,7 ng/ml).

Das AFP ist laut Studienliteratur ein für das HCC unspezifischer Tumormarker<sup>1</sup>, dennoch findet man in Studien Ergebnisse, dass ein erhöhter AFP-Wert mit größerer Tumorlast assoziiert ist und sich sowohl zur HCC-Diagnostik als auch prognostischen Einschätzung eignen könnte. Jedoch wird auf die geringe Aussagekraft in frühen Stadien hingewiesen.<sup>39</sup> Andere Quellen nehmen Abstand von einer AFP-Bestimmung zu Diagnosezwecken aber stellten eine zeitgleiche Größenzunahme der HCC-Herde (auf über 3 cm) mit einer AFP-Erhöhung in ihren Ergebnissen fest.<sup>22</sup>

Unsere Ergebnisse zeigen, dass mehr als die Hälfte unserer Patienten keine ausgelenkten Tumormarker aufgewiesen haben, wodurch unsere Resultate bezüglich Tumormarker-Bestimmung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Einklang mit Empfehlungen zu anderen Studien oder Guidelines betrachtet werden können. In aktuellen Guidelines und Studien findet man überwiegend die Empfehlung, dass die AFP-Bestimmung nicht zum Screening, Diagnostik oder für Therapieentscheidungen für HCCs herangezogen werden soll<sup>6,38,40,41</sup>, jedoch für Verlaufskontrollen sinnvoll sein kann.<sup>7</sup>

### Metabolische Faktoren, Diabetes mellitus

In verschiedenen Quellen wird Diabetes mellitus als Einflussgröße oder Risikofaktor für die Entwicklung einer NAFLD oder HCC diskutiert.<sup>13,15,16,20</sup> Unter unseren Patienten fanden sich immerhin 7 Patienten (46,67%) mit einer Diabetes-Erkrankung.

### Biopsie

Bei 12 Patienten (80%) wurde vor Beginn der OLTX oder auch Bridging-Therapie eine Biopsie des HCCs durchgeführt. Die histologischen Befunde sind in Tabelle 10 aufgelistet. Von 12 durchgeführten Biopsien wurde in einem Fall kein HCC nachgewiesen und gilt somit als falsch-negativ. Diskrepanzen zur Explanthistologie werden im Kapitel 5 für individuelle Fälle besprochen.



### Bridging, Downstaging

Laut Ravaioli et al kann das Downstaging PatientInnen eine OLTX ermöglichen, die zuvor außerhalb der Transplantkriterien eingestuft wurden. Eine italienische Studie hat über 10 Jahre hinweg ihre Erfahrungen mit verschiedenen Downstaging-Methoden dokumentiert und analysiert. 60% der PatientInnen wurden von Beginn an innerhalb der Mailand-Kriterien eingestuft unabhängig von folgenden Bridging-Therapien. 21% gelangten durch das Downstaging innerhalb der Mailand-Kriterien, wobei am häufigsten die TACE eingesetzt wurde. Bei ca. 10% gelang kein Downstaging und ca. 9% konnte auf Grund der schlechten Leberfunktion kein Downstaging angeboten werden. Die Drop-Out-Rate lag bei 18%, wobei das Drop-Out-Risiko in der Gruppe mit erfolgreichem und nicht-erfolgreichem Downstaging höher war als für PatientInnen, welche bereits zum Diagnosezeitpunkt ein HCC innerhalb der Mailand-Kriterien aufgewiesen haben. Das allgemeine Drop-Out Risiko bei einer Wartezeit über 6 Monaten (26%) war signifikant höher als bei kürzeren Wartezeiten (8%). Es zeigten sich in den verschiedenen Gruppen folgende Rezidivraten: 7,6% (innerhalb der Mailand-Kriterien bei Diagnose), 20,9% (erfolgreiches Downstaging innerhalb der Mailand-Kriterien), 30,4% (kein Downstaging möglich) und 31,6% (erfolgloses Downstaging). Das 3-Jahres-Überleben war mit 80% für PatientInnen mit erfolgreichem Downstaging bzw. welche von Beginn an innerhalb der Mailand-Kriterien eingestuft wurden, ebenfalls signifikant besser. Das 5-Jahres-Überleben lieferte keine nennenswerten Unterschiede (zwischen 62% für die Gruppe mit erfolglosem Downstaging bis 77% für PatientInnen innerhalb der Mailand-Kriterien bei HCC-Diagnose). Das wesentliche Ergebnis dieser Studie war, dass das Outcome auf lange Sicht für OLTX-PatientInnen mit Downstaging schlechter ist als für PatientInnen innerhalb der Mailand-Kriterien (bei Diagnosestellung). Diese Studie konnte ein erhöhtes Rezidivrisiko für Patientinnen außerhalb der Mailand-Kriterien (welches sich aus Explantleber-Befunden ergab) zeigen, trotz der vor der OLTX festgelegten Einteilung in Gruppen auf Basis der Bildgebung. Daher wird hierbei eine strenge Bewertung von radiologischen Befunden vor einer OLTX empfohlen, um Fälle mit wahrscheinlich schlechtem Outcome frühzeitig zu erkennen. Weiters wird dadurch das Ansprechen auf Bridging-Therapien erkennbar.<sup>82</sup>

