
Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-,
Gefäß- und Kinderchirurgie
der Universität Würzburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C.-T. Germer

Therapeutische Optionen des hepatozellulären Karzinoms
und deren Indikationen:
Stellenwert
der Resektion im Vergleich

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Gurinder Singh

aus Würzburg

Würzburg, Juli 2019

Referent: Priv.-Doz. Dr. Johan Friso Lock

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Ralph Kickuth

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 04.08.2020

Der Promovend ist Arzt

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Epidemiologie und Demografie	1
1.2. Pathophysiologie der Risikofaktoren.....	1
1.2.1. Hepatitis B und C	1
1.2.2. Alkoholabusus	3
1.2.3. Leberzirrhose und ihre Ursachen.....	3
1.3. Diagnostik des HCC	4
1.4. Therapiemodalitäten	8
1.4.1. Nicht-chirurgische Therapien	9
1.4.2. Chirurgie: Lebertransplantation und Resektion.....	10
1.5. Resektabilität.....	11
1.6. LiMAx-Test	12
1.7. Fragestellung	12
2. MATERIAL UND METHODEN	14
2.1. Studiendesign	14
2.1.1. Studientyp und Beobachtungszeitraum	14
2.1.2. Ablauf	14
2.2. Patientenkollektiv	16
2.2.1. Einschlusskriterien	16
2.2.2. Ausschlusskriterien.....	17
2.3. Statistische Auswertung	17
3. ERGEBNISSE	18
3.1. Charakteristika und Tumoreigenschaften des Patientenkollektivs....	18
3.1.1. Patientencharakteristika.....	18
3.1.2. Tumorcharakteristika.....	22
3.2. Resektion im Vergleich zu nicht-operativen Methoden.....	26
3.3. Transplantation und primäre Resektion.....	32
3.4. TACE (primär) und primäre Resektion.....	35

3.5.	Sekundäre Resektion	37
3.6.	Verlauf nach Primärtherapie	37
3.7.	Potentiell resektable Patienten	40
4.	DISKUSSION	42
4.1.	Patientencharakteristika	42
4.2.	Aktuelle Stellenwerte der unterschiedlichen Behandlungsoptionen ..	42
4.2.1.	Nicht-operative Therapien außer TACE.....	42
4.2.2.	Resektion und TACE.....	43
4.2.3.	Transplantation	45
4.3.	BCLC und die Indikation zur Resektion.....	46
4.4.	Evaluierung der Resektabilität.....	46
4.5.	Stärken und Schwächen dieser Studie	48
4.6.	Schlussfolgerungen	50
5.	ZUSAMMENFASSUNG	51
6.	LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	53
6.1.	Literaturverzeichnis	53
6.2.	Abbildungsverzeichnis	57
7.	DANKSAGUNG	
8.	LEBENS LAUF	

1. EINLEITUNG

1.1. Epidemiologie und Demografie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit 80-90% das häufigste primäre Leberzellmalignom. Global ist es die sechsthäufigste Tumorentität und belegt bei den tumorbedingten Todesursachen den dritten Platz mit 1 Million Todesopfern pro Jahr ¹. Männer erkranken drei- bis fünfmal häufiger als Frauen, wobei der Altersgipfel in westlichen Breiten bei 65-70 Jahren liegt ¹.

Allerdings gibt es deutliche regionale Unterschiede in der Inzidenz des HCC. Etwa 80% der weltweiten Fälle kommen in südostasiatischen Ländern und südlich der Sahara vor (Hochendemiegebiet). So erkranken in Deutschland pro Jahr circa 2 Frauen und 6 Männer pro 100.000 Einwohner ¹. Diese Zahlen sind mitunter deutlich höher in den Hochendemiegebieten. So berichtete Kubicka S. über bis zu 120 Erkrankungen pro 100.000 in Asien und Afrika ².

Jedoch steigt die Inzidenz des HCC auch in westlichen Nationen. Gründe hierfür sind die chronische Hepatitis C Infektion (HCV), die erst nach einigen Jahren zum HCC führen kann und die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). Diese ist häufig eine Komplikation des Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms.

Es spielen allerdings viele Faktoren eine ätiologische Rolle, auf die nun genauer eingegangen werden soll.

1.2. Pathophysiologie der Risikofaktoren

In circa 90% der Erkrankungsfälle kann ein Risikofaktor ausgemacht werden ¹. Zum Großteil entwickelt sich der Tumor auf dem Boden einer Leberzirrhose. Diese wiederum ist am häufigsten durch virale Hepatitiden und chronischen Alkoholabusus bedingt. Im Folgenden sollen die Einflüsse der wichtigsten Risikofaktoren kurz dargestellt werden.

1.2.1. Hepatitis B und C

Der Zusammenhang zwischen einer HBV Infektion und der Pathogenese eines HCC ist Inhalt zahlreicher Studien. Beasley und Kollegen z.B. konnten schon Anfang der 80er Jahre zeigen, dass HBs-Ag positive Individuen ein über 200-fach erhöhtes Risiko haben, an einem HCC zu erkranken, als HBs-Ag negative ³. Vergleichbare Werte fanden sich

auch bei McMahon et al ⁴. In den asiatischen Gebieten mit den höchsten Raten an HCC ist HBV der häufigste Risikofaktor. So ist durchschnittlich jeder fünfte Mensch in China Träger des HBV und ein großer Anteil an HCC Patienten ist zudem HBs-Ag positiv ⁵.

Auch eine indische Studie zeigte, dass 53 von 74 HCC Patienten –also knapp 72%- mit HBV, 3 mit HCV und 6 Patienten mit beiden Viren infiziert waren ⁶. In einer deutschen Studie aus Hannover waren die Hälfte aller HCC Fälle mit einer Hepatitis Infektion zusammenhängend ².

Der genaue Pathomechanismus, durch den eine HBV Infektion zu einem HCC führen kann, ist noch ungeklärt. Da es sich aber um einen DNA-Virus handelt, liegt damit eine Interaktion zwischen viraler DNA und Host-DNA sehr nahe. Auf molekularer Ebene spielen verschiedene Transaktivatorproteine eine entscheidende Rolle. Diese können Protoonkogene und second-messenger Systeme aktivieren und p53 inhibieren und somit die Onkogenese vorantreiben. Genauer kann hier leider nicht auf die Molekularbiologie eingegangen werden und es wird auf einschlägigere Fachliteratur verwiesen. Wichtigster Risikofaktor scheint jedoch die Höhe des HBV-DNA Wertes zu sein, wobei HBeAg-Positivität, erhöhte Transaminasen und weitere Faktoren eine Rolle spielen ^{7,8}.

Die Prävalenz des Hepatitis C Virus beträgt in Deutschland in etwa 0,5% im Mittel. HCV Infektionen sind ursächlich für circa ein Viertel aller HCCs ⁹. Da der Hepatitis C Virus ein RNA Virus ist, können hier nicht die gleichen molekular-genetischen Vorgänge stattfinden. Es wird vermutet, dass das HCV Genom in den Leberzellzyklus eingreift und dort zu unkontrolliertem Wachstum und damit zur Entstehung des HCC führt.

Koinfektionen mit beiden Viren scheinen das Risiko der Tumorentstehung zu augmentieren. Dies ist aber noch nicht hinlänglich wissenschaftlich gesichert.

Im Endeffekt können virale Hepatitiden durch chronische Immunantworten und dem daraus entstehenden Zelluntergang zur Fibrosierung und damit auch zur Zirrhose führen. So litten aus einem deutschen Patientenkollektiv 97,8% der HCC Patienten, deren Karzinom mit einer HCV Infektion verbunden war, an einer Zirrhose. Bei den HCC Patienten mit HBV Infektion hatten 80,6% eine Zirrhose ².

1.2.2. Alkoholabusus

Die äthyltoxischen Leberschädigungen sind divers: Asymptomatische Hepatomegalie, Fettleber, alkoholinduzierte Hepatitis, Leberzirrhose bis hin zum HCC. Diese können sequenziell ineinander übergehen, müssen aber nicht. Natürlich entscheiden viele Faktoren über den schädlichen Einfluss des Alkohols: die Menge und Dauer des Alkoholkonsums, genetische Faktoren (Enzymstatus), Begleiterkrankungen, etc. So zeigen laut Bode et al. 90% der chronisch Alkoholsüchtigen eine Steatosis hepatis, die Hälfte eine Ethanolinduzierte Hepatitis und 20-30% eine Zirrhose ¹⁰.

Der genaue Wirkmechanismus ist auch hier nicht genau verstanden. Über mehrere biochemische Zwischenstufen wird Alkohol zu Acetat oxidiert. Der dabei entstehende relative Überschuss an NADH favorisiert den Aufbau von Fettsäuren, was zur Fettleber führt. Des Weiteren hat Alkohol direkte zytotoxische Effekte durch die Freisetzung radikaler Sauerstoffspezies und vermehrter Aktivierung proinflammatorischer Zytokine. Diese und andere Prozesse führen zu vermehrter Kollagenproduktion. Als Resultat entsteht eine Fibrose, welche in einer äthyltoxischen Leberzirrhose enden kann.

1.2.3. Leberzirrhose und ihre Ursachen

Wie ausgeführt, können Viruserkrankungen und Alkoholmissbrauch über eine Zirrhose zum HCC führen. Es gibt aber noch eine Reihe weiterer Ursachen für die Entstehung einer Zirrhose. Wie oben bereits beschrieben, entstehen die meisten, aber nicht alle Leberzellkarzinome aus einer Zirrhose. Es ist daher nicht vollständig geklärt, ob die Zirrhose selbst als Präkanzerose zu sehen ist, oder ihre Risikofaktoren.

Die Leberzirrhose ist das Endstadium des fibrösen, bindegewebigen Umbaus des Leberparenchyms bedingt durch verschiedenste Hepatopathien. Wegen der gestörten Gewebearchitektur kommt es zur Ausbildung sogenannter Regeneratknoten. Anhand deren Größe kann die Zirrhose histologisch in mikronodulär (<3mm) und makronodulär (>3mm) und gemischtknotig unterteilt werden. Eine Klassifikation des Schweregrades gibt die Child-Pugh Klassifikation (A, B, C).

Weitere Ursachen der Zirrhose sind u.a.:

- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
- Primär biliäre Cholangitis (PBC)

-
- Nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)
 - Stoffwechselerkrankungen, wie: Hämochromatose, α 1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, Galaktosämie, Glykogenspeicherkrankheiten
 - Autoimmunhepatitis Typ I und II
 - Medikamente: Analgetika, Antiphlogistika, Psychopharmaka, Antibiotika, Virustatika, Kontrazeptiva, Antiarrhythmika, Antihypertonika,
 - Toxine: Pilzgifte (Knollenblätterpilz, Aflatoxine), Pyrrolizidin-Alkaloide, Chemikalien
 - Chronische Rechtsherzinsuffizienz (Stauungsleber)
 - Kryptogene Zirrhosen (bei idiopathischer Genese)

Komplikationen der Zirrhose (Dekompensation) sind hauptsächlich:

- Aszites
- Spontane bakterielle Peritonitis
- Hepatische Enzephalopathie
- Ösophagusvarizen

In den industrialisierten Nationen werden die NAFLD und die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) immer wichtigere ätiologische Faktoren, v.a., wenn man den, durch die neuen kurativen Pharmazeutika, zu erwartenden Rückgang der HCV induzierten Zirrhosen bedenkt. Eine NASH kann aber auch ohne Zirrhose zum HCC führen. Das NASH induzierte HCC ist die momentan am schnellsten zunehmende Indikation zur Transplantation ¹¹.

Es ist also ersichtlich, dass die Zirrhose und damit die allermeisten hepatozellulären Karzinome sehr heterogen in ihren Ursachen und damit in der klinischen Ausprägung sind. Folglich sind auch die Diagnostik und Therapie, welche nun beleuchtet werden, sehr divers und komplex.

1.3. Diagnostik des HCC

Das HCC wird klinisch meistens erst spät auffällig und es gibt keine spezifischen Symptome. Auffällig wird es durch die Symptome, die durch den krebsbedingten Funktionsausfall und die Destruktion verursacht werden. So kommt es häufig zu

Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus und den Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose (s. Punkt 1.2.3.). B-Symptomatik und paraneoplastische Syndrome (Erythrozytose, Hypoglykämie, Hyperkalzämie, usw.) treten ebenfalls auf. Wird die Diagnose erst in diesem symptomatischen Stadium gestellt, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei erschreckenden 0-10% ¹².

Daher ist es wichtig durch gezielte Diagnostik die Risikofaktoren des HCC sicher diagnostizieren zu können. So kann z.B. mit Hilfe des sog. Fibroscan eine erhöhte Drucksteifigkeit der Leber durch vermehrtes Bindegewebe erkannt werden. Dies kann eine Fibrose oder sogar Zirrhose erkennen lassen.

Durch die Vorsorgeprogramme bei Zirrhose-Patienten, werden HCCs aber immer öfter in einem früheren, klinisch milderem Stadium entdeckt. Laut S3 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie sollen Patienten, die ein erhöhtes HCC Risiko aufweisen, halbjährlich einer sonographischen Untersuchung unterzogen werden. Zusätzlich können Laborparameter (Tumormarker, s. unten) bestimmt werden. Bei Verdacht auf Malignität werden weitere diagnostische Schritte eingeleitet. Diese bestehen aus weiterer Bildgebung, Laboruntersuchungen und bioptischen Verfahren für die Histologie (s. Abbildung 1). In folgender Abbildung 1 ist der Diagnosealgorithmus vereinfacht dargestellt.

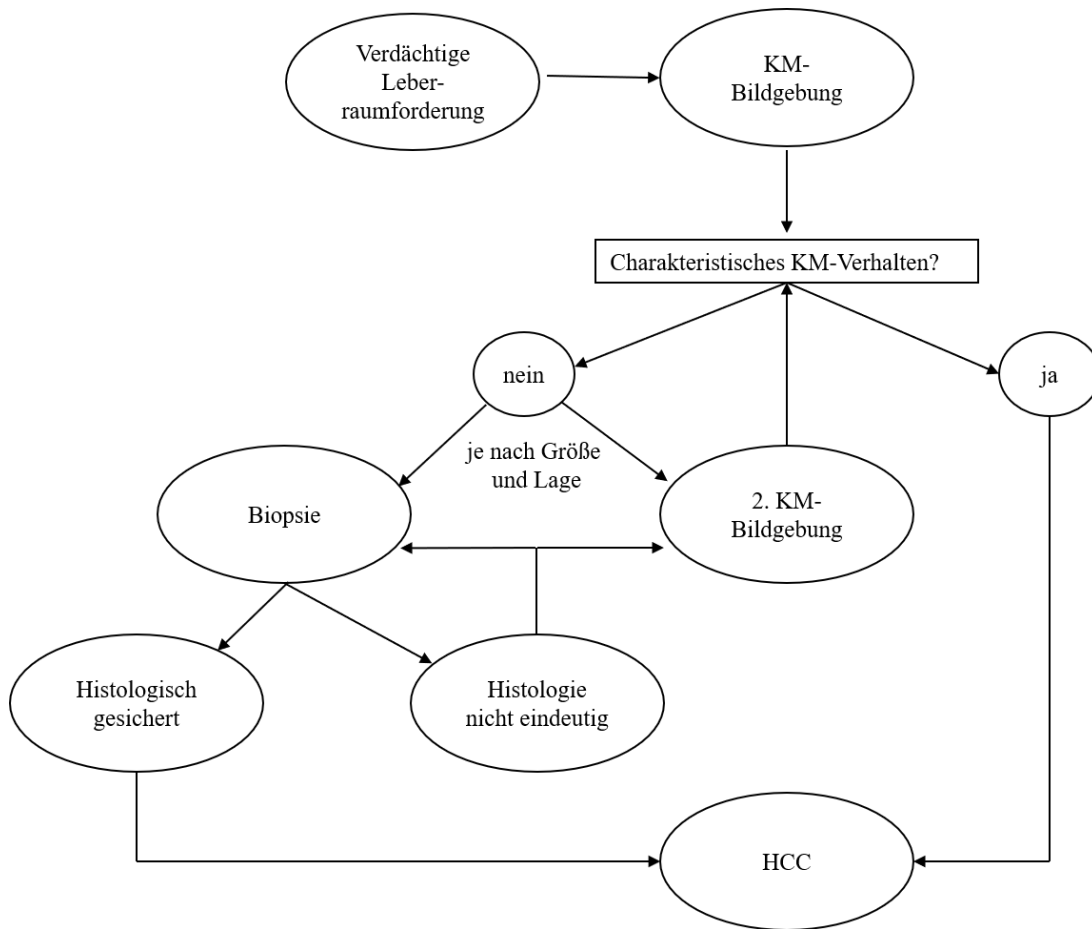


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei Malignitätsverdacht. KM = Kontrastmittel, Schema analog der S3 Leitlinie, Mai 2013, S. 58

Es muss betont werden, dass das HCC durch seine verschiedenen histologischen Typen und die variable Ausprägung von Nekrosen und Verfettung radio-morphologisch sehr uneinheitlich ist. So stellt sich das HCC im Ultraschall sehr inhomogen dar, wobei die solide Tumormasse eher echoärmer ist. Zudem kann eine echoarme Pseudokapsel vorhanden sein. In der Nativ-CT kommt das Karzinom häufig hypodens zur Darstellung, es kann aber auch iso- und sogar hyperdens sein ¹³. In der Mehrphasen-CT zeigt das HCC zumeist ein starkes arterielles KM-Enhancement und schnelles KM wash-out in der venösen Phase. Dieses KM-Verhalten ist laut S3 Leitlinie (Level of Evidence 2b) auch beweisend für die Diagnose. In der MRT ist der Herdbefund iso- bis hypointens in T1-Wichtung und wird in der T2-Wichtung eher hyperintens ¹³. Dies hängt allerdings auch vom Fettanteil ab. Daher verbessern fettsaturierte T2-Sequenzen den Kontrast erheblich. Das Kontrastmittelverhalten ist analog zu der CT. Die KM-MRT kommt vor allem zur intrahepatischen Ausbreitungsdiagnostik zum Einsatz.

Bei Erwachsenen wird nach dem Ultraschall zunächst der Triphasen-CT der Vorzug gegeben. Bei Kindern wird aufgrund der Strahlenexposition eher eine MRT durchgeführt. Allerdings ist auch immer die Abgrenzung zu anderen Tumorentitäten wie dem cholangiocellulären Karzinom (CCC) von Bedeutung.

Die Diagnostik wird durch verschiedene Laborwerte unterstützt. Tumormarker sind das AFP und CA 19-9. Der Normbereich des AFP liegt bei <6.2 ng/ml. Es ist ebenfalls bei vielen Lebererkrankungen, Cholestase, Mononukleose und während der Schwangerschaft erhöht. CA 19-9 ist ebenfalls bei vielen Pathologien des hepatobiliären Systems erhöht. Dieses Glykolipid kann allerdings bei den Blutgruppen Lewis a- und b-negativ nicht nachgewiesen werden. Der Referenzbereich wird mit 37 IU/ml angegeben. Aus der folgenden relativ geringen Spezifität sind diese Tumormarker nur bedingt in der Primärdiagnostik einsetzbar (v.a. CA 19-9). Sie haben jedoch Bedeutung in der Verlaufsdiagnostik und der Therapieüberwachung.

Weitere Laborparameter sind die Transaminasen GOT und GPT. Diese zeigen fortschreitende Leberzellschädigung an. Liegt der sog. De-Ritis Quotient GOT/GPT unter 1, dann liegt eher eine akute, leichte Schädigung vor. Ist der Quotient allerdings >1 kann von einer stärkeren, chronischen Schädigung ausgegangen werden. Des Weiteren wurden auch in dieser Arbeit Bilirubin und Albumin als Labormarker der Leberfunktion und der Quick Wert bzw. INR und die Thrombozytenzahl zur Abschätzung des Blutungsrisikos mit einbezogen. Eine abnehmende Leberfunktion kann nämlich schon Hinweise auf Neubildungen bzw. Risikofaktoren (z.B. Zirrhose, Stoffwechselerkrankungen) geben. Allerdings müssen auch die Laborwerte immer im klinischen Kontext betrachtet werden.

Endgültigen Aufschluss über die genaue Natur einer Raumforderung kann oftmals nur die feingewebliche Untersuchung geben. Allerdings stellt sich hier das Problem der Repräsentativität. Vor allem bei Probebiopsien, bei denen häufig nur ein kleiner Teil eines suspekten Knotens punktiert wird, ist es fraglich, ob die mikroskopische Situation (Verhältnis von Leberparenchym zu Bindegewebe, Anzahl der Tumorzellen, Differenzierungsgrad, usw.) den gesamten Tumor charakterisiert. Dennoch ist die Histologie bei kleineren Raumforderungen der Bildgebung überlegen. Bei Größen zwischen 1-2 cm erreicht sie eine Sensitivität und Spezifität von über 90% ^{14,15}. Bei Größen <1 cm sind Sensitivität und Spezifität der Histologie zwar ausreichend, jedoch

sollte auf Grund der Komplikationen der Feinnadelbiopsie und des Wachstumsverhaltens des Tumors bei diesen Größen eine weitere Bildgebung nach 3 Monaten abgewartet werden.

1.4. Therapiemodalitäten

Nach gesicherter Diagnosestellung ist die Entscheidung zur adäquaten Therapie oftmals sehr schwierig und hängt von vielen Faktoren ab. Daher gibt es viele Systeme der Klassifikation und Einstufung, um die Therapieentscheidung zu erleichtern. Neben dem TNM- System, spielen auch die UICC Klassifikation, die Milan Kriterien und das BCLC Stadium eine Rolle. Der Entscheidungsalgorithmus an Hand der BCLC Stadien wird in Abbildung 2 vereinfacht illustriert.

Entscheidungsalgorithmus nach BCLC Stadien

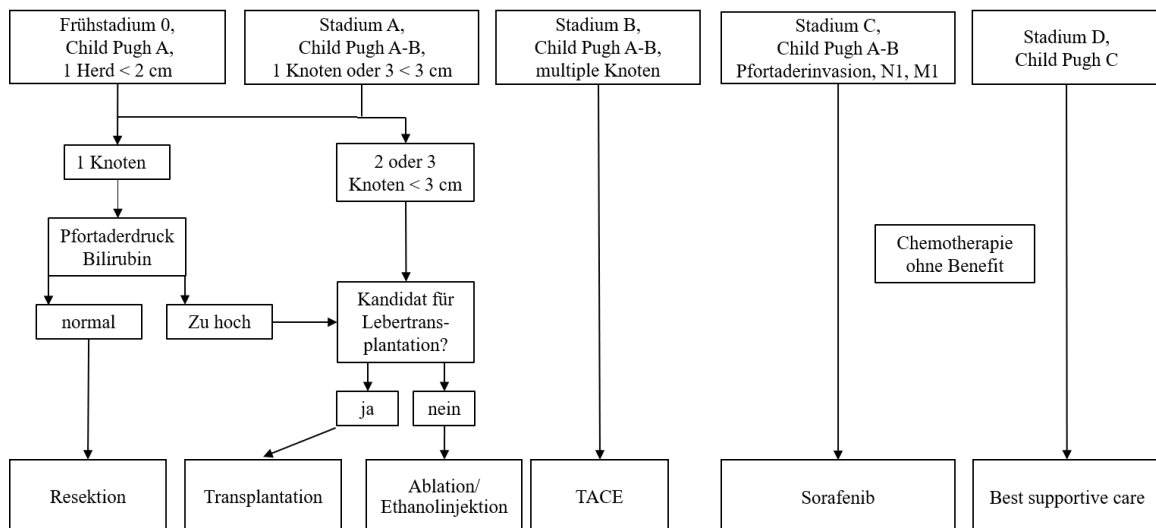


Abbildung 2: Therapieoptionen an Hand der BCLC Klassifikation. Schema analog zu: <http://www.leberzentrum-wuerzburg.de/wp-content/uploads/2012/02/hcc2.png>

Wie in Abb. 2 ersichtlich, wird eine Resektion im Frühstadium 0 und A empfohlen. Die Chemoembolisation (TACE) hingegen im Stadium B. In der klinischen Praxis hat sich das BCLC System oftmals als Leitmodell zur Therapiefindung durchgesetzt, weil es neben den Tumorcharakteristika auch die Leberfunktion mit einbezieht. Aus diesem Grunde haben es auch die EASL und die AASLD als Richtlinie zum Therapieentscheid gebilligt. Allerdings ergeben sich häufig Überlappungen, die eine eindeutige Stadien-Zuordnung erschweren. Dies führte dazu, dass bereits Kontroversen zu diesem in Abb. 2 illustrierten Schema aufgekommen sind¹⁶. Deshalb wurde in dieser Studie auch das BCLC Stadium ermittelt.

1.4.1. Nicht-chirurgische Therapien

Neben den chirurgischen Therapieoptionen der Resektion und Transplantation (s. 1.4.2.) gibt es auch verschiedene lokoregionäre Methoden, z.B.: Ethanol Injektionen, Radiofrequenzablation und die transarterielle Chemoembolisation (TACE). In dieser Studie wurde aber nur die TACE mit einbezogen, da der Rahmen dieser Arbeit nicht mehr zuließ. Sie ist eine Option, wenn folgende primäre Kontraindikationen nicht vorhanden sind: Ein diffuses HCC, Befall von mehr als 75% des Parenchyms, Metastasen, Child-Pugh C Zirrhose, ein akuter Infekt, schwere kardiopulmonale Komorbiditäten^{17,18}. Der Stellenwert der TACE in der Behandlung des Leberzellkrebses ist umstritten. Laut BCLC Algorithmus ist sie eine kurative Option in Intermediärstadien (s. Abb. 2). So sieht das auch Lencioni, der die TACE als „Behandlungsstandard für Patienten mit asymptomatischen, nichtinvasiven multinodulären Tumoren im intermediären Stadium“ beschreibt¹⁹. Die Rolle der Chemoembolisation bei inoperablen Tumoren wurde auch schon kontrovers beleuchtet; mit z.T. gemischten, eher enttäuschenden Ergebnissen bezogen auf Mortalitäten und Morbidität²⁰, gefundenen Überlebensvorteilen (allerdings nur im Vergleich zu symptomatisch Behandelten)²¹ oder mit geringer Fallzahl²². Ein großes Anwendungsgebiet findet sich als Übergangstherapie vor Transplantation als „selektive/superselektive TACE“²³ oder um den Patienten innerhalb der Milan Kriterien zu halten²⁴. Aus diesen Gründen wurde es für sinnvoll erachtet, die Rolle der TACE in dieser Studie zu untersuchen.

Eine medikamentöse Therapie mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib ist Patienten, die nicht mehr operabel sind, vorbehalten. Best supportive care (BSC) ist eine palliative Behandlungsstrategie für inkurable Patienten.

1.4.2. Chirurgie: Lebertransplantation und Resektion

Da die Studienlage zu den interventionellen Verfahren noch nicht suffizient ist, ist die alleinige routinemäßige Durchführung dieser zur kurativen Behandlung noch nicht gänzlich in der täglichen Routine durchgesetzt. Daher ist die Chirurgie nach wie vor elementarer Pfeiler der Therapie. Die Überlegenheit im Überleben der chirurgischen Verfahren verglichen zum natürlichen Krankheitsverlauf wurde schon sehr übersichtlich 2005 von Llovet et al. dargestellt. Dort fassten sie die Ergebnisse vieler Studien tabellarisch zusammen²⁵. Folglich ist es sehr bedeutend, die Indikationen zur Resektion bzw. Transplantation sicher und gezielt stellen zu können. Die Infiltration der Pfortader, extrahepatische Metastasen und allgemeine Schwäche durch Komorbiditäten und den Allgemeinzustand sind Kriterien der Inoperabilität. Fällt aber die Entscheidung zur chirurgischen Therapie, muss zwischen Resektion und Transplantation differenziert werden. Dies ist oftmals nicht so einfach. Vor allem in frühen Stadien können beide gute Strategien sein. Allerdings kann die Lebertransplantation noch in fortgeschrittenen Zirrhosestadien mit geringer Leberfunktionskapazität und bei multiplen kleinen multilobulären Noduli erwogen werden^{12,25}, in denen eine Resektion nicht mehr sinnvoll ist. Manche Studien konnten Hinweise auf einen Überlebensvorteil von Zirrhotikern, die transplantiert wurden, im Vergleich zur Resektion finden²⁶. Manche Studien zeigten keinen Überlebensvorteil, allerdings Vorteile in der Rezidivfreiheit²⁷. Es gibt also keine eindeutigen Beweise, inwiefern die Transplantation der Resektion überlegen ist. Vielmehr hängt es von einer genauen Patientenselektierung ab. Die Möglichkeit zur Listung für eine Transplantation wird an Hand der Milan Kriterien (1 Herd <5cm oder max. 3 Herde <3cm) festgelegt. Allerdings konnten Cillo und Kollegen zeigen, dass auch Patienten, die die Milan-Kriterien nicht mehr erfüllen, erfolgreich und effektiv transplantiert werden können - mit guten postoperativen Ergebnissen²⁸. Die weitere Studienlage zu den Ein- und Ausschlusskriterien zur Listung für eine Lebertransplantation ist kontrovers: Manche empfehlen eine vorsichtige Erweiterung basierend auf der Tumorgroße²⁹ oder dem Differenzierungsgrad³⁰. Diesbezüglich gibt es also auch keine hundertprozentige Methode eine Transplantation als nicht erfolgsversprechend auszuschließen.

Die Resektion ist zweifelsfrei die Methode der Wahl bei Patienten mit großen singulären Tumoren, die gute Leberfunktion aufweisen (gar keine oder Child Pugh A Zirrhose)^{25 31}. Ruzzenente et al. fanden demgegenüber Hinweise darauf, dass die Resektion sogar bei

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erfolgreich mit guten postoperativen Ergebnissen durchgeführt werden kann³². Die Leberzirrhose hat einen Vorhersagewert für das Überleben nach Resektion: Patienten ohne Zirrhose zeigen bessere Überlebensraten nach Resektion als Zirrhötiker^{33,34}. Jedoch können auch Patienten in Zirrhose (Child A und B!) erfolgreich reseziert werden³⁵; es besteht also kein klarer cut-off Wert, durch den zwischen resektablen und nicht- resektablen Patienten in Zirrhose differenziert werden kann. Auch, wie bereits weiter oben erwähnt, gerät der Entscheidungsalgorithmus an Hand der BCLC Klassifikation immer mehr in Kritik. Daher wird auch die Entscheidung zwischen einer Transplantation und einer Resektion immer schwerer. Führt man sich nun aber vor Augen, dass leider ein großer Teil der HCC Patienten an einer Zirrhose leidet, kommt der Evaluierung der Resektabilität, auch bei solchen Patienten, eine entscheidende Bedeutung zu. Da vor allem, wie oben aufgeführt, die Milan Kriterien scheinbar nicht absolut sind, steigt die Notwendigkeit eindeutiger Kriterien zur Resektabilität einzuführen. Damit kann die Entscheidung zwischen einer Transplantation und Resektion durch Ausschlussverfahren erleichtert werden.

1.5. Resektabilität

Die Leitlinien empfehlen, potenziell resektable Patienten auch zu resezieren. Dies gilt vor allem für Patienten ohne Zirrhose. Aber auch Patienten mit einer Child-Pugh A oder sogar B Zirrhose und ausreichender Leberfunktion können leitliniengerecht einer Resektion unterzogen werden. Eine adäquate Einschätzung über die Leberfunktion und die Rolle anderer Faktoren (z.B. portale Hypertension) zu treffen, ist jedoch sehr schwierig. Eine entscheidende Rolle spielt die präoperative Evaluierung der Leberfunktionsreserve und der damit einhergehenden Komplikationsraten (postoperatives Leberversagen). Zu diesem Zwecke wurden viel Parameter und Methoden herangezogen. Studien haben gezeigt, dass die konventionellen Parameter, die in die Child-Pugh Klassifikation einfließen und auch das relativ neue MELD System („Model of end-stage liver disease“) postoperative Morbidität und Mortalität nicht ausreichend vorhersagen können^{36,37}. Eine zusätzliche Hilfe zur Beurteilung der Resektabilität kann die Messung der enzymatischen Leberfunktion mit dem LiMAX-Test bieten.