In einem deutschen Review-Artikel aus dem Jahr 2013 wird auf den Zusammenhang zwischen Drop-Out-Rate und Wartedauer auf der Transplantliste sowie Ausdehnung des HCCs für PatientInnen innerhalb der Mailand-Kriterien hingewiesen.<sup>83</sup>

Viele Ergebnisse der italienischen Studie können denen dieser Datenanalyse gegenübergestellt werden, unter Beachtung der viel geringeren Fallzahl. 12 unserer 15 Patienten befand sich laut Staging bereits bei HCC-Diagnosestellung innerhalb der Mailand-Kriterien. Bei Bewertung der Explanthistologie-Ergebnisse, mussten wir in einem der 12 Fälle ein Understaging feststellen, da das HCC darin außerhalb der Mailand-Kriterien beschrieben wurde. Die Einhaltung der

Transplantkriterien bzw. Diskussion von diskrepanten Befunden soll im Unterkapitel „TNM, Einhaltung der Transplantkriterien, BCLC-Klassifikation und ihre Limitationen“ folgen.

Farkas et al haben in einem Review-Artikel aus dem Jahr 2013 u.a. die Therapie-Optionen für HCCs analysiert. Sie empfehlen dabei, dass resektable HCCs auch primär einer Resektion zugeführt werden sollen und ebenfalls Rezidive der Leber erneut reseziert werden könnten, wobei auch die OLTX eine mögliche Therapieoption darstellt. Bei Einhaltung der Mailand-Kriterien für eine OLTX fassen sie das 5-Jahres Überleben mit 70 bis 90% und die Wahrscheinlichkeit für Lokalrezidive mit maximal 15% zusammen. Die Resektion kann dabei auch als bridge-to-transplant dienen. Zusätzlich erhält man dabei Material, um biologische Information über das HCC zu gewinnen.<sup>83</sup>

14 unserer Patienten (93,33%) haben eine Bridging-Therapie vor der OLTX erhalten. Die meisten Patienten (33,33%) haben eine TACE, 20% eine RFA, 13,33% eine PEI und ebenfalls 13,33% eine Kombination aus TACE und PEI erhalten. Auffallend hierbei war, dass die PEI v.a. bei Patienten durchgeführt wurde, welche im gewählten Zeitraum eher früh transplantiert wurden (bis spätestens November 2013), bei allen späteren OLTX wurden die TACE, RFA oder eine Kombination aus mehreren Verfahren eingesetzt. Dies legt nahe, dass die PEI bereits abgelöst wurde, wie auch Schmidt und Vogel bezüglich RFA erwähnen<sup>7</sup>.

Betrachtet man die Empfehlungen hinsichtlich Follow-Up nach der OLTX, findet man überwiegend die Angaben von Kontrollen im dreimonatigen Abstand und nach zwei Jahren im Abstand von 6 Monaten mittels Bildgebung bzw. klinischer Untersuchung<sup>15,45</sup>. Sofern es für uns auf Grund des Follow-Up-Zeitraumes möglich war, erfüllen alle Patienten die oben genannten Nachsorge-Empfehlungen.

### Überleben

Drei Patienten sind im Follow-Up-Zeitraum (bis Mai 2020) verstorben, wobei in zwei Fällen der Tod als HCC- bzw. OLTX-assoziiert (Sepsis mit Multiorganversagen unter Immunsuppression bzw. Transplantat-Abstoßung) und einem Fall als nicht-HCC assoziiert eingestuft wurde (kardiale Ursache). Der durchschnittliche Zeitraum von Erstdiagnose bis zum Tod beträgt für diese Patienten 2,5 Jahre. Die mittlere Dauer von der OLTX bis zum Tod liegt bei 1,3 Jahren. Hierbei ist jedoch hervorzuheben, dass ein Patient bereits ein Monat nach der OLTX verstorben ist (kardiale Ursache) und somit zur Berechnung des Durchschnitts einen Ausreißer darstellt. Das mittlere Todesalter dieser drei Patienten beträgt 58,7 Jahre. Alle Ergebnisse finden sich in Tabelle 3 übersichtlich dargestellt.

Ein Patient ist bereits 1 Monat nach der OLTx an einer kardialen Ursache verstorben, dadurch beträgt unsere Einjahres-Überleben 93,4%. Von den 12 Personen, welche zum Ende des Follow-Up-Zeitraumes noch am Leben waren, lag bei 6 Fällen die OLTx länger als 5 Jahre, bei 2 Fällen zwischen 3 und 5 Jahren und bei 4 Personen weniger als 3 Jahren zurück. Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt in unserer Auswertung ca. 59 Monate.

#### TNM, Einhaltung der Transplantkriterien, BCLC-Klassifikation und ihre Limitationen

Der überwiegende Teil unserer Patienten wurde entsprechend der gültigen Mailand-Kriterien bzw. dem BCLC-Schema gerecht transplantiert. Genauer betrachtet, unter Berücksichtigung der Explantbefunde, erfüllten bereits bei der Diagnosestellung 11 Patienten und durch Downstaging weitere 2 Patienten die Transplantkriterien.

Im oberen Unterkapitel wurde bereits ein Fall mit Understaging erwähnt, wobei der Patient bei Diagnosestellung innerhalb der Mailand-Kriterien eingestuft worden ist aber die Explanthistologie einen abweichenden Befund eines HCCs außerhalb der Transplantkriterien (ypT3b NX MX V1) lieferte. Leider fügt sich dieser Befund auch in den weiteren Verlauf ein, wo es zu einem Fernrezidiv in der Lunge kam.

Ein zweiter diskrepanter Befund zeigte sich bei einem Patienten mit vermeintlich erfolgreichem Downstaging in der Bildgebung. Auch hier lieferte die Explanthistologie ein HCC außerhalb der Transplantkriterien. Folglich wurden zwei Patienten auf Basis der Explanthistologie retrospektiv außerhalb der Transplantkriterien und entgegen dem Barcelona-Schema transplantiert.

Zwei weitere Fälle führten in der Explanthistologie zur Diagnose eines HCC-CCC-Mischtumors, wobei zuvor im Staging nur ein HCC nachgewiesen wurde. Wir schätzen die Entscheidung zur OLTx jedoch in beiden Fällen als adäquat ein.

In den meisten Fällen verhalten sich die Befunde des Stagings mit denen der Explanthistologie übereinstimmend (siehe Tabelle 10). Ein weiterer diskrepanter Befund zeigte sich bei Patient 10, wobei wir auch Limitationen des BCLC-Schemas feststellen mussten. Bei dem genannten Patienten konnte eine MRT kurz vor der OLTx kein vitales Tumorgewebe nachweisen, somit liegt bei Zustand nach präoperativen Therapien ein ycT0-Stadium vor. Man findet hinsichtlich BCLC-Klassifikation hierbei eine Limitierung für HCCs, welche durch Bridging-Therapien bildgebend nicht mehr nachweisbar sind. Für diese Fälle würde das Schema keine adäquate Therapie vorgeben. Dennoch muss man in diesem Fall erwähnen, dass die Explanthistologie einen ypT1a-Tumor ergeben hat und somit eine Diskrepanz zur Bildgebung bestand.

Bezüglich BCLC-Klassifikation fällt auch Patient 7 mit einem Child-Pugh-Stadium C (11 Punkte) auf. Bei diesem Patienten bestand ausgeprägter Aszites. Die HCC-Erkrankung wurde angesichts des kleinen Tumorbefundes (1 Herd mit 1,3 cm Durchmesser) im BCLC-Stadium 0 eingestuft. Als Resümee lässt sich hierbei ziehen, dass bei diesem Patienten nicht das Tumorausmaß

entsprechend des BCLC-Schemas ausschlaggebend für die Entscheidung zur OLTX war, sondern die schlechte Leberfunktion, welche für andere HCC-Therapien eine klare Kontraindikation darstellt. Dass die OLTX für diesen Patienten von Vorteil war, lässt sich dadurch erahnen, dass es im Follow-Up Zeitraum weder zum Ableben noch zu einem Rezidiv gekommen ist. Folglich erkennt man hier, dass kleine HCCs bei schlechter Leberfunktion durch das BCLC-Schema nicht abgebildet werden und dies eine weitere Limitation dieser Klassifikation darstellt.

Eine amerikanische Studie, welche 2018 veröffentlicht wurde, hat ebenfalls Diskrepanzen zwischen MRT-Staging vor einer OLTX und Ergebnissen der histologischen Explantleber-Aufarbeitung untersucht. 78% der PatientInnen, welche anhand des Stagings innerhalb der Mailand-Kriterien eingestuft wurden, verblieben auch nach Untersuchung der Explantleber innerhalb der Kriterien und galten daher als richtig evaluiert. Diese Studie hat eine Korrelation zwischen Understaging und schlechterem rezidivfreien Überleben bzw. Gesamtüberleben nachgewiesen. Über 90% der untersuchten PatientInnen erfüllten bereits ohne Downstaging die Mailand-Kriterien. Traten vor einer OLTX neue Herde auf, war auch eher eine Diskordanz im Vergleich von Staging-Ergebnissen und Explant-Befunden zu erwarten. Insgesamt erlitten 12,6% der PatientInnen ein Rezidiv. Die Rezidivrate war in der diskordanten Gruppe höher (22,9% vs. 9,7%). Das wesentliche Resultat dieser Studie war, dass die HCC-Erkrankung etwa jedes vierten Patient/jeder vierten Patientin beim Staging unterschätzt wird.<sup>65</sup>