1.6. LiMAx-Test

Der LiMAx-Test ist ein nicht invasives Verfahren, das auf der leberspezifischen Metabolisierung des intravenös applizierten ^{13}C -Methacetins beruht. Zu $^{13}\text{CO}_2$ abgebaut, kann über den in der ausgeatmeten Luft vorhandenen Quotienten aus $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ auf die Leberfunktion zurückgerechnet werden. In einer prospektiven Studie mit 64 Patienten, die auf eine Hepatektomie warteten, konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe des LiMAx-Tests prä-operativ die postoperative Leberfunktion adäquat eingeschätzt werden kann ³⁸. Auch konnte nur mit diesem Verfahren statistisch signifikant die Rate an postoperativem Leberversagen und die Mortalität vorhergesagt werden ³⁸. In einer weiteren Studie wurde untermauert, dass durch den LiMAx-Test die Leberfunktionskapazität determiniert werden kann ³⁹. Lock et al. berichteten über den Stellenwert des LiMAx-Tests in der Evaluierung der Organfunktion nach Transplantation ⁴⁰. Daher soll auch in dieser Studie analysiert werden, in wie weit dieses Testverfahren an der Uniklinik Würzburg Einzug gehalten hat.

Es wurde ausreichend beschrieben, wie komplex und divers die Ätiologie und damit die hepatozellulären Karzinome sein können. Daher kann auch in der Diagnostik keinem einheitlichen Schema gefolgt werden. Folglich muss die bestmögliche Behandlung für jeden Patienten individuell angepasst werden und hängt von verschiedenen Faktoren ab.

Es lässt sich also folgende Fragestellung formulieren:

1.7. Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit war es rückwirkend zu untersuchen, unter welchen Umständen eine Resektion als bestmögliche Therapie des hepatozellulären Karzinoms gewählt wurde und wie sich der weitere Krankheitsverlauf gestaltete. Es sollte gezeigt werden, welche Patienten am meisten von ihrer Therapie profitierten. Kriterien der Abgrenzung zur Transplantation und vor allem zu nicht chirurgischen Verfahren sollten ebenso aufgedeckt werden. Dazu bedurfte es fundamental einer Systematisierung und Analyse der vorhandenen Patientendaten. In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden alle HCC Fälle, die seit 2012 im Leberboard an der Universitätsklinik Würzburg besprochen wurden, untersucht. Dazu wurden (zum Zeitpunkt der Erstdiagnose) zahlreiche demografische, diagnostische, therapeutische und prognostische Faktoren erhoben und in Zusammenhang

mit den Charakteristika des hepatozellulären Karzinoms gestellt. Mit Hilfe bekannter Literatur wurden folgende Fragestellungen formuliert:

1. Gibt es signifikante Unterschiede in den Charakteristika und Tumoreigenschaften der resezierten gegenüber den nicht resezierten Patienten?
2. Wie ist die Verteilung von Resektionen gegenüber nicht chirurgischen Verfahren in den einzelnen BCLC Stadien?
3. Wie wirkten sich Tumorausdehnung, hepatische Dekompensation und Komorbiditäten auf die Therapie aus?

So weit möglich wurde der weitere Krankheitsverlauf wie folgt beurteilt:

4. Wie häufig mussten Patienten nach Primärtherapie erneut behandelt werden?
Welche Therapien wurden dann gewählt?
5. Hätten manche nicht resezierte Patienten potenziell einer Resektion unterzogen werden können?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Studiendesign

2.1.1. Studientyp und Beobachtungszeitraum

Diese Studie ist eine retrospektive, deskriptive Fall-Serie von HCC-Patienten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.2012 bis 19.09.2016. Hierbei wurden aber nicht alle Patienten über die gesamte Dauer untersucht.

2.1.2. Ablauf

Es wurden 329 Patienten, die seit 2012 im interdisziplinären Leberboard der Universitätsklinik Würzburg besprochen worden waren, untersucht. Dazu wurden diese an Hand einer pseudonymisierten Patienten-ID im Programm SAP GUI (Produktion) identifiziert. Mit Hilfe der elektronischen Krankenakte, der Arztbriefe, Laborwerte, „PACS Befunde“ (radiologische Diagnostik), der pathologischen Befunde und der Informationen zu internen Terminen des Patienten, wurden Daten zu folgenden Parametern in einer Tabelle (Microsoft Excel 2010) gesammelt:

- Die folgenden Daten wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben:

Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Datum der Erstdiagnose, Histologie, CT, MRT, Sonografie, Fibroscan, LiMAX, Anzahl der Herde, Größe des ersten, des zweiten und des dritten Herdes, Milan-Klassifikation, Pfortaderinfiltration, T-Status, N-Status, M-Status, UICC Klassifikation, BCLC Klassifikation, Fibrose, Zirrhose, Aszites, Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie, GOT, GPT, Bilirubin, Albumin, Quick, INR, Thrombozyten, CA19-9, AFP, Alkoholabusus, Hepatitis B und C, sonstige Leberschädigungen, CACI-Wert, weitere Malignome, Herz-Kreislaufkrankungen, Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, primäre Therapiestrategie, potentielle Resektabilität.

Die Erstdiagnose selbst musste allerdings nicht zwingend an der Universitätsklinik Würzburg gestellt worden sein. Zudem war es auch gestattet, dass die Erstdiagnose vor dem Beobachtungszeitraum datiert war, solange die Daten alle oben genannten Parameter enthielten und der weitere medizinische Verlauf bis zur Vorstellung an der Universitätsklinik Würzburg lückenlos nachvollziehbar war.

-
- Folgende Parameter wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum ermittelt:

Resektion, Datum der Resektion, Leistung zur Transplantation, Transplantation, Datum der Transplantation, TACE, Datum TACE, Sorafenib, Sorafenib-Beginn, BSC, chronologischer Verlauf nach Resektion, Therapiekombinationen, andere Therapien, Datum des letzten follow-up, Länge des follow-up, Überleben innerhalb der ersten 24 Monate, Tod.

Zur Berechnung des Komorbiditätenindex wurde der sog. „Charlson Age Comorbidity Index“ (CACI) verwendet. Punkte wurden nach folgendem Schema vergeben, wenn folgendes zutrifft⁴¹:

- Für jede Lebensdekade ab 50 Jahren 1 Punkt (50-59 Jahre: 1 Punkt, 60-69 Jahre: 2 Punkte usw.).
- Sechs Punkte: AIDS und metastasierte solide Tumore.
- Drei Punkte: Moderate oder schwere Lebererkrankung.
- Zwei Punkte: Jeder nicht-metastasierte solide Tumor, malignes Lymphom, Leukämie, Diabetes mit Endorganschäden, moderate oder schwere Nierenerkrankung, Hemiplegie.
- Ein Punkt: Diabetes ohne Endorganschäden, milde Lebererkrankung, Ulkusleiden, Erkrankungen des Binde- und Stützgewebes, chronische Lungenerkrankung, Demenz, zerebrovaskuläre Leiden, Erkrankungen der peripheren Gefäße, Herzinsuffizienz und abgelaufener Myokardinfarkt.

Die verschiedenen Klassifikationsweisen des Tumors (TNM, UICC, BCLC) wurden aus den vorliegenden Daten übernommen, wenn eindeutig dokumentiert. War dies nicht der Fall, wurden diese, soweit möglich, selbst ermittelt. Dazu wurde sich an die aktuellen TNM-Klassifikationskriterien gehalten. Tabelle 1 zeigt die Vorgehensweise zur Einteilung in die UICC Stadien, die von Erckenbrecht et al. „Viszeralmedizin“ übernommen wurde⁴².

Tabelle 1: UICC Stadien entsprechend des TNM- Status

UICC Stadium	TNM- Klassifikation
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
IIIA	T3a N0 M0
IIIB	T3b N0 M0
IIIC	T4 N0 M0
IVA	Jedes T N1 M0
IVB	Jedes T Jedes N M1

Ähnlich wurde für die BCLC Einteilung vorgegangen. Wurde kein Vermerk dazu gefunden, wandte man folgendes System an, welches in Tabelle 2 dargestellt wird. Es ist zu erkennen, dass keine Unterscheidung in die Subgruppen BCLC A1-A4 vorgenommen wurde.

Tabelle 2: BCLC Einteilung

BCLC Stadium	Tumoreigenschaften	Weiteres
A	1 Herd bis 3 Herde < 3cm	
B	Groß und/oder multilokulär	Child-Pugh A-B
C	Invasion von Gefäßen, Metastasen	Child-Pugh A-B
D	Jegliche	Child-Pugh C

2.2. Patientenkollektiv

2.2.1. Einschlusskriterien

Das Vorhandensein eines hepatozellulären Karzinoms und ein Mindestalter von 18 Jahren waren die einzigen Einschlusskriterien. Zur Diagnosesicherung des HCC mussten eindeutige Vermerke von externen Befunden (eingescannte Briefe in der Krankenakte oder Hinweise auf die validierte externe Diagnose in internen Berichten) oder hauseigene Arztbriefe mit der gesicherten Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms vorliegen.

Diese galt als gesichert, wenn sie im Arztbrief gelistet wurde und/oder im pathologischen Bericht diagnostiziert wurde.

2.2.2. Ausschlusskriterien

Das Vorliegen einer anderen Leberpathologie (z.B. Zirrhose ohne HCC, Metastasen, CCC) und ungeklärte Tumorentität waren die häufigsten Ausschlussgründe. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen folgende Parameter nicht erhoben werden konnten: Datum der Erstdiagnose und die primäre Therapiestrategie. Ein Patient wurde ausgeschlossen, da die zugehörigen Informationen zu den Tumoreigenschaften und den Laborwerten erst 1-2 Jahre nach Erstdiagnose datiert waren. Lagen keine Daten zur Patienten- und Krankheitsgeschichte vor (z.B., weil die Vorstellung zum Einholen einer aktuellen Zweitmeinung erfolgte), dann wurde diese Person ebenfalls nicht aufgenommen.

2.3. Statistische Auswertung

Hierzu wurde das Programm IBM SPSS Statistics 23 benutzt. Deskriptive Statistik und Häufigkeitsanalysen wurden durchgeführt. Für den Vergleich metrischer Variablen (z.B. Alter, Gewicht) zwischen den Gruppen wurde der t-Test bei unabhängigen Stichproben verwendet. Bei kategorischen Variablen wurde der Chi-Quadrat Test benutzt. Bei signifikanten Ergebnissen wurde zudem durch Bestimmung der standardisierten Residuen der Einfluss der verschiedenen Variablen untersucht. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Mann-Whitney U-Test herangezogen, bei kleinen Fallzahlen der Exakt-Test nach Fisher.

3. ERGEBNISSE

3.1. Charakteristika und Tumoreigenschaften des Patientenkollektivs

3.1.1. Patientencharakteristika

Dieser erste Unterpunkt stellt das gesamte Kollektiv während des Beobachtungszeitraumes vor. Im weiteren Verlauf werden einzelne Subgruppen genauer analysiert und verglichen. 220 Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden. Im Durchschnitt befanden sich die Patienten im frühen Rentenalter (s. „Alter“ in Tabelle 3). Interessanterweise stellten die Männer einen enormen Anteil von über 80%. Über 40% missbrauchten Alkohol. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle lag dem HCC eine Fibrose und/oder Zirrhose zu Grunde; Ein Befall der Vena portae oder Zeichen der hepatischen Dekompensation waren nicht so häufig. Trotzdem wiesen 44 Patienten (20,3%), also ein Fünftel, keine Fibrose und Zirrhose auf. Sieben von diesen 44 (15,9%) tranken jedoch regelmäßig Alkohol, 4 (9%) hatten eine isolierte chronische Hepatitis B. In einem Fall dieser 44 lagen eine chronische Hepatitis B und Leberbenigne vor. Einmal konnte eine chronische Hepatitis C als mögliche Ursache erkannt werden. Bei 11 von diesen 44 Patienten (25%) wurde eine weitere Leberschädigung diagnostiziert (s. Tabelle 4). Allerdings konnten bei 8,7% aller Patienten keine bekannten Risikofaktoren für ein HCC identifiziert werden.

In der Diagnostik wurde sich bei fast jedem Patienten (93,6%) mit einer Sonographie Aufschluss verschafft, dann folgten in absteigender Häufigkeit die CT und MRT. Eine feingewebliche Untersuchung wurde bei mehr als 50% durchgeführt. Der Fibroscan und der LiMAX- Test wurden seltener eingesetzt.

Das mit Abstand häufigste Therapieverfahren war die transarterielle Chemoembolisation, die bei etwa 2 von 3 Patienten gewählt wurde. Statistisch wurde einer von 3 Patienten reseziert. Leider musste circa jeder fünfte Patient im Verlauf palliativ versorgt werden. Es ist zu beachten, dass die Therapieformen nicht exklusiv sind. Patienten wurden im Verlauf auch mit mehreren Therapieformen behandelt.

Tabelle 3 stellt nun die Eigenschaften, Ursachen, Diagnostika und Therapien von allen Patienten dar:

Tabelle 3: Charakteristika aller Studienpatienten

Patienteneigenschaften	Ergebnisse
Anzahl eingeschlossener Patienten	220
Alter in Jahren ⁵	65 (26-84)
Geschlecht, männlich, n (%)	183 (83,2%)
Gewicht in kg ⁵	83 (37-135)
CACI ⁵	9 (2-18)
Ätiologie und Komplikationen	
Alkoholabusus, n (%)	96 (43,6%)
Fibrose, n (%)	173 (78,6%)
Zirrhose, n (%)	140 (63,6%)
Aszites, n (%)	57 (25,9%)
Ösophagusvarizen, n (%)	68 (30,9%)
Hepatische Enzephalopathie, n (%)	9 (4,1%)
Pfortaderinfiltration, n (%)	19 (8,6%)
Diagnostik	
Histologie, n (%)	131 (59,5%)
CT, n (%)	158 (71,8%)
MRT, n (%)	147 (66,8%)
Sonographie, n (%)	206 (93,6%)
Fibroscan, n (%)	44 (20%)
LiMAx, n (%)	35 (17,5%)
Therapie	
Resektion, n (%)	69 (31,4%)
TACE, n (%)	134 (60,9%)
Transplantation, n (%)	16 (7,3%)
Sorafenib, n (%)	79 (35,9%)
BSC, n (%)	49 (22,3%)
⁵ angegeben als Median (Min-Max). Anmerkung: Bei Gewicht fehlt ein Patient!	

Die Hepatitiden waren wie folgt verteilt:

15 von den 220 Patienten (6,8%) hatten nur eine chronische Hepatitis B, die in 60% der Fälle mit einer Fibrose und in 53,3% mit einer Zirrhose einherging. 1 Patient (0,5%) hatte eine akute HBV Infektion in Zirrhose. Ebenso hatte nur 1 Patient (0,5%) eine akute Hepatitis C mit Zirrhose. Jedoch hatten 40 Untersuchte (18,2%) eine alleinige chronische Hepatitis C. Von diesen 40 hatten 38 (95%) eine Fibrose und 33 (82,5%) eine Zirrhose. Sieben Patienten (3,2%) hatten sowohl eine chronische B als auch C Infektion. Von diesen sieben koinfizierten Patienten hatten alle eine Fibrose und sechs eine Zirrhose.

Verteilung der Komorbiditäten:

Die folgende Tabelle 4 zeigt in absteigender Reihenfolge die Häufigkeiten anderer Leberpathologien. Die Hepatitiden sowie HCC-Metastasen in der Leber, Fibrose und Zirrhose wurden ausgenommen, da sie gesondert behandelt wurden.

Tabelle 4: Sonstige Leberveränderungen zum Zeitraum der Erstdiagnose in absteigender Häufigkeit (soweit dokumentiert)

Leberveränderung (sonstige)	Häufigkeit (Prozent)
Keine	151 (68,6%)
Steatosis hepatis	36 (16,4%)
Benignome	13 (5,9%)
Hämochromatose	12 (5,5%)
Autoimmunhepatitis	3 (1,4%)
Lebermetastasen	2 (0,9%)
Mehrere Pathologien	2 (0,9%)
PBC	1 (0,5%)

Es ist ersichtlich, dass ein Drittel aller Patienten (31,4%) weitere Leberpathologien aufwies. Am häufigsten war eine Leberverfettung nachzuweisen. Benignome, wie Adenome, Hämangiome, fibronoduläre Hyperplasien und Zysten waren mit knapp 6% am

zweithäufigsten. 17,4% der Patienten mit einer weiteren Leberschädigung hatten eine Hämochromatose.