Eine italienische Studie, welche bereits 1996 veröffentlicht wurde, kam zu ähnlichen Ergebnissen. Zwar wurden in dieser Studie nur 48 PatientInnen eingeschlossen, jedoch galt auch hier als Voraussetzung für eine OLTX, dass entweder ein Herd mit maximal 5 cm Durchmesser oder nicht mehr als 3 Herde mit maximal 1 cm Durchmesser vorliegen. Die meisten PatientInnen erhielten auch hier ein Bridging mittels TACE. Nach vier Jahren Follow-Up betrug das Überleben 75% und 83% waren ohne Rezidiv. 73% der HCCs wurden hierbei richtig eingeschätzt, das Staging und die Explantbefunde waren dabei übereinstimmend. 27% der Fälle galten als Understaging.<sup>61</sup>

Zusammenfassend konnten wir einen Fall mit einem Understaging (dieser Fall wäre bei Erstdiagnose innerhalb der Mailand-Kriterien gewesen und laut Explanthistologie außerhalb der Kriterien, bei einer Wartedauer von etwa 3 Monaten auf die OLTX) und einen zweiten Fall, der ohne erfolgreiches Downstaging transplantiert wurde (obwohl bildgebend ein erfolgreiches Downstaging innerhalb der Mailand-Kriterien festgestellt wurde) ermitteln, bei denen retrospektiv die Entscheidung zur OLTX nicht entsprechend der Mailand- oder Barcelona-Kriterien war.

Bei den meisten Patienten zeigte die Explanthistologie kleinere, weniger oder gar keine nachweisbaren Tumorherde als Effekt der Therapien vor OLTX. Eine Veränderung des Gradings, welche wir als Entdifferenzierungsprozess des HCCs sehen, fand man bei 5 Patienten (von G1 in

der Biopsie zu G2 in der Explantleber). Hier muss man jedoch hinzufügen, dass nicht bei jedem Patienten das HCC zuvor histologisch gesichert wurde.

### Drop-Out-Rate, Nachsorge, Rezidive

Die Drop-Out-Rate, wobei wir hierbei 21 ursprünglich gelistete PatientInnen berücksichtigt haben, wovon 6 Fälle auf Grund eines Krankheitsprogresses oder Dekompensation der Leberzirrhose wieder von der Transplantliste gestrichen werden mussten (siehe Abbildung 3) und in der Folge nicht in diese Arbeit einschließen konnten, liegt bei 28,6%.

Unser Ergebnis lässt sich mit denen bekannter Studien vergleichen, wobei abhängig von der Wartezeit auf der Transplantliste meist Drop-Out-Raten von ca. 20 bis 40% angegeben werden.<sup>60,63,82</sup>

Die Abbildung 3 zeigt, welche Fälle nicht berücksichtigt werden konnten u.a. auf Grund eines Krankheitsprogresses. Somit gewinnen wir durch diese Daten wichtige Aussagen für die Entscheidung für oder gegen eine Transplantation im individuellen Fall. Da einige Patienten von der Transplantliste gestrichen werden mussten, wird deutlich, dass diese PatientInnen trotz anfänglicher Eignung zur OLTX dennoch die Kriterien nicht dauerhaft erfüllen konnten. Gegenteilig dazu gab es auch den erfreulichen Fall, dass ein primär palliativ behandelter Patient unerwartet gut auf die Therapie angesprochen hat, dass eine Listung und Transplantation möglich wurden. Diese verschiedenen Verläufe zeigen, wie wichtig individuelle Therapieentscheidung sind und dass diese nicht bei Diagnosestellung in Stein gemeißelt sind.

Bei 3 Patienten (20%) kam während des gewählten Zeitraumes mit Follow-Up bis Mai 2020 zu einem Rezidiv mit der Lokalisation in Lunge, Transplantleber und Thoraxwand bzw. einer Peritonealkarzinose und retrovesikalem Rezidiv (siehe Tabelle 11). Ein Patient davon war zum Diagnosezeitpunkt innerhalb der Mailand-Kriterien eingestuft worden, jedoch zeigte die Explanhistologie im Vergleich einen diskrepanten und deutlich fortgeschritteneren Befund. Beim zweiten Rezidiv-Patienten konnte laut Explanhistologie kein Downstaging innerhalb der Mailand-Kriterien erreicht werden. Beim dritten Rezidiv-Patienten liegt der Explanhistologie zu Folge ein erfolgreiches Downstaging innerhalb der Mailand-Kriterien vor. Somit wurden 2 von 3 Rezidiv-Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien transplantiert. Mit Ausnahme eines Patienten, welcher primär palliativ behandelt und dadurch ein Downstaging erreicht wurde, waren alle rezidivfreien Patienten bereits bei Diagnosestellung innerhalb der Mailand-Kriterien.

Diese Ergebnisse sehen wir im Einklang mit einer Studie von Ravaioli et al, wobei sich höhere Rezidivraten in Gruppen mit erfolgreichem oder erfolglosem Downstaging gezeigt haben als für PatientInnen, welche bereits bei Diagnosestellung die Mailand-Kriterien erfüllt haben.<sup>82</sup>

In einer weiteren Studie wurde eine Rezidivrate von 15,2% ermittelt, wobei diese u.a. für das Outcome nach einer OLTX entscheidend ist.<sup>64</sup>

Eine amerikanische Studie arbeitete an einer Risikoabschätzung für Rezidive nach einer OLTX bei PatientInnen innerhalb der Mailand-Kriterien. Insgesamt wurden 341 PatientInnen untersucht. Bei 22,1 % lag anhand des Vergleichs von Explantleber- und Befunden vor der OLTX ein Understaging vor. Das bedeutet, dass die HCC-Erkrankung in diesen Fällen zum Zeitpunkt der OLTX unerwarteter Weise die Transplantkriterien nicht mehr erfüllt hätte. Des Weiteren zeigte diese Studie einen Zusammenhang zwischen der Rezidivrate und erhöhtem AFP-Wert bei OLTX, mikrovaskulärer Invasion und Größe bzw. Anzahl der im Explantmaterial nachgewiesenen vitalen Tumorherde.<sup>86</sup>

#### Limitationen der Datenauswertung

Limitierend in der Aussagekraft unserer Datenanalyse ist sicherlich die geringe Fallzahl. Des Weiteren wurden beinahe alle Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben. Im Falle von Nicht-Erreichen der Mailand-Kriterien wurde dennoch (auf Basis von Bildgebung oder der Explantleber-Befunde) überprüft, ob durch Downstaging-Verfahren die Mailand-Kriterien erreicht wurden.

## 7. Schlussfolgerung (Zusammenfassung)

In der vorliegenden Masterarbeit wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt, bei der HCC-PatientInnen bzw. OLTX-KandidatInnen eingeschlossen wurden, welche durch Diagnostik, Therapie oder Follow-Up-Untersuchungen am Ordensklinikum Linz angebunden waren. Es wurden PatientInnen gemäß der Einschlusskriterien (Alter zwischen 18 und 90 Jahren, männliche und weibliche TeilnehmerInnen, OLTX auf Grund eines HCCs im Zeitraum von 01.01.2008 bis 31.12.2018) berücksichtigt.

Wir haben Informationen zu PatientInnen-bezogenen Parametern (wie z.B. Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht etc.), Zirrhose-betreffende Parameter (u.a. Ätiologie), Laborparameter, Staging vor Therapie, Explanleberbefunde und Daten zur Nachsorge nach OLTX ausgewertet.

Wichtige Ergebnisse der Datenanalyse sind, dass beispielsweise alle Patienten männlich waren, wobei das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung bei 58 Jahren lag. Ebenfalls alle Patienten litten an einer Leberzirrhose, die häufigste Ursache dafür war HCV (40%) und an zweiter Stelle eine alkoholtoxische Leberschädigung (33,3%).

Zentrales Ziel dieser Arbeit war es einerseits, die gewonnenen Daten gängiger Literatur gegenüberzustellen, andererseits aber zu überprüfen, ob die PatientInnen sowohl innerhalb der Mailand-Kriterien als auch entsprechend der Barcelona-Klassifikation adäquat therapiert wurden. Betrachtet man das Patientenkollektiv nun anhand des Barcelona-Schemas, so wurden 10 Patienten primär entsprechend der BCLC-Einteilung im Stadium A eingestuft. Zwei Patienten wurden im Stadium 0 transplantiert. Bei einem Patienten in diesem Stadium stellte die OLTX auf Grund der schlechten Leberfunktion die einzige Therapieoption dar. Drei Patienten erhielten bei Erstdiagnose das BCLC-Stadium B, wobei aber zwei Fälle durch Downstaging-Maßnahmen für eine OLTX gelistet werden konnten.

12 von 15 Patienten wurden ursprünglich bei Diagnosestellung innerhalb der Mailand-Kriterien eingestuft, wobei wir anhand der Explanleber-Befunde einen Fall davon als Understaging werten (bei der histologischen Aufarbeitung außerhalb der Mailand-Kriterien) und daher auf 11 Fälle korrigieren müssen. Bei drei Fällen (welche bei Erstdiagnose die Mailand-Kriterien nicht erfüllt haben) ging man von einem erfolgreichen Downstaging aus, was sich in einem Fall in der Explanhistologie nicht bestätigt hat und einen Befund außerhalb der Transplantkriterien zeigte. Zusammenfassend wurden bei Berücksichtigung der Explanhistologie 2 von 15 Patienten außerhalb der Transplantkriterien transplantiert.