Außerdem wurden Daten zu weiteren Malignomen der Patienten gesammelt. Die folgende Tabelle 5 stellt die Verteilung und Häufigkeiten anderer bösartiger Neoplasien dar.

Tabelle 5: In der Vorgeschichte der Patienten bekannte Malignome außer HCC

Malignom	Häufigkeit (Prozent)
Keine	183 (83,2%)
Andere	16 (7,3%)
Multiple	7 (3,2%)
Lunge	5 (2,3%)
Rektum	3 (1,4%)
Niere	3 (1,4%)
Magen	1 (0,5%)
Kolon	1 (0,5%)
Nebennieren	1 (0,5%)

Der Großteil der Patienten hatte erfreulicherweise keine weiteren bösartigen Geschwüre. Da die Liste der einzelnen Organsysteme vorher festgelegt worden war, finden sich leider die meisten Fälle unter der Rubrik „Andere“. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass -wenn Patienten (neben dem HCC) noch andere Malignome zu beklagen hatten- diese häufig multipel auftraten!

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde auch noch hingehend der Funktionen des Herz-Kreislaufsystems, der Lunge, Nieren und des Stoffwechsels bewertet. Die Daten sind Tabelle 6 zu entnehmen. Am häufigsten war das Herz-, Kreislaufsystem betroffen. Die meisten Patienten litten an einer leichten Herz-, Kreislaufsymptomatik oder an einem Diabetes mellitus (s. Tabelle 6). Zudem hatten 77,14% der Lungenkranken auch eine Herz-, Kreislaufferkrankung

Tabelle 6: Komorbiditäten einzelner Organsysteme bei ED sortiert nach Schweregrad

	Herz-Kreislauf	Lunge	Niere	Stoffwechsel
Keine	56 (25,5%)	185 (84,1%)	151 (68,6%)	117 (53,2%)
Leichte	95 (43, 2%)	13 (5, 9%)	60 (27,3%)	91 (41,4%)
Schwere	69 (31,4%)	22 (10%)	9 (4,1%)	12 (5,5%)

Erläuterungen zu der gewählten Einteilung der Komorbiditäten:

1. Herz-Kreislaufsystem: leichte: Art. Hypertonus, pAVK, CVI, Sklerose, chr. Anämie. Schwere Komorbiditäten: Z.n. MI, Thrombose/Embolie, Herzinsuffizienz, pAVK und CVI mit direkten Komplikationen, mehrere Pathologien.
2. Lunge: leichte: Pulmonaler Hypertonus, chr. Asthma, chr. Bronchitis. Schwere: COPD, Z.n. Lungenembolie
3. Niere: leichte: Chr. Niereninsuffizienz kontrolliert. Schwere: Z.n. Nierenversagen
- 4: Stoffwechsel: Leichte: DM, Thyreoiditiden. Schwere: DM mit Endorganschäden

Zur abschließenden Evaluierung des Allgemeinzustandes, wurde für jeden Patienten der Charlson Age Comorbidity Index berechnet. Die CACI-Werte erstreckten sich zwischen 2 und 18. Die meisten Patienten, 37 (16,8%), hatten einen Wert von 9.

3.1.2. Tumorcharakteristika

Anzahl und Größen der Herde:

Mit knapp 47% fand sich ein Herd am häufigsten. Drei oder mehr Herde wurden in 36,4% und 2 Herde in 15,5% der Fälle identifiziert. Allerdings konnte bei 3 Patienten keine Herdzahl ermittelt werden, weil es in einem Fall die Daten nicht zuließen und zweimal ein sehr diffuses HCC vorlag (welches keine klar abgrenzbaren Herde erkennen ließ).

In 214 Fällen konnte die Größe des ersten Herdes bestimmt werden: Sie reichte von 1,2 mm bis 220 mm (Median 45,5 mm). Für den zweiten Herd verhielt es sich wie folgt: Von 2 mm bis 120 mm mit einem Median von 20 mm (von 97 Auswertungen). Die Größe des

dritten Herdes konnte 58-mal ermittelt werden: Median von 15 mm mit einer Spannweite von 2 mm bis 80 mm.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verteilten sich die UICC und BCLC Stadien wie an den folgenden zwei Abbildungen zu erkennen:

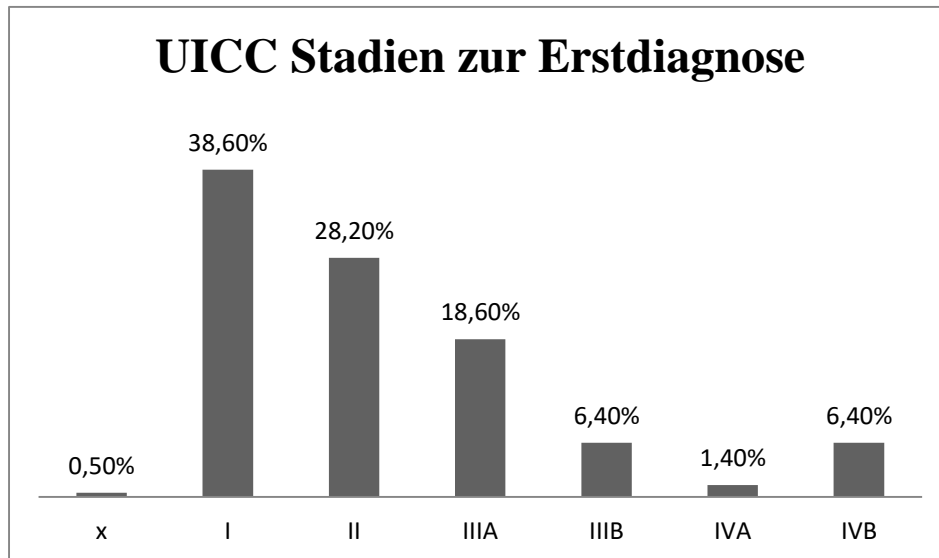


Abbildung 3: Prozentverteilung der UICC Stadien aller Patienten bei ED. X = keine Klassifikation

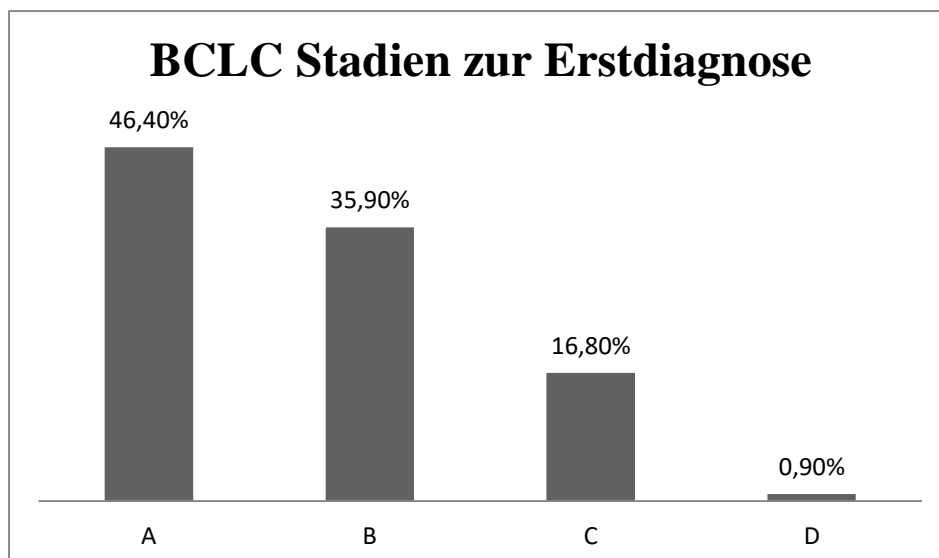


Abbildung 4: Prozentverteilung der BCLC Stadien aller Patienten bei Erstdiagnose

In einem Fall konnte beim UICC-Stadium keine Klassifikation vorgenommen werden. Außerdem wurde niemand im Stadium UICC IIC klassifiziert. Die meisten Patienten hatten solitäre Tumore mit oder ohne Gefäßinvasion oder multiple mit maximal 5 cm Durchmesser (UICC I und II zusammen 66,8%, s. Abbildung 3). Analog dazu fanden sich auch die meisten Patienten in den BCLC Stadien A und B (zusammen 82,3%, s. Abbildung 4). Interessanterweise präsentierten sich mehr Patienten mit bereits vorhandenen Fernmetastasen (UICC IVB mit 6,4%), als mit regionären Lymphknotenmetastasen (UICC IVA zu 1,4%). Siebenunddreißig Patienten würden sich direkt für eine Sorafenib Therapie qualifizieren, da sie sich im BCLC Stadium C (16,8%, s. Abb. 5) befanden. In 2 Fällen wäre direkt ein best supportive care (BSC) Regime angezeigt gewesen (0,9% BCLC D).

Die folgende Abbildung 5 (s. unten) veranschaulicht welches Therapieregime anfangs gewählt wurde, unabhängig davon, ob Bridgingverfahren angewandt wurden. So erhielten nämlich alle außer einem der Transplantierten vorher eine TACE. Außerdem warteten 4 der insgesamt 17 Patienten der Transplantationsgruppe im Beobachtungszeitraum noch auf ihre Therapie. Augenscheinlich wurde das lokoregionale interventionelle Verfahren der „TACE“ mit knapp 42% am häufigsten gewählt -eine Resektion dagegen bei jedem vierten Patienten. Leitliniengetreu wurde fast jedem Patienten im Stadium BCLC C eine Sorafenib Therapie empfohlen (vgl. 16,8% in Abb. 4 und 14,7% in Abb. 5). Allerdings wurden mehr Patienten direkt palliativ behandelt, als nur durch die BCLC Einteilung zu vermuten: 0,9% waren im Stadium BCLC D, es wurden aber 6,5% der Erkrankten direkt palliativ betreut.

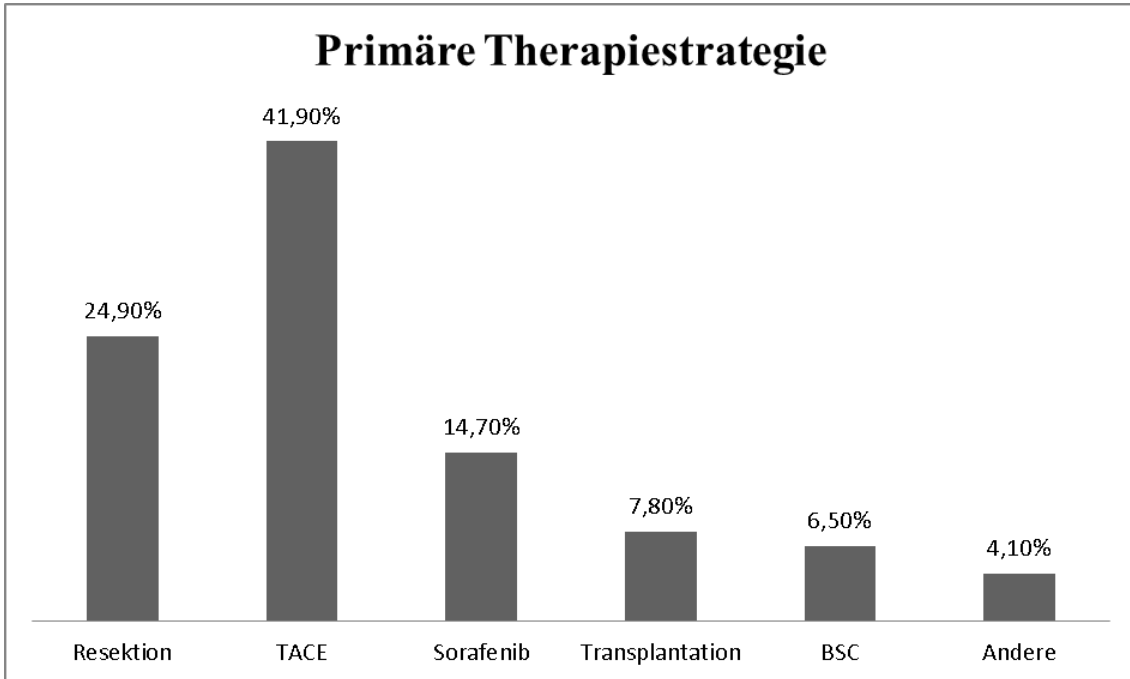


Abbildung 5: Verteilung der primär intendierten definitiven Strategien bei ED

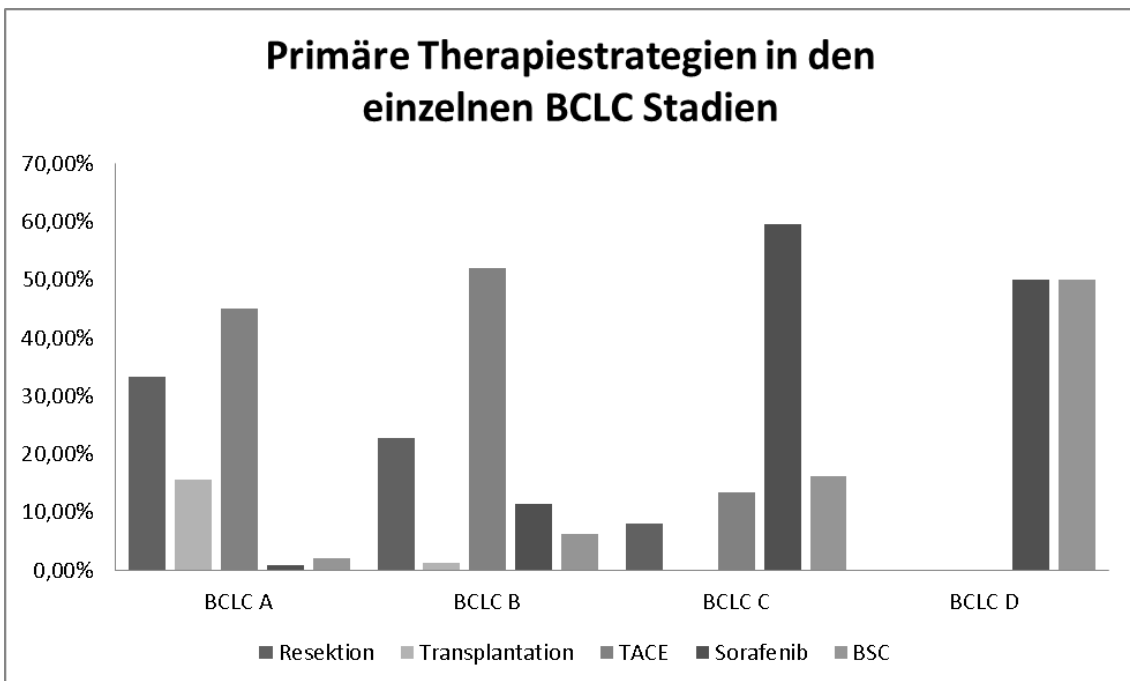


Abbildung 6: Anteil der primär gewählten Therapien bezogen auf das BCLC Stadium

Abbildung 6 zeigt, welche Erstlinien-Therapien bei allen Patienten innerhalb einer BCLC-Klasse gewählt wurden. Im Stadium A wurden fast 8 von 10 Patienten entweder einer

Resektion oder einer TACE unterzogen (Resektion 33,3%, TACE 45,10%; vgl. Abb.6). 15,7% bekamen eine neue Leber (alle Transplantierten waren im Stadium BCLC A außer einem Patienten, der sich im Stadium BCLC B befand). Sorafenib wurde bei 1% der Patienten im BCLC-Stadium A angewandt, da Kontraindikationen gegen eine Resektion bzw. TACE bestanden. Zwei Prozent wurden direkt auf Grund eigenen Wunsches lediglich palliativ behandelt. Vergleichbar zum Stadium A, ist die Verteilung im Stadium B. Jedoch hat sich das Verhältnis von Resektion zu TACE noch mehr zu Gunsten der interventionellen Methode verschoben. Es ist in Abb. 6 ebenfalls ersichtlich, dass Sorafenib und BSC hauptsächlich in den fortgeschrittenen Tumorstadien zur Anwendung kamen. Im Stadium BCLC D waren diese die einzigen Therapieformen.

3.2. Resektion im Vergleich zu nicht-operativen Methoden

Im folgenden Abschnitt werden Patienten, die einer Resektion unterzogen wurden, mit allen anderen Patienten die keine operative Therapie (also auch keine Transplantation) erhielten, verglichen. Tabellen 7 und 9 (s. unten) stellen diverse Patienten- und Tumoreigenschaften dieser beiden Gruppen gegenüber. Tabelle 8 vergleicht die Laborwerte.

Tabelle 7: Resezierte verglichen zu nicht operativ behandelten Patienten

	Resezierte (alle)	Nicht- Operierte	p-Wert
Patienteneigenschaften			
Anzahl eingeschlossener Patienten	69	134	
Alter in Jahren ⁵	65 (26-84)	67,5 (38-84)	0,252 ¹
Gewicht in kg, ⁵	83 (37-118)	81 (42-135)	0,714 ¹
CACI ⁵	9 (2-13)	10 (5-18)	<0,0001 ⁴
Ätiologie			
Alkoholabusus, n (%)	16 (23,2%)	69 (51,5%)	<0,0001 ²
Fibrose, n (%)	48 (69,6%)	108 (80,6%)	0,078 ²
Zirrhose, n (%)	26 (37,7%)	97 (72,4%)	<0,0001 ²
Dekompensationszeichen			
Aszites, n (%)	3 (4,3%)	46 (34,3%)	<0,0001 ²
Ösophagusvarizen, n (%)	4 (5,8%)	54 (40,3%)	<0,0001 ²
Hepatische Enzephalopathie, n (%)	0 (0%)	8 (6%)	0,053 ³ 0,038 ²
Testergebnisse			
Fibroscan (kPa) ⁵	7,1 (4-38,6)	26 (4,4-75)	< 0,0001 ¹
LiMAx (µg/kg/h) ⁵	399 (52-841)	242 (3-674)	0,057 ¹
¹ t-Test bei unabhängigen Variablen, ² Chi-Quadrat Test, ³ Exakt Test nach Fisher, ⁴ Mann-Whitney U-Test, ⁵ angegeben als Median (Min-Max). Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil innerhalb der Patientengruppen, nicht innerhalb der Variablen.			

Tabelle 7 zeigt auf, dass der Anteil nicht resezierter Patienten fast doppelt so groß ist. Es gibt keine signifikanten Unterschiede in den Patientencharakteristika, außer bei der Schwere der Komorbiditäten: Hochsignifikant hatten nicht operierte Personen einen leicht höheren Komorbiditätenindex. Man kann sehen, dass weniger resezierte Patienten alkoholsüchtig waren ($p < 0,0001$). Signifikant geringer ist auch der Anteil Zirrhotiker bei den Resezierten. Patienten mit einer Resektion hatten eine zu über einem Drittel geringere

Lebersteifigkeit (s. Fibroscan, Tab. 7). Die Leberfunktion, beurteilt an Hand des LiMAX, war bei den nicht-operierten schlechter, jedoch knapp ohne statistische Signifikanz ($p=0,057$). Patienten, die keine Resektion erhielten, zeigten mit statistischer Sicherheit öfter Zeichen der hepatischen Dekompensation. Des Weiteren fällt auf, dass alle Patienten mit einer akuten oder stattgehabten hepatischen Enzephalopathie anderen Therapien zugeführt wurden und im Allgemeinen nur ein geringer Anteil der Patienten mit Dekompensationszeichen überhaupt reseziert wurde. Zum Zeitpunkt der Operation waren der Aszites bzw. die Varizen bei allen Patienten in einem kontrollierten Zustand.

Nun folgt Tabelle 8, die die Laborwerte beider Gruppen gegenüberstellt.

Tabelle 8: Laborwerte im Vergleich

Laborwerte ⁵	Resezierte	Nicht-Operierte	p-Wert ¹
GOT, U/l	40,65 (14,3-665)	60 (21-1355)	0,268
GPT, U/l	43 (11,8-283)	46,45 (9,7-348)	0,751
Bilirubin, mg/dl	0,6 (0,2-10,6)	0,9 (0,1-15)	0,017
Albumin, g/dl	4,4 (2,1-5,1)	3,8 (2,4-5,1)	<0,0001
Quick, %	92 (45-124)	78,5 (22-129)	<0,0001
Thrombozyten, x1000/ μ l	196 (34-715)	153 (31-513)	0,009
CA19-9, U/ml	14,8 (0,6-127,4)	32,05 (0,6-600)	0,103
AFP, μ g/l	6,1 (1,5-21336)	109,25 (1-105559)	0,019
¹ t-Test bei unabhängigen Variablen, ⁵ angegeben als Median (Min-Max). Bei der Auswertung fehlten bei GOT 6, bei Bilirubin und Albumin jeweils 1, bei CA19-9 157 und bei AFP 52 Patienten.			

Die obige Tabelle 8 zeigt folgendes: Die Werte der Transaminasen waren nicht signifikant verschieden. Auffällig ist, dass die Spannweiten der Tumormarker bei den nicht operierten Patienten jeweils um das 5-6-fache größer waren. Bei AFP- Werten über 21000 μ g/l wurde eher nicht reseziert. Signifikant ist auch der Unterschied der Albuminwerte, auch wenn der Maximalwert gleich ist. Das Bilirubin war bei den nicht-Operierten um 50% höher. Resezierte Patienten zeigten eine bessere Gerinnungsfähigkeit. Der minimale Quick bei einer Resektion war in dieser Studie 45, die minimale Thrombozytenzahl 34000/ μ l.

Tabelle 9 zeigt nun die Unterschiede in den Tumoreigenschaften der beiden Gruppen auf:

Tabelle 9: Tumoreigenschaften bei Erstdiagnose im Vergleich der beiden Patientengruppen

Tumoreigenschaften	Resezierte	Nicht-Operierte	p-Wert
Anzahl der Herde ⁵	1 (1-3)	3 (1-3)	<0,0001 ⁴
Größe Herd 1 in mm ⁵	49,5 (1,2-220)	50 (2-200)	0,527 ⁴
Größe Herd 2 in mm ⁵	14 (2-75)	22 (7-120)	0,014 ⁴
Größe Herd 3 in mm ⁵	11 (2-43)	20 (2,6-80)	0,040 ⁴
UICC, n (%)			0,001 ²
UICC I	40 (58%)	35 (26,1%)	
UICC II	19 (27,5%)	36 (26,9%)	
UICC IIIA	6 (8,7%)	35 (26,1%)	
UICC IIIB	4 (5,8%)	10 (7,5%)	
UICC IVA	0 (0%)	3 (2,2%)	
UICC IVB	0 (0%)	14 (10,4%)	
BCLC, n (%)			0,001 ²
BCLC A	41 (59,4%)	45 (33,3%)	
BCLC B	23 (33,3%)	55 (41%)	
BCLC C	5 (7,2%)	32 (23,9%)	
BCLC D	0 (0%)	2 (1,5%)	
Pfortaderinfiltration	4 (5,8%)	14 (10,4%)	0,311 ³
² Chi-Quadrat Test, ³ Exakt Test nach Fisher, ⁴ Mann-Whitney U-Test, ⁵ angegeben als Median (Min-Max). Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil innerhalb der Patientengruppen, nicht innerhalb der Variablen.			

Tabelle 9 (s. oben) veranschaulicht folgende Sachverhalte: Mit steigender Herdzahl wurde eher zu nicht operativen Methoden gegriffen. Die Größen des ersten Herdes unterschieden sich nicht. Allerdings waren weitere Herde, wenn vorhanden, bei resezierten signifikant kleiner. Es konnte kein Unterschied in der Anzahl der Pfortaderinfiltrationen zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Zu bemerken ist aber, dass mit 78% (14 von

18) der große Anteil an Patienten mit dieser Problematik innerhalb der nicht Resezierten zu finden ist. Dies gilt auch für die anderen Zeichen der Dekompensation (s. Abbildung 7). Obwohl auch Patienten, die diese Zeichen gehabt hatten, reseziert wurden, sind die meisten jedoch anderen Therapien zugeführt worden: 93% der Patienten mit Aszites und 94% derer mit Ösophagusvarizen wurden nicht operiert (s. Tabelle 7, und Abbildung 7). Der Einfluss der Dekompensationszeichen und des Umbaus des Leberparenchyms ist, wie erwähnt, ebenfalls in Abbildung 7 (s. unten) illustriert. Ein Fünftel der Zirrhotiker konnte, wie erkennbar, reseziert werden. Eine hepatische Enzephalopathie sprach immer gegen eine operative Entfernung des Tumors. Aszites, Varizen und eine Pfortaderinfiltration sind keine definitiven Kontraindikationen für eine spätere OP.

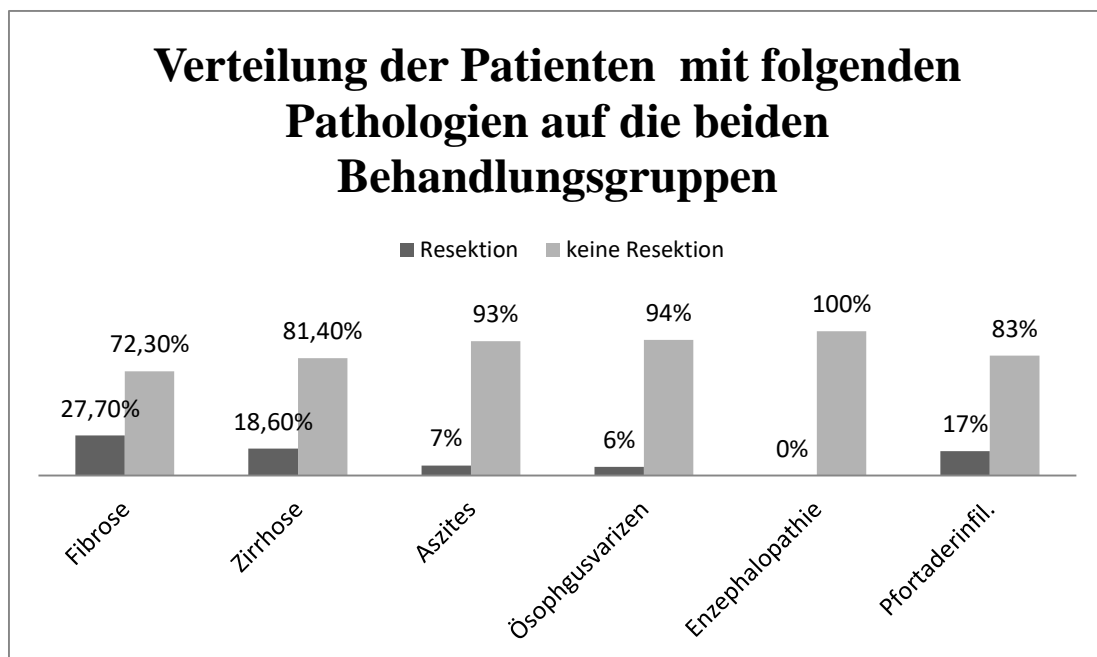


Abbildung 7: Anteil der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen sortiert nach Pathologien. Enzephalopathie=hepatische Enzephalopathie, Pfortaderinfil.= Pfortaderinfiltration

Ebenso kann man aus Tabelle 9 (s. oben) entnehmen, dass sich die Verteilung der UICC und BCLC Stadien signifikant unterschieden. Mit steigenden UICC und BCLC Stadien nahm die Anzahl an Resektionen ab. So wurden mehr als die Hälfte aller Resektionen in den Stadien UICC I bzw. BCLC A durchgeführt. 5,8% wurden trotz Invasion der Portal-

oder Lebervenenäste vollzogen (s. UICC IIIB in Abbildung 8). Die 7,2% im BCLC C spiegeln in etwa den gleichen Sachverhalt wider. Mit 85,5% waren die meisten operierten HCCs jedoch noch solitär oder, wenn multipel, nicht größer als 5 cm (s. Abbildung 8: UICC I und II).

Bei den nicht resezierten ist die Aufteilung auf die Stadien UICC I, II und III, sowie den ersten beiden BCLC Stadien gleichmäßiger. Alle Patienten in den Stadien UICC IVA, IVB und BCLC D waren inoperabel. Wie oben bereits erwähnt, gab es in diesem Kollektiv kein Stadium UICC IIIC. Abbildung 8 (s. unten) veranschaulicht jenen Zusammenhang zwischen Resektion und Tumorstadien erneut.

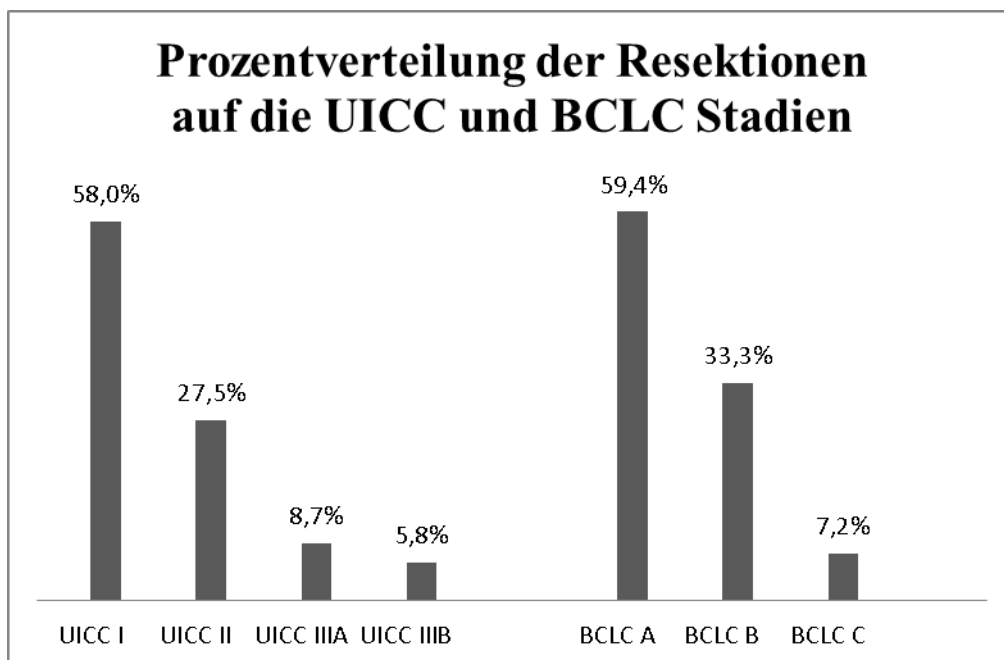


Abbildung 8: Alle Resektionen aufgeteilt auf die UICC (links) und die BCLC Stadien (rechts)

Abbildung 9 verdeutlicht nun komplementär zu Abbildung 8, wie sich die BCLC Stadien auf die Therapie auswirkten. Erkennbar ist, wie viele der Patienten im gleichen BCLC Stadium, welcher Therapiegruppe zuzuordnen sind. Der Anteil an Resektionen ist immer geringer. Selbst im BCLC A Stadium befindlich, wurde die Hälfte nicht operiert. Kein Patient im Stadium D wurde, laut Leitlinien zu erwarten, reseziert. Wie auch schon durch Abbildung 8 (s. oben) erkennbar war, sind Resektionen sogar noch im Stadium C

durchgeführt worden: Mit 13,5% ist also mehr als jeder zehnte Patient mit primärem Stadium BCLC C operiert worden!

Die zwei Patienten im Stadium D wurden mit Sorafenib bzw. palliativ behandelt. Von den 37 Patienten, die im BCLC Stadium C waren, bekamen 59,5% (22) primär Sorafenib, 16,2% (6) wurden palliativ behandelt. Eine primäre TACE wurde bei 10,8% (4) dieser Patienten angesetzt.