Bei 3 Patienten kam es im Follow-Up-Zeitraum zu einem Rezidiv. Die Rezidivrate liegt demzufolge bei 20%, 2 der 3 Rezidiv-Patienten wurden retrospektiv (anhand der Explanhistologie) außerhalb der Transplantkriterien transplantiert. Der dritte Rezidiv-Patient war initial außerhalb der

Transplantkriterien und konnte durch Downstaging-Strategien innerhalb der Transplantkriterien gebracht werden (s.o.).

Alle 12 rezidivfreien Patienten wiesen laut Explanthistologie ein HCC innerhalb der Mailand-Kriterien auf. Bei Erstdiagnose waren 11 Fälle der 12 rezidivfreien Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien (ein Fall erhielt bei primär palliativer Situation ein erfolgreiches Downstaging). Zwei Explanthistologie-Befunde lieferten einen HCC-CCC-Mischtumor, wobei man von einem reinen HCC ausging. Beide Fälle schätzen wir, bezogen auf das HCC, als richtig zur OLTX evaluiert ein, da die CCC-Komponente in beiden Fällen zuvor nicht bekannt war.

Angesichts der geringen Fallzahl und der dadurch eingeschränkten Aussagekraft unserer Daten, konnten wir dennoch zwei Limitation der Barcelona-Klassifikation feststellen. Einerseits wies ein Patient bei schlechter Leberfunktion (Child C) ein kleines HCC (T1a) auf. Diese Konstellation wird durch das Barcelona-Schema nicht adäquat widergespiegelt. Entscheidend für die Transplantation war hierbei nicht das Tumorausmaß, sondern dass es in diesem Zirrhose-Stadium keine andere HCC-Therapiealternative gegeben hätte. Dieser Fall zeigt, dass trotz BCLC-Schema als Entscheidungshilfe, die Therapie im individuellen Fall bestimmt werden muss, da dieses Schema zwar für den Großteil der Patienten einen Therapiepfad vorgibt aber nicht ausnahmslos auf den Einzelfall anwendbar ist. Die zweite Limitation gilt für Fälle, wo durch präoperative Therapien bildgebend vor der OLTX kein HCC mehr erkennbar war (bei unserem Patienten folglich ypT0). Die BCLC-Klassifikation wäre somit nicht mehr anwendbar. Dass die Entscheidung zur OLTX trotz scheinbarer Vollremission richtig war, zeigt einerseits die Explanthistologie (ypT1a-Tumor) und andererseits die Rezidivfreiheit im Follow-Up-Zeitraum. Dieser Fall ist zusätzlich hervorzuheben, da der Patient auf Grund eines multizentrischen HCCs (T3-Stadium) mit einem Durchmesser von 13,5 cm primär palliativ behandelt wurde und sich durch diese Therapien schließlich für die OLTX eignete.

Diese Datenanalyse konnte zeigen, dass die international anerkannten Transplantkriterien<sup>61</sup> (Mailand-Kriterien), welche auf Basis des Tumorausmaßes eine Entscheidung für oder gegen die OLTX begründen, aber auch das BCLC-Schema, welches zusätzlich PatientInnen-bezogene Faktoren (ECOG-Status) oder die Leberfunktion berücksichtigt<sup>6</sup>, zu Recht wichtige Instrumente darstellen, um PatientInnen für eine OLTX auszuwählen. Nur drei Personen erlitten im Follow-Up-Zeitraum ein Rezidiv, wobei zwei Patienten retrospektiv als „außerhalb der Transplantkriterien“ eingestuft wurden. Dass einige Fälle vom BCLC-Entscheidungspfad abweichen (z.B. von primär palliativer Therapie zur OLTX oder OLTX im BCLC-Stadium 0) zeigt, dass eine Therapieentscheidung individuell zu überlegen ist und sich diese im Verlauf ändern kann. Dies stützt wiederum die Empfehlung von Kontrolluntersuchungen für bereits zur OLTX gelistete PatientInnen.<sup>59</sup>



Unsere Daten konnten nachweisen, dass die meisten der 15 PatientInnen sich primär für eine OLTx eigneten und einige erst durch ein Downstaging die Transplantkriterien erfüllt haben. In manchen Fällen musste auch vom vorgeschlagenen Therapiepfad des BCLC-Schemas abgewichen bzw. die Therapieintention im Verlauf geändert werden.

Die gewonnenen Daten liefern einen wertvollen Beitrag für die individuelle Auswahl von HCC-PatientInnen zur OLTx in der Zukunft und geben ein nützliches Feedback zu Transplant-Entscheidungen der letzten Jahre am Ordensklinikum Linz.