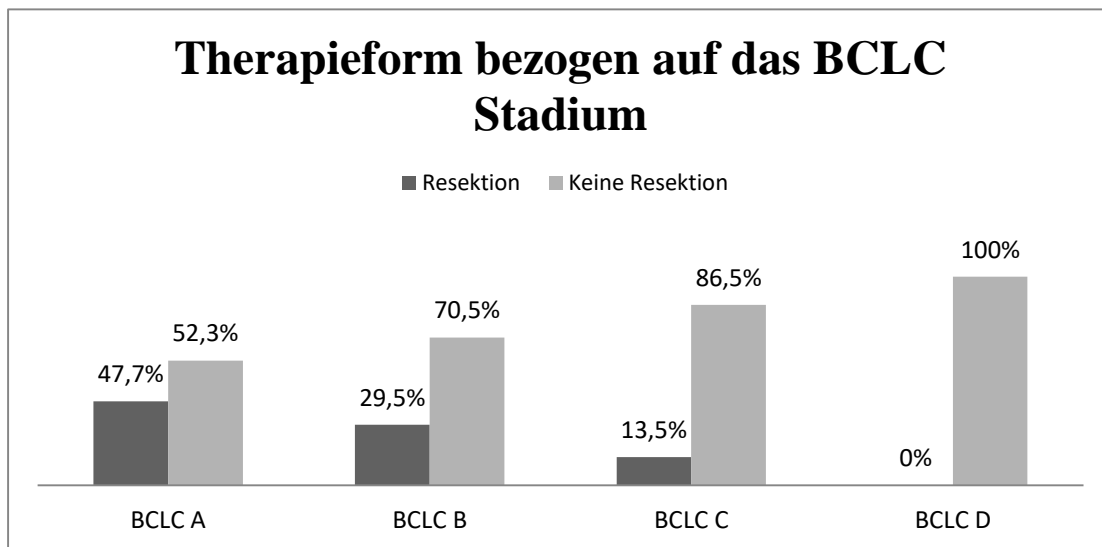


Abbildung 9: Aufteilung der Patienten auf die beiden Behandlungsgruppen gruppiert nach BCLC Stadium

3.3. Transplantation und primäre Resektion

Dieser Abschnitt vergleicht die beiden operativen Gruppen untereinander. Hierbei wurden bei den resezierten Patienten nur jene berücksichtigt, die als primäre Therapie einer Resektion unterzogen wurden. Tabelle 10 charakterisiert die beiden Patientengruppen. Mit hoher Signifikanz ist der erste Herd bei den Resezierten um fast das doppelte größer. Die UICC Stadien sind nicht verschieden. Allerdings kann man Unterschiede bei der Barcelona Klassifikation entdecken: Alle außer einem Patienten sind im Stadium A transplantiert worden. Bei den resezierten sind dies „nur“ knapp 62%. Drei Patienten sind sogar im Stadium C reseziert worden. Alle Patienten, die eine Spenderleber erhielten, hatten eine Fibrose bzw. Zirrhose. Die transplantierten Patienten zeigten häufiger Zeichen der Dekompensation. Diese waren eher selten bei den resezierten Patienten. Nur ein

transplantiertes Patient befand sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht innerhalb der Milan-Kriterien, jedoch bei der Listung. Auch fast 40% der Resezierten erfüllten die Milan-Kriterien. Diese hatten allerdings ein medianes Alter von 62 Jahren (Spannweite: 41-76 Jahre). Allerdings ist noch zu erwähnen, dass 11 der 17 Patienten der Transplantationsgruppe eine TACE als Bridgingverfahren und einer eine TACE plus eine RFA als Bridgingverfahren erhalten hatten. Somit wurden 70,6% während der Wartezeit interventionell therapiert.

Tabelle 10: Vergleich der beiden operativen Gruppen

Parameter	Resektion (primär)	Transplantation	p-Werte
Patientenzahl	55	17	
Alter in Jahren ⁵	63 (26-84)	57 (44-75)	0,043 ¹
Gewicht in kg ⁵	83 (37-118)	95 (70-107)	0,037 ¹
Herdanzahl	1 (1-3)	1 (1-3)	0,526 ¹
Größe Herd 1 in mm ⁵	49 (1,2-220)	27 (8-50)	<0,0001 ⁴
Größe Herd 2 in mm ⁵	9 (2-75)	12 (8-25)	0,612 ⁴
Größe Herd 3 in mm ⁵	11 (2-43)	11 (8-19)	0,667 ⁴
Pfortaderinfiltration, n (%)	2 (3,6%)	1 (5,9%)	0,560 ³
UICC, n (%)			0,208 ²
I	31 (56,4%)	10 (58,8%)	
II	16 (29,1%)	7 (41,2%)	
IIIA	6 (10,9%)	0 (0%)	
IIIB	2 (3,6%)	0 (0%)	
BCLC, n (%)			0,040 ²
A	34 (61,8%)	16 (94,1%)	
B	18 (32,7%)	1 (5,9%)	
C	3 (5,5%)	0 (0%)	
Fibrose, n (%)	38 (69,1%)	17 (100%)	0,008 ³
Zirrhose, n (%)	23 (41,8%)	17 (100%)	<0,0001 ³
Aszites, n (%)	2 (3,6%)	8 (47,1%)	<0,0001 ³
Ösophagusvarizen, n (%)	4 (7,3%)	10 (58,8%)	<0,0001 ³
Hep. Enzephalopathie, n (%)	0 (0%)	1 (5,9%)	0,236 ³
CACI ⁵	9 (2-13)	8 (6-13)	0,521 ⁴
¹ t-Test bei unabhängigen Variablen, ² Chi-Quadrat Test, ³ Exakt Test nach Fisher, ⁴ Mann-Whitney U-Test, ⁵ angegeben als Median (Min-Max). Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil innerhalb der Patientengruppen, nicht innerhalb der Variablen.			

3.4. TACE (primär) und primäre Resektion

Es folgen nun Daten zu 2 Patientengruppen: Patienten, die primär eine Resektion oder TACE erhielten. Diese sind tabellarisch in Tabelle 11 (s. unten) aufgeführt, welche die beiden Gruppen vergleicht. Die meisten Patienten sind in der Gruppe „TACE“ einzuordnen- mit 92 fast doppelt so viele, wie die primär Resezierten. Es sind keine Unterschiede im Gewicht feststellbar. Signifikant ist jedoch der Unterschied in der Herdzahl: Singuläre Herde sprachen eher für eine Operation, multiple für die interventionelle Methode. Ebenso führte ein großer erster Herd um die 5 cm eher auf eine Resektion hinaus ($p=0,009$). Die zweiten Herde waren jedoch bei der Gruppe TACE mehr als doppelt so groß. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht bezüglich der UICC und BCLC Systeme. Jedoch war der Anteil an Patienten im BCLC Stadium B größer bei der Gruppe „TACE“. Allerdings litten die resezierten Patienten signifikant seltener an einer komplizierten Zirrhose mit Dekompensationszeichen wie Aszites und Varizen. Auch der Anteil an Patienten mit einer zu Grunde liegenden Fibrose/ Zirrhose war bei den Patienten mit dem lokoregionalen Verfahren signifikant höher. Die Mittelwerte bei den CACI Werten sind zwar identisch, trotzdem konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, da Werte über 13 nur bei den interventionell Therapierten zu verzeichnen waren (Maximalwerte 13 bzw. 17, s. CACI in Tab. 11)

Tabelle 11: Vergleich der 2 Behandlungsgruppen primäre Resektion, primäre TACE

Parameter	Resektion (primär)	TACE (primär)	p-Wert
Patientenzahl	55	92	
Gewicht in kg ⁵	83 (37-118)	81 (48-125)	0,103 ¹
Herdanzahl ⁵	1 (1-3)	2 (1-3)	<0,0001 ⁴
Größe Herd 1 in mm ⁵	49 (1,2-220)	36,5 (2-100)	0,009 ⁴
Größe Herd 2 in mm ⁵	9 (2-75)	21,5 (7-60)	0,013 ⁴
Größe Herd 3 in mm ⁵	11 (2-43)	19 (5-50)	0,086 ⁴
Pfortaderinfil., n (%)	2 (3, 6%)	0 (0%)	0,138 ³
UICC, n (%)			0,132 ²
I	31 (56, 4%)	39 (42, 4%)	
II	16 (29, 1%)	32 (34, 8%)	
IIIA	6 (10, 9%)	18 (19, 6%)	
IIIB	2 (3,6%)	0 (0%)	
IVA	0 (0%)	1 (1,1%)	
IVB	0 (%)	2 (2,2%)	
BCLC, n (%)			0,353 ²
A	34 (61,8%)	46 (50%)	
B	18 (32,7%)	41 (44,6%)	
C	3 (5,5%)	5 (5,4%)	
Fibrose, n (%)	38 (69,1%)	79 (85,9%)	0,015 ²
Zirrhose, n (%)	23 (41,8%)	63 (68,5%)	0,002 ²
Aszites, n (%)	2 (3,6%)	24 (26,1%)	0,001 ²
Ösophagusvarizen, n (%)	4 (7,3%)	33 (35,9%)	<0,0001 ²
Hep. Enz., n (%)	0 (0%)	3 (3,3%)	0,293 ³
CACI ⁵	9 (2-13)	9 (5-17)	0,028 ⁴
¹ t-Test bei unabhängigen Variablen, ² Chi-Quadrat Test, ³ Exakt Test nach Fisher, ⁴ Mann-Whitney U-Test, ⁵ angegeben als Median (Min-Max).			

3.5. Sekundäre Resektion

Es sticht außerdem ins Auge, dass 14 Patienten erst später im Verlauf eine Resektion erhielten und nicht primär (69 in der Gruppe der Resezierten und 55 in der Gruppe der primär Resezierten). Deshalb wurde nachvollzogen, woher dieser Unterschied stammte. Abbildung 10 veranschaulicht, warum in diesem Kollektiv eine sekundäre Resektion durchgeführt wurde. Bei allen außer einem Patienten war die primäre Therapie eine TACE. In knapp einem Drittel der Fälle musste die OP an einen frustrierten Heilungsversuch durch eine TACE angeschlossen werden. In über der Hälfte der Fälle war ein Rezidiv nach dem interventionellen Verfahren Ursache hierfür. Ein Patient konnte durch neoadjuvante Therapie mit Sorafenib sekundär reseziert werden.

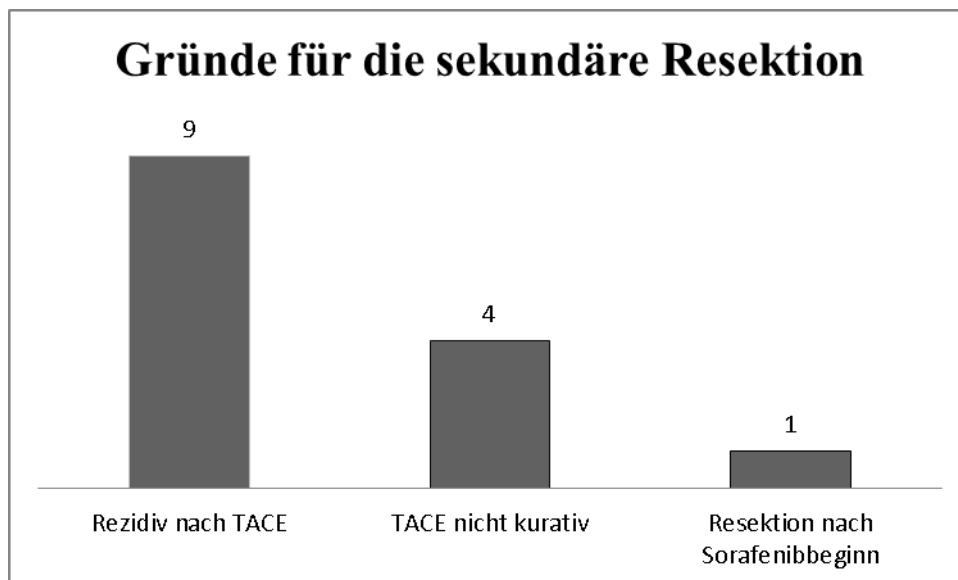


Abbildung 10: Gründe der sekundären Resektion, in absoluten Häufigkeiten

3.6. Verlauf nach Primärtherapie

Dieser Unterpunkt beleuchtet, wie es mit den Patienten nach erfolgter erster Therapie weiterging.

Tabelle 12 vergleicht drei Behandlungsgruppen bezüglich des Anteils der Rezidivfreiheit und des Eintretens eines palliativen Behandlungssettings. Es wurde jedoch nur die Resektionsgruppe mit jeweils den anderen beiden Gruppen verglichen. Es wurde kein

Vergleich zwischen TACE und Transplantation vollzogen. Die Personen, die primär das lokoregionale Verfahren erhielten, hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit krankheitsfrei zu bleiben als die Resezierten (vgl. 15,2% zu 52,7% in Tabelle 12). Mehr als zwei Drittel aller transplantierten Patienten blieben erfreulicherweise frei von einem Rezidiv -23,8% mehr als bei den resezierten! Das ist statistisch signifikant. Bei den Resezierten musste knapp weniger als die Hälfte erneut therapiert werden. Der Anteil der Patienten, die palliativ behandelt werden mussten, war bei der Gruppe „TACE“ am größten und bei denen mit einer Spenderleber am geringsten. Zu erwähnen ist allerdings die Tatsache, dass diese eben genannten Zahlen in unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen erhoben wurden. So betrug das durchschnittliche follow-up in der TACE Gruppe 1,5 Jahre. Obwohl also die Gruppe der resezierten Personen um 8 Monate länger beobachtet wurde, traten trotzdem signifikant weniger Rezidive auf, als bei den interventionell behandelten. Die Gruppe der transplantierten Patienten genoss im Schnitt das längste follow-up mit 46 Monaten. Die teilweise sehr lange follow-up Periode, die den Beobachtungszeitraum dieser Arbeit übersteigt, kommt daher, dass Patienten zum Teil Jahre vorher ex domo erstdiagnostiziert und –therapiert wurden.

Tabelle 12: Verlauf nach jeweiliger Primärtherapie während des Beobachtungszeitraumes

	Resektion	TACE	Transplantation
DFS	52,7%	15,2%	76,5%
Palliation	9,3%	13,2%	5,8%
p-Werte		<0,0001 ²	<0,0001 ²
follow-up, Monate ⁵	26 (1-122)	18 (0-125)	46 (11-85)
² Chi-Quadrat Test, ⁵ angegeben als Median (Min-Max), p-Werte beziehen sich auf den Vergleich mit der Resektionsgruppe. DFS = disease free survival			

Insgesamt verstarben 27 von den 220 Patienten, also 12,3% (Kaplan-Meier Überlebenskurven können an dieser Stelle nicht präsentiert werden, da viele Daten zensiert waren und es häufig keine Daten zum weiteren Verlauf der Patienten gab, da Patienten die Weiterbehandlung und -beobachtung andernorts in Anspruch nahmen). Alle transplantierten Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraumes am Leben. Bei den primär resezierten Patienten verstarben 12,7%, in der Gruppe der primären TACE

verstarben 8,7%. Die Unterschiede in diesen drei Gruppen waren statistisch nicht signifikant. 15 Patienten verstarben zusammen in diesen 3 Behandlungsgruppen. Die restlichen 12 Personen verstarben nach anderen Therapien (Sorafenib, BSC).

Für die Gruppe der primär resezierten Patienten wurde zudem genauer nachvollzogen, welche Therapieformen chronologisch im Verlauf angezeigt waren. Die folgende Tabelle 13 zeigt, welche Therapien (in chronologischer Angabe) in absteigender Häufigkeit indiziert waren. Wie schon weiter oben erwähnt, musste in knapp der Hälfte aller Fälle reinterveniert werden. In knapp 15% folgte nur eine TACE auf die Resektion. Bei 41,1% aller primär Resezierten wurde im weiteren Verlauf unter anderem eine TACE durchgeführt. Anders formuliert war die TACE Bestandteil bei fast 92% aller Reinterventionen (bei 68 von 74 Rezidiven). Ein Patient wurde später transplantiert, 3 HCC erkrankte (5,7%) wurden sogar erneut reseziert.

Tabelle 13: Therapieformen nach Primärresektion im Verlauf nach Häufigkeit sortiert. Die Therapien in einer Zeile sind chronologisch geordnet. Es gab 55 Primärresektionen

Therapieform	Häufigkeit (%)
Keine	48,1
TACE	14,8
TACE, Sorafenib	5,6
TACE, Sorafenib und BSC	5,6
Sorafenib	5,6
TACE, SIRT	3,7
Sorafenib, TACE	1,9
Transplantation	1,9
TACE, BSC	1,9
TACE, Resektion, Sorafenib, BSC	1,9
TACE, Resektion, RFA	1,9
RFA, TACE	1,9
Resektion, TACE	1,9
SIRT, Sorafenib	1,9

SIRT	1,9
------	-----

Im Gegensatz dazu sah der weitere Verlauf nach primärer TACE (nicht so detailliert) wie folgt aus: 84,6% erlitten ein Rezidiv. Auf eine primäre TACE folgte eine Resektion seltener als andersherum (s. oben), nämlich in 12%.

3.7. Potentiell resektable Patienten

Von allen 220 Patienten wurden 87 (39,5%) als potenziell resektabel eingestuft. Von diesen 87 sind allerdings 18, also 20,7% nicht operiert worden. Tabelle 14 stellt verschiedene Charakteristika dieser nicht operierten, obwohl resektablen, Patienten dar und vergleicht diese mit der Gruppe aller resezierten Patienten. Die nicht operierten (obwohl resektablen) Patienten waren häufiger im Stadium BCLC A (88,9% zu 59,4%, vgl. hierzu Tab. 9) und hatten einen geringeren Anteil vom Stadium BCLC B und keinen einzigen Patienten im Stadium BCLC C! Allerdings sind diese Unterschiede statistisch knapp nicht signifikant ($p=0,059$, s. Tab. 14). Die Ösophagusvarizen waren in beiden Fällen Grad 1-2. Die Lebersteifigkeit und ihre Funktion waren ebenfalls vergleichbar. Außerdem war kein Parameter signifikant unterschiedlich zu den resezierten Patienten. Die einzige Ausnahme ist die Größe des ersten Herdes, welcher bei den Resezierten mit einer medianen Größe von 49 mm um fast 15 mm größer war.

Bei insgesamt 5 potenziell resektablen Patienten konnte allerdings nachvollzogen werden, warum diese nicht operiert wurden: Ein Patient war zwar bei Erstdiagnose operabel, jedoch nicht mehr zum Zeitpunkt der Vorstellung in domo. Vier Patienten wünschten eine alternative Therapie zur Resektion.

Tabelle 14: Eigenschaften der potentiell resektablen Patienten, die keine Resektion erhielten verglichen zur Resektionsgruppe

Parameter	Wert	p-Wert
Anzahl an Patienten	18	
Alter in Jahren ⁵	62 (44-83)	0,440 ¹
Gewicht in kg ⁵	85 (66-109)	0,394 ¹
Anzahl der Herde ⁵	1 (1-3)	0,893 ¹
Größe Herd 1 in mm ⁵	35,5 (6-85)	0,010 ⁴
Größe Herd 2 in mm ⁵	22 (11-30)	0,303 ⁴
Größe Herd 3 in mm ⁵	20 (10-30)	0,667 ⁴
CACI ⁵	9 (6-13)	0,308 ⁴
Fibroscan (kPa) ⁵	11,5 (4,4- 47,3)	0,229 ¹
LiMAx (µg/kg/h) ⁵	396 (199- 674)	0,875 ¹
UICC, n (%)		0,605 ²
UICC I	13 (72,2%)	
UICC II	4 (22,2%)	
UICC IIIA	1 (5,6%)	
BCLC, n (%)		0,059 ²
BCLC A	16 (88,9%)	
BCLC B	2 (11,1%)	
Fibrose, n (%)	11 (61,1%)	0,574 ³
Zirrhose, n (%)	8 (44,4%)	0,600 ³
Aszites, n (%)	1 (5,6%)	0,828 ²
Ösophagusvarizen, n (%)	2 (11,1%)	0,599 ³
Hep. Enzephalopathie, n (%)	0 (0%)	

¹t-Test bei unabhängigen Variablen, ² Chi-Quadrat Test, ³Exakt Test nach Fisher, ⁴Mann-Whitney U-Test, ⁵ angegeben als Median (Min-Max). Prozentangaben bezüglich des Anteils innerhalb der 18 Patienten. Die p-Werte vergleichen diese Patienten zu der Resektionsgruppe

4. DISKUSSION

4.1. Patientencharakteristika

Viele Ergebnisse dieser Studie entsprechen der allgemeinen Datenlage und belegen die aktuelle Lehrmeinung. So stellt sich das hepatozelluläre Karzinom als eine Krankheit des älteren Menschen dar, wobei Männer häufiger betroffen waren als Frauen. Ebenso entwickelte sich das HCC in über der Hälfte der Fälle auf dem Boden einer Zirrhose, welche selbst multifaktoriell bedingt war. Nichtsdestotrotz war die Fibrose der häufigste ätiologische Faktor. Sie entwickelte sich nicht immer über eine manifeste Zirrhose zum HCC. Jeder zwanzigste Patient litt an einer Hämochromatose, womit diese- als zumindest fakultative- Präkanzerose zu sehen ist. Diese retrospektive Analyse konnte allerdings untermauern, dass ein HCC auch sporadisch auftreten kann, weil in fast 10% aller Patienten keine Ursache bzw. zu Grunde liegende Krankheit ermittelt werden konnte (s. Einleitung 1.2).

Die Hepatitis C führte häufiger zur Fibrose und Zirrhose und scheint somit ein höheres leberschädigendes Potential zu haben, als die Hepatitis B (s. 3.1.1). Das deckt sich mit den eingangs erwähnten Ergebnissen einer anderen Studie ². Der Komorbiditäten Index hatte keinen Einfluss auf die stattgehabte Therapie.

Erfreulicherweise wurden die meisten Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung (BCLC A, B oder UICC I, II) diagnostiziert. Dies spricht auch für die Qualität der Prävention, da die meisten Patienten sich mit einer Zirrhose präsentierten und damit dem Risikoprofil, welches regelmäßige Screening-Untersuchungen erhält, entsprechen. Auch die Verteilung der primär verfolgten Therapiestrategien zeigt, dass die meisten Patienten sich in einem kurablen Zustand befanden (s. Abb. 5).

4.2. Aktuelle Stellenwerte der unterschiedlichen Behandlungsoptionen

4.2.1. Nicht-operative Therapien außer TACE

Sorafenib und BSC waren in dieser Studie hauptsächlich den fortgeschrittenen, nicht operablen Krankheitsstadien (BCLC C und D) vorbehalten. Das entspricht aktuellen Empfehlungen und ist auch in einer Reihe verschiedener Publikationen so zu finden ⁴³⁻⁴⁶.

Außerdem fiel auf, dass die selektive interne Radiotherapie (SIRT) in den letzten Jahren an Bedeutung zunahm, meistens bei Patienten, die inoperabel waren und nicht lokal mit einer TACE behandelt werden konnten. Für eine SIRT und gegen eine TACE sprachen häufig eine Gefäßinvasion und zu große diffus verteilte Herde, wie es auch in einer detaillierten Studie zum Stellenwert der SIRT gezeigt wurde ⁴⁷.

4.2.2. Resektion und TACE

Die beiden Gruppen der primär resezierten und derer, die primär interventionell (TACE) behandelt wurden, waren in ihren jeweiligen Tumorstadien vergleichbar: Über 90% der Patienten in beiden Gruppen waren den Stadien BCLC A und B zuzuordnen und waren damit nicht signifikant verschieden ($p=0,353$) (s. Tab. 11). Folglich kann man an Hand der BCLC Klassifikation in frühen Tumorstadien nicht zwischen diesen beiden Optionen entscheiden. Dies wurde auch in einer wegweisenden Arbeit aus dem Jahr 2015 dargelegt, in der die Resektion unabhängig von den BCLC Stadien lokoregionären Verfahren überlegen war ⁴³. Vitale et al. identifizierten allerdings u.a. eine Child-Pugh B Zirrhose als Risikofaktor einer Resektion ⁴³. Es sollten also (neben den üblichen Kontraindikationen, s. Einleitung) andere Faktoren als die BCLC Klassifikation zur Entscheidung zwischen einer TACE und einer Resektion herangezogen werden. In dieser Studie war der größte Herd innerhalb der Gruppe „TACE“ 10 cm, während der größte resezierte Herd 22 cm maß. Bei Tumoren >10 cm ist auch laut Huppert et al. für eine TACE „keine signifikante Verbesserung der Prognose zu erwarten“ ⁴⁸. Es ließe sich also eine arbiträre Grenze bei 10 cm festlegen, über der eine TACE nicht mehr effektiv genug ist. Daran wurde sich offensichtlich auch in dieser Studie gehalten. Im Jahr 2015 beleuchteten Kollegen die Therapieoptionen für BCLC-B Patienten und berichteten, dass bei großen (>5cm), singulären Tumoren eine Hepatektomie anzustreben sei ⁴⁹. Aber auch multifokale Leberzelltumore können bei geeigneter Lage, wie dort gezeigt, operiert werden ⁴⁹. Lokal-ablative Verfahren seien hauptsächlich für Tumore <3cm effektiv ⁴⁹. Diese Ergebnisse, können durch diese Arbeit bestätigt werden: Resektionen wurden im Mittel bei singulären, eine TACE bei 2 Herden durchgeführt ($p<0,001$, s. Tab. 11). Ebenso war der erste Herd bei den resezierten signifikant größer (4,9cm) und (mit Ausnahme des ersten Herdes) waren weitere Herde bei der TACE kleiner 3cm (s. Tab. 11). Es ist also hinlänglich dargelegt, dass eher Tumorcharakteristika, wie Größe, Anzahl und Verteilung zur Entscheidung zwischen einer Resektion und einer TACE (lokoregionalen Verfahren) herangezogen

werden sollten. Folglich kann die vorherrschende Meinung der Resektion als Therapie der Wahl bei singulären, größeren Tumorherden ohne Zirrhose durch diese Arbeit bekräftigt werden. Allerdings wurde auch in Zirrhose primär operiert. Im Allgemeinen ist die Resektion eine valide Option, auch in Child A- und B- Zirrhose, so lange die Herde operativ gut zugänglich sind und die Leberfunktion ausreichend ist. Dies entspricht auch den Empfehlungen der europäischen ESMO-ESDO Richtlinien, der AASLD, SEOM und deutschen S3 Leitlinien ⁵⁰.

Als nächstes stellt sich die Frage, ob beide Therapiestrategien gleich effektiv sind.

Sicherlich sind sowohl die Resektion als auch die TACE valide Behandlungsoptionen in frühen bis intermediären Stadien (wie schon in der Einleitung erwogen), was allein durch die bloße Anzahl derer in dieser Studie zu erkennen ist. Außerdem unterschieden sich beide nicht in der Rate der Sterbefälle. Dies kann allerdings an der niedrigeren Anzahl resezierter Patienten liegen, denn in einer Studie aus dem Jahr 2014 wurde ein Überlebensvorteil der Resektion gegenüber der TACE gezeigt ⁵¹. Auch Vitale et al. attestierten einen Überlebensvorteil der Resektion gegenüber der Chemoembolisation unabhängig vom BCLC Stadium in einer Studie, in der das Verhältnis von Resektion zu TACE, wie in dieser Arbeit, in etwa 1:2 war ⁴³. Sogar bei multiplen Tumoren wurde gezeigt, dass (auch innerhalb des gleichen BCLC Stadiums) die Resektion ein größeren Überlebensvorteil bietet ⁵².

Zudem scheinen die Langzeitresultate und der weitere Krankheitsverlauf einer Resektion denen einer TACE überlegen zu sein. Mehr als dreimal so viele Patienten blieben nach einer Resektion frei von Rezidiven als nach einer TACE ($p < 0,0001$) (s. Tab. 12). Daraus lässt sich ableiten, dass eine Resektion weniger Reinterventionen und damit weniger Belastung für den Patienten bedeutet. Denn mehr als 8 von 10 Patienten benötigten nach primärer TACE eine erneute Therapie. Häufig geschah dies in Form weiterer transarterieller Embolisationen. Auch der enorme finanzielle Aufwand dieser Therapieoption sollte daher bedacht werden.

Des Weiteren schritt die Tumorerkrankung nach primärer Resektion seltener in terminale Stadien (BSC) fort (s. Tab. 12).

In Zusammenschau kann man die Resektion also als die definitivere Therapieform ansehen. Dazu kommt nämlich, dass die TACE mehr und mehr als Bridging-Verfahren vor

einer Transplantation⁵³⁻⁵⁵ (auch in dieser Studie bei 70,5% der Transplantierten) und zum „Downstaging“ zur Herstellung der Operabilität angewandt wird, wie schon 1997 von Majno et al. beschrieben⁵⁶. Diese Rolle der TACE vor Transplantationen (wie auch schon in der Einleitung erklärt) wurde auch in dieser Studie so aufgezeigt. Auch Vogl et al. sehen die TACE zumeist in Form eines „palliativen Therapieansatz“ mit möglichen „neoadjuvanten Indikationen“, deren kuratives Potential umstritten bleibt¹⁸. Weitere Arbeiten zeigen auch, dass die TACE bei nicht-resektablen, fortgeschrittenen Tumoren, (wenn auch mit gemischten Ergebnissen) Bestandteil des Therapieregimes sein kann, obgleich weitere Studien häufig angeraten werden^{17,57-60}. Diese vorliegende Arbeit kann das bestätigen, da eine TACE in 92% aller Rezidivfälle nach Resektion (welche dann nicht mehr operabel waren) durchgeführt wurde.

4.2.3. Transplantation

Die Transplantation war ausschließlich eine Therapie des Karzinoms bedingt durch eine Zirrhose in dieser Studienpopulation. Mit dem übereinstimmend reservieren die meisten Leitlinien eine Transplantation ausschließlich für Zirrhose-Patienten; nur in den deutschen und italienischen Leitlinien kann, unter speziellen Umständen, eine Leberspende auch ohne das Vorliegen einer Zirrhose erwogen werden⁵⁰. Zwar bewies sich die Transplantation als überlegen in Bezug auf Rezidivfreiheit im Vergleich zur Resektion, jedoch ergaben sich keine Hinweise auf einen eindeutigen kurz- bis mittelfristigen Überlebensvorteil. Dies ist kongruent mit anderen Studien^{27,57,58}. So haben beispielsweise Menahem und Kollegen kürzlich in einer Meta-Analyse aus 9 Studien gezeigt, dass das Gesamtüberleben nach Lebertransplantation (innerhalb der Mailand-Kriterien) erst nach 10 Jahren Vorteile im Gesamtüberleben gegenüber der Resektion zeigt⁵⁹. Dieser Überlebensvorteil kann aber auch mit dem durchschnittlich höheren Lebensalter der Resezierten zusammenhängen und sollte daher dezidiert betrachtet werden. Ebenso zeigte sich erst nach 3 Jahren eine Überlegenheit der Transplantation in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben⁵⁹. Allerdings konnte im Rahmen dieser Arbeit keine suffiziente Langzeit-Überlebensanalyse präsentiert werden, wie unter dem Punkt „3.6 Verlauf nach Primärtherapie“ bereits erwähnt. In dem Studienkollektiv dieser Arbeit wurde fast ausschließlich im Stadium A transplantiert, während in den Stadien A, B und C reseziert wurde. Dies mag aber an der niedrigen Zahl von Transplantationen in dieser Studie liegen, denn es scheint auch sinnvoll zu sein, in weiter fortgeschrittenen Stadien zu transplantieren⁶⁰. Eine Transplantation kann

auch nach erfolgter Resektion im Falle eines Rezidivs durchgeführt werden. Einmal wurde so in dieser Studie verfahren. Dieser Gedanke hat im Prinzip der „Salvage“-Transplantation (SLT) Einzug gehalten. Laut einer Studie aus dem Jahr 2016 ist eine SLT allerdings nur in 34% der Fälle möglich; zeigt aber dann ein vergleichbares postoperatives Outcome zur primären Lebertransplantation ⁶¹. Bedenkt man jedoch die geringen Spenderzahlen, so kann die Resektion als gute Alternative zur Transplantation angesehen werden. Im Allgemeinen war die Anzahl an Lebertransplantationen in dieser Studie zu gering, um valide Ergebnisse präsentieren zu können.