## 8. Abbildungsverzeichnis, Tabellenverzeichnis, Abkürzungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosealgorithmus für HCC bei Leberzirrhose (angelehnt an EASL-Guidelines 2018) .....	19
Abbildung 2: BCLC-Klassifikation (auf Basis der EASL Clinical Practice Guidelines 2018) .....	27
Abbildung 3: Flowchart Ausschluss von PatientInnen .....	41
Abbildung 4: Überlebensfunktion anhand der Zeiträume zwischen OLTX und Ende des Follow-Up bzw. Tod in Jahren .....	62
Tabelle 1: Child-Pugh-Score (nach Arastéh et al <sup>1</sup> , 2018 basierend auf Child, Turcotte, 1964 <sup>76</sup> ) .....	43
Tabelle 2: Parameter .....	48
Tabelle 3: Verstorbene Patienten .....	51
Tabelle 4: Ätiologie Leberzirrhose .....	51
Tabelle 5: Ösophagusvarizen .....	51
Tabelle 6: Laborparameter .....	53
Tabelle 7: HCC-Herde vor OLTX .....	55
Tabelle 8: Bridging-Therapien .....	56
Tabelle 9: OLTX-Zeiträume .....	56
Tabelle 10: Ergebnisse Biopsie vor OLTX, BCLC-Klassifikation, TNM und Explanthistologie-Ergebnisse .....	58
Tabelle 11: Rezidiv-Daten .....	61

ACR	American College of Radiology
AFP	Alpha-Fetoprotein
AHPE	arterial phase hyperenhancement
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEUS	Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall
CT	Computertomographie
DCP	Des-Gamma-Carboxy-Prothrombin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
ESMO	European Society for Medical Oncology
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBc	Hepatitis-B Core
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HVPG	Lebervenendruck-Gradient (Hepatic Venous Pressure Gradient)
HSP70	Hitzeschock-Protein 70
INR	International Normalized Ratio
KM	Kontrastmittel
LIRADS	Liver Imaging Reporting and Data System-Kriterien
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
OLT	Orthotopische Lebertransplantation
PEI	Perkutane Ethanol Injektionstherapie

PS	Performance Status
PTZ	Thromboplastinzeit
RFA	Radiofrequenzablation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TIPS	Transjugulärer Intraheptischer Portosystemsicher Shunt
UCSF	University-of-California-San-Francisco
UICC	Union internationale contre le cancer
ÜL	Überleben
vWF	Von-Willebrand-Faktor

## 9. Literaturverzeichnis

1. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, et al., eds. Duale Reihe Innere Medizin. 4th ed. Georg Thieme Verlag, 2018.
2. Manns MP, Schneidewind S, eds. Praxis der Hepatologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016.
3. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1683–91.
4. Statistik Austria. Krebserkrankungen, Leber. Wien, 2019.  
([https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/leber/index.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/leber/index.html)).
5. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology* 2017;152:812-820.e5.
6. Peter R. Galle, Alejandro Forner, Josep M. Llovet, Vincenzo Mazzaferro, Fabio Piscaglia, Jean-Luc Raoul, Peter Schirmacher, Valérie Vilgrain. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236.
7. Schmidt S, Vogel A. Maligne primäre Lebertumoren. In: Manns MP, Schneidewind S, eds. Praxis der Hepatologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016:193–9.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
9. Braun J, Müller-Wieland D, eds. Basislehrbuch Innere Medizin. 6th ed. München: Elsevier, 2018.
10. Simonetti RG, Cammà C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991;36:962–72.
11. Johnson PJ, Krasner N, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Hepatocellular carcinoma in Great Britain: influence of age, sex, HBsAg status, and aetiology of underlying cirrhosis. *Gut* 1978;19:1022–6.
12. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996;105:65–75.
13. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206–13.  
(<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1053/jhep.2002.36780>).

14. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529–38.
15. Greten TF, Malek NP, Schmidt S, et al. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0 [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL. Leitlinienprogramm Onkologie 2013.
16. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820–32. (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.23594>).
17. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11:1-16, vii.
18. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36. (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.20933>).
19. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–84. ([https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(10\)00414-9/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(10)00414-9/fulltext)).
20. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938-45, 945.e1-4.
21. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;127:1372–80.
22. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;90:289–98.
23. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–22.
24. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001624.
25. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723–50.
26. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37–47.

27. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.
28. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:704–15.
29. Solaß W, Tannapfel A. Histopathologie und Leberbiopsie des hepatozellulären Karzinoms. *Viszeralmedizin* 2013;29:3.
30. Elsayes KM, Kielar AZ, Chernyak V, et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance. *J Hepatocell Carcinoma* 2019;6:49–69.
31. Schwartz JM, Carithers RL JR, Claude SB. Clinical features and diagnosis of hepatocellular carcinoma, Serum markers, 2019. ([https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hepatocellular-carcinoma?search=hcc%20afp&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2519332894](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hepatocellular-carcinoma?search=hcc%20afp&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2519332894)).
32. Dormann A, Isermann B, Heer C. Laborwerte. 7th ed. München, Deutschland: Elsevier, 2018.
33. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434–41.
34. El-Bahrawy M. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract. *Eur J Cancer* 2010;46:1317–22.
35. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010;102:249–55.
36. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum  $\alpha$ -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570–5.
37. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:110–8.
38. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493–502.
39. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:302–8.

40. Shim JH, Yoon D-L, Han S, et al. Is serum alpha-fetoprotein useful for predicting recurrence and mortality specific to hepatocellular carcinoma after hepatectomy? A test based on propensity scores and competing risks analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3687–96.
41. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–2.
42. Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, et al. Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:198–207.
43. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592–6.
44. Bret PM, Labadie M, Bretagnolle M, Paliard P, Fond A, Valette PJ. Hepatocellular carcinoma: diagnosis by percutaneous fine needle biopsy. *Gastrointest Radiol* 1988;13:253–5.
45. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018;29:iv238-iv255.
46. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumours*. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc, 2017.
47. Sala M, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:171–80.
48. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–38.
49. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2003;362:1907–17.
50. Zhong J-H, Xiang B-D, Gong W-F, et al. Comparison of long-term survival of patients with BCLC stage B hepatocellular carcinoma after liver resection or transarterial chemoembolization. *PLoS ONE* 2013;8:e68193.
51. Chen R-X, Gan Y-H, Ge N-L, et al. A new prediction model for prognosis of patients with intermediate-stage HCC after conventional transarterial chemoembolization: an internally validated study. *J Cancer* 2019;10:6535–42.
52. Takayasu K, Arai S, Kudo M, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol* 2012;56:886–92.
53. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1119–28.
54. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90.



55. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, et al. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;61:184–90.
56. Piñero F, Marciano S, Fernández N, et al. Intermediate-advanced hepatocellular carcinoma in Argentina: Treatment and survival analysis. *World J Gastroenterol* 2019;25:3607–18.
57. Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:414–20.
58. Yi J, Gwak G-Y, Sinn DH, et al. Screening for extrahepatic metastases by additional staging modalities is required for hepatocellular carcinoma patients beyond modified UICC stage T1. *Hepatogastroenterology* 2013;60:328–32.
59. George Tsoulfas, Steven A Curley, Eddie K Abdalla, Carlton C Barnett, Martin Herli. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. UpToDate, 2020.  
([https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-for-hepatocellular-carcinoma?sectionName=Downstaging%20through%20neoadjuvant%20locoregional%20therapy&topicRef=2489&anchor=H24&source=see\\_link#H24](https://www.uptodate.com/contents/liver-transplantation-for-hepatocellular-carcinoma?sectionName=Downstaging%20through%20neoadjuvant%20locoregional%20therapy&topicRef=2489&anchor=H24&source=see_link#H24)).
60. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434–40.
61. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–9.
62. Lei J-Y, Wang W-T, Yan L-N. Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6077–83.
63. Viveiros A, Zoller H, Finkenstedt A. Hepatocellular carcinoma: when is liver transplantation oncologically futile? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:63.
64. Escartin A, Sapisochin G, Bilbao I, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2308–10.
65. Ajit Y, Sudarsan H, Saumya G, et al. Transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a perspective on survival. *Oman Med J* 2014;29:430–6.
66. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2018;391:1163–73.
67. Bruix J, Qin S, Merle P, 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;389:56–66.
68. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, 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 Oncol* 2019;20:282–96.

69. Luca E de, Marino D, Di Maio M. Ramucirumab, A Second-Line Option For Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Review Of The Evidence. *Cancer Manag Res* 2020;12:3721–9.
70. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54–63.
71. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *JCO* 2020;38:193–202.
72. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894–905.
73. Györi GP, Felsenreich DM, Silberhumer GR, Soliman T, Berlakovich GA. Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation. *Eur Surg* 2017;49:236–43.
74. Statistik Austria. Leber, Krebserkrankungen, 2020.  
([https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/leber/index.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/leber/index.html)).
75. Reiberger T. Pathophysiologie der portalen Hypertension als Voraussetzung innovativer Therapien. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2012;10:28–33.  
(<https://www.kup.at/kup/pdf/10195.pdf>).
76. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1–85.
77. Edwards EB, Harper AM. Application of a continuous disease severity score to the OPTN liver waiting list. *Clin Transpl* 2001;19–24.
78. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–70.
79. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG, Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. Bekanntmachung. *Deutsches Ärzteblatt* 2018.
80. ECOG-ACRIN cancer research group. ECOG Performance Status. Philadelphia, 2020.  
(<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>).
81. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
82. Ravaioli M, Odaldi F, Cucchetti A, et al. Long term results of down-staging and liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma beyond the conventional criteria. *Sci Rep* 2019;9:3781.
83. Farkas SA, Schlitt HJ. Resektion und Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom. *Viszeralmedizin* 2013;29:6.

- 84.** Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, Rota R, Bhoori S, Mazzaferro V. Hierarchic Interaction of Factors Associated With Liver Decompensation After Resection for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg* 2016;151:846–53.
- 85.** Ecker BL, Hoteit MA, Forde KA, et al. Patterns of Discordance Between Pretransplant Imaging Stage of Hepatocellular Carcinoma and Posttransplant Pathologic Stage: A Contemporary Appraisal of the Milan Criteria. *Transplantation* 2018;102:648–55.
- 86.** Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol* 2017;3:493–500.