4.3. BCLC und die Indikation zur Resektion

In dieser Studie wurden 40,9% der Resektionen außerhalb des Stadiums A getätigt. Sehr erstaunlich ist die bereits betonte Tatsache, dass sogar noch im BCLC Stadium C reseziert wurde. Fünf Personen, also 13,8% der Patienten in diesem Stadium wurden einer Hepatektomie unterzogen (s. Abb.6). Bei 4 von diesen 5 (80%) war sogar die Resektion primär geplant. Daher kann es als bewiesen angesehen werden, dass auch außerhalb des BCLC Stadiums A operiert wird. Das widerspricht den Vorschlägen der BCLC Klassifikation. Die Resektion ist also noch über das erste Stadium hinaus eine rationale Therapiemöglichkeit. Torzilli und Kollegen bestätigten dies auch in ihrer Publikation aus dem Jahre 2013 ⁶². Unzählige Studien zeigen ebenso, dass Chirurgen nicht immer den BCLC Algorithmen treu sind ^{32,49,51,63,64} und Revisionen der Empfehlungen werden teilweise gefordert (wie schon in der Einleitung erwähnt) ¹⁶. Folglich erscheinen die BCLC Kriterien als zu eingeschränkt und in ihrer jetzigen Form als unzulänglich die Indikation zur Resektion zu stellen. Die Notwendigkeit zur Neugestaltung jener kann daher nachvollzogen werden.

Nach dieser Betrachtung der Resektion im Vergleich zur TACE und der Transplantation erscheint es sinnvoll, in erster Linie eine operative Entfernung des HCCs anzustreben. Daher sollten Patienten in höherem Maße auf Ihre potenzielle funktionelle Resektabilität hin überprüft werden. Zu diesem Zwecke setzt sich mehr und mehr der LiMAx-Test durch.

4.4. Evaluierung der Resektabilität

In dieser Studie, wurde ein Teil der eigentlich resektablen Patienten nicht operiert. Nathan et al. haben dies auch in einer großen retrospektiven Analyse gezeigt, in der ein Großteil

der potentiell resektablen Patienten nicht reseziert worden war ⁶⁵. Dies spiegelt die weitverbreitete Unsicherheit in der Einschätzung der Operabilität wider. Vor allem die Frage nach der postoperativen Leberfunktionsreserve hält oft von einer Resektion ab. Die BCLC Klassifikation kann dazu nicht herangezogen werden, wie in dieser Arbeit gezeigt. Auch eine Pfortaderinfiltration und Dekompensationszeichen wie Aszites und geringgradige Ösophagusvarizen stellen per se keine absolute Kontraindikation dar (s. Abb. 7). Denn diese müssen in Zusammenschau des Allgemeinzustandes beurteilt werden und wie sie die Leberfunktion in toto beeinflussen. Genauso verhält es sich mit dem Vorhandensein einer Zirrhose. Zwar wurde kein Patient in einem Child-Pugh Stadium schlechter als B operiert, allerdings befanden sich auch einige der nicht-operierten Patienten in besseren Zirrhose Stadien oder sie hatten nicht mal eine. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den resezierten und nicht-resezierten, obwohl resektablen, Patienten war die Größe des ersten Herdes. Bei den Operierten betrug diese knapp 50 mm im Vergleich zu 35,5 mm ($p=0,010$; vgl. Tab. 14). Scheinbar wird also eine Grenze von 5 cm gesetzt unter der eine Resektion als technisch schwierig angesehen wird. Wie schon oben unter 4.2.2. erwähnt, empfiehlt DiConstanzo eine Resektion ebenfalls erst ab einer Herdgröße von 5 cm ⁴⁹. Es könnte also darüber debattiert werden, ob eine relative Grenze von 5 cm festlegbar wäre, ab der eine Resektion empfohlen wird. Aber nur an Hand der Größe des Herdes die Möglichkeit zur Operation zu beurteilen, erscheint dem Autor als nicht verlässlich genug. Dies zeigt sich ebenso daran, dass die angegebenen 5 cm nicht die Untergrenze darstellen, sondern den statistischen Median. Der kleinste resezierte erste Herd betrug lediglich 1,2 mm im Durchmesser und war damit kleiner als jeder einzelne Herd bei den nicht operierten, obwohl resektablen Patienten! Folgerichtig kann auch die Größe des ersten Herdes nicht als absolutes Kriterium zur Beurteilung der Resektabilität klinisch Gebrauch finden. Es gibt also bis dato keinen verlässlichen Parameter, der allein eine Entscheidung zur Resektabilität hin erlaubt. In vielen Leitlinien, wie der deutschen S3-Leitlinie, wird als Voraussetzung der Resektabilität (neben allgemeinen Kontraindikationen und dem Ausschluss einer portalen Hypertension) von „adäquater Leberfunktion“ gesprochen. Dies ist eine recht vage, relative Bezeichnung und verdeutlicht die Schwierigkeiten die Leberfunktionskapazität objektiv zu bestimmen. Wie schon eingangs erwähnt, wird dafür aber nun in zunehmendem Maße der LiMAX-Test angewandt. Einige Arbeiten untermauern dessen Effektivität in der Evaluierung der

Resektabilität und der Vorhersage der postoperativen Leberfunktionskapazität^{38,39}. Auch in dieser Studie waren die Testergebnisse der Resezierten im Schnitt besser als bei den nicht-Resezierten. Allerdings waren die LiMAx Werte bei den potenziell resektablen, die nicht operiert wurden, sogar am höchsten. Und das obwohl die potenziell resektablen Patienten leicht häufiger eine Zirrhose aufwiesen als die resezierten. Zudem unterschieden sich diese beiden Gruppen nicht signifikant in der Child-Pugh Klassifikation. Die Child-Pugh Zirrhose Stadien und die Leberfunktion korrelieren also nicht immer miteinander. Die Unzulänglichkeit der Child-Pugh Klassifikation dahingehend wurde, wie bereits in der Einleitung erwähnt, schon in der Vergangenheit dargestellt^{36,37}. Somit scheint der LiMAx-Test eine vielversprechende neue Methode zu sein. Unglücklicherweise konnte dies im Rahmen dieser Analyse knapp nicht statistisch signifikant bekräftigt werden ($p=0,057$; vgl. Tab. 7). Dies liegt aber zum Großteil an der geringen Fallzahl durchgeführter LiMAx-Tests. Die LiMAx-Werte waren trotzdem bei den resezierten deutlich höher. Die unteren Werte setzen sich deutlich zwischen den resezierten und nicht-resezierten voneinander ab (52 bzw. 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; vgl. Tab. 7). Allerdings zeigen sich bei den Maximalwerten der Gruppe der nicht-Resezierten einige statistische Ausreißer. Dies könnte erklären, warum der Unterschied nicht signifikant war, wenn auch nur knapp. Folglich kann die Empfehlung abgegeben werden, dieses Verfahren häufiger v.a. in Leberzentren anzuwenden, da es nicht invasiv und belastend für den Patienten ist. Zudem ist es nicht von hämodynamischen Störgrößen abhängig (wie beispielsweise der Indocyanin-Grün-Test).

4.5. Stärken und Schwächen dieser Studie

Es handelt sich um eine retrospektive Beschreibung eines Patientenkollektivs. Daher fallen in erster Linie die typischen Vor- und Nachteile dieses Studientyps an. Die rückblickende Charakterisierung der Patienten erlaubt Risikogruppen zu erkennen. Dadurch lässt sich die Prävention verbessern. Durch das retrospektive Vorgehen konnte über einen längeren Zeitraum hinweg der Erfolg der Therapien und der weitere Krankheitsverlauf beschrieben werden. Nur dadurch lassen sich Hinweise auf die Effektivität und das Langzeitergebnis einer Behandlungsart finden. Das ist im klinischen Alltag von immenser Bedeutung, um unstrittig Therapien und deren Stellenwert zu re-evaluieren und um die Behandlung des Patienten optimieren zu können. Außerdem war es so möglich, vorhandene Empfehlungen im Therapiealgorithmus zu bewerten. Der Einfluss von multiplen Expositionen auf die

Krankheitsentstehung und die Therapie wurde so auch analysiert. Der häufig bemängelte selection bias wurde dadurch versucht zu minimieren, indem alle Patienten mit einem HCC in diese Studie aufgenommen wurden. Es wurde a priori nicht auf etwaige Kriterien, die Ergebnisse verzerren könnten, wie Alter, Komorbiditäten, Dauer und Stadium der Krankheit etc. geachtet. Im Gegenteil sogar wurden Patienten, deren Datenlage lückenhaft und somit nicht sicher vergleichbar war, ausgeschlossen. Des Weiteren wurde die Validität des Vergleiches zwischen den Therapieformen durch die Differenzierung in primäre Behandlungsgruppen verbessert. Da sich nämlich die angegebenen Patienten- und Tumorcharakteristika auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose bezogen, wurde die Therapie, die auf Grund dieser Konstellation gewählt wurde, berücksichtigt. Nur so konnte gewährleistet werden, dass eine Beziehung zwischen den angegebenen Patienten- und Tumoreigenschaften und der Therapieform besteht, weil sich jene ja im Krankheitsverlauf ändern können. Ansonsten hätte z.B. ein Patient mit BCLC A Stadium in die Gruppe „TACE“ aufgenommen werden können, obwohl er erst im Verlauf als Folgetherapie eine Chemoembolisation im Stadium BCLC C erhielt. Zudem hätten sich Überlappungen zwischen den Therapiegruppen ergeben, da viele Patienten mehrere Behandlungsarten (z.B. eine TACE und Transplantation) bekamen. Denn natürlich haben etliche Patienten im Verlauf mehrere Therapieformen erhalten, da sich auch ihr Zustand geändert und damit die Indikationen zu den verschiedenen Behandlungen verändert hatten. Nur durch diese Definition von Subpopulationen konnten im nächsten Schritt die Therapiegruppen adäquat untereinander verglichen werden. Vor allem in Bezug auf die Evaluierung des Therapiealgorithmus war es von großer Bedeutung die Entscheidungsbasis nachvollziehen zu können. Der Vergleich zwischen den beiden großen Gruppen Resezierte versus Nicht-Resezierte zielte darauf ab, mögliche Kontraindikationen einer OP hervorzuheben.

Mängel dieser Studie waren sicherlich die niedrige Fallzahl von 220 Menschen. Dadurch stieg die Chance einen β -Fehler zu begehen. So war der Unterschied der Rate an hepatischen Enzephalopathien zwischen resezierten und nicht resezierten Patienten statistisch gesehen knapp nicht signifikant, obwohl kein Patient mit dieser Symptomatik reseziert wurde. Dieses Problem verschärfte sich im genaueren Subgruppenvergleich. Auch ein gewisser information bias ist nicht von der Hand zu weisen, da immer mit systematischen Fehlern bei der Erhebung und Archivierung von Daten zu rechnen ist.

4.6. Schlussfolgerungen

Im Allgemeinen konnten die aktuellen Leitlinien zu den verschiedenen Therapieformen bestätigt werden. In den Augen des Autors wird die Resektion in Zukunft mehr Bedeutung erlangen, auch bei Zirrhose-Patienten. Nicht nur wegen der immer geringer werdenden Zahl an Spenderorganen, sondern auch weil sie im Langzeitüberleben der Transplantation nicht eindeutig unterlegen ist. Folglich wird auch die Einschätzung der funktionellen Operabilität immer wichtiger. Der Stellenwert und die Effektivität des LiMAX-Tests zur Evaluierung der Operabilität und der Leberfunktionskapazität sind so zum Beispiel durch größere, stärkere Studien zu untermauern. Der kurative Stellenwert der TACE ist fragwürdig, allerdings stehen noch andere interventionelle Möglichkeiten, wie die SIRT oder thermische Methoden, zum Beispiel die RFA oder MWA zur Verfügung. Der therapeutische Nutzen und Stellenwert dieser Methoden sollte ebenso Inhalt kommender Forschungsvorhaben werden. Der Meinung des Autors nach sind sicherlich, wegen der breiten Evidenzlage, die Empfehlungen zur Therapie an Hand der BCLC Klassifikation zu überdenken. Übergreifende multizentrische Kollaborationen wären wünschenswert, um die Indikationsstellung zur Resektion objektiver zu gestalten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die zeitgemäßen therapeutischen Optionen des hepatozellulären Karzinoms wurden mit dieser Studie beschrieben. Dies erschien sinnvoll, da verschiedene Empfehlungen existieren, die Ärzte bei der Entscheidung zur adäquaten Therapie unterstützen sollen. Das Ziel dieser Studie war es deshalb zu untersuchen, unter welchen Umständen eine Resektion als Erstlinien-Therapie gewählt wurde. Auch sollten signifikante Unterschiede der Charakteristika und Tumoreigenschaften der resezierten gegenüber den nicht-resezierten Patienten herausgearbeitet werden. Im Zuge dessen wurden Daten von 220 Patienten ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Januar 2012 bis September 2016.

30% der Patienten wurden reseziert. Die meisten (59%) davon im Stadium BCLC A, aber sogar noch im Stadium B und C. Zeichen der hepatischen Dekompensation waren keine absoluten Kontraindikationen für eine Resektion. Lediglich das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie führte im weiteren Verlauf nie zu einer Resektion in dieser Studie. Transplantationen wurden dagegen in 16 von 17 Fällen im Stadium A vollzogen (ein Patient wurde im Stadium B transplantiert). Transplantationen wurden außerdem ausschließlich bei Patienten mit Fibrose oder Zirrhose durchgeführt. Lokoregionäre Verfahren finden breite Anwendung. In dieser Studie wurde hauptsächlich das Verfahren der TACE beleuchtet. Patienten in den Stadien BCLC A, B und C wurden dieser Therapie zugeführt. Die Distribution der UICC und BCLC Stadien zwischen der Resektions- und TACE-Gruppe unterschied sich nicht ($p=0,353$). Die TACE, deren kuratives Potential umstritten bleibt, wird nun zumeist als Bridging-Verfahren vor einer Transplantation angewendet und als Sekundärtherapie bei Rezidiven nach einer Resektion. Die Sorafenib-Therapie und ein palliatives Regime sind Patienten in den Stadien BCLC C, respektive BCLC D vorbehalten.

Für ein HCC in Zirrhose zeigte die Lebertransplantation in der follow-up Periode die geringste Rezidivrate. Das ist aber nicht in jeder Studie der Fall. Bedenkt man zudem die limitierte Anzahl an verfügbaren Spenderorganen, so ist die Resektion die Therapie der Wahl für die meisten Patienten. Die Resektion scheint der TACE überlegen im Hinblick auf Rezidivfreiheit. Daher kommt der Evaluierung der Resektabilität eine enorme Bedeutung zu. Dies wird umso deutlicher, da nicht jeder potenziell resektable Patient

schlussendlich reseziert wird - in dieser Studie in etwa jeder fünfte potenziell resektable Patient. Zudem ergab sich zwischen den Gruppen der resezierten Patienten und den potenziell resektablen, die keiner Operation zugeführt wurden, kein erkennbarer medizinischer Unterschied, der das nicht-operative Vorgehen gerechtfertigt hätte. Allein die Größe des ersten Herdes war bei den resezierten Patienten größer. Das verdeutlicht die Unsicherheit in der Evaluierung der Resektabilität. Der innovative LiMAx-Test scheint mit höherer Sensitivität und Spezifität und unter geringem Einfluss von Störgrößen zur Messung der Leberfunktionskapazität geeignet zu sein, wie in mehreren Studien gezeigt wurde. Es wurde zudem in dieser Arbeit gezeigt, dass es nicht immer möglich ist, an Hand der BCLC-Klassifikation eine stadiengerechte Therapie abzuleiten. Klinische Entscheidungen entsprechen häufig nicht den Empfehlungen. So wurden 40,9% der Resektionen außerhalb des Stadiums BCLC A getätigt. Folglich erscheinen die BCLC Kriterien als zu eingeschränkt und in ihrer jetzigen Form als unzulänglich die Indikation zur Resektion zu stellen. Die Notwendigkeit zur Neugestaltung jener kann daher nachvollzogen werden.

6. LITERATUR- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

6.1. Literaturverzeichnis

1. Schmidt S. VA. Maligne primäre Lebertumoren. In: Manns M. P. SS, ed. *Praxis der Hepatologie*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2016:193-195.
2. Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, et al. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver*. 2000;20(4):312-318.
3. Beasley RP, Lin C-C, Hwang L-Y, Chien C-S. Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus. *The Lancet*. 1981;318(8256):1129-1133.
4. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis b–related sequelae: Prospective study in 1400 hepatitis b surface antigen–positive alaska native carriers. *Archives of Internal Medicine*. 1990;150(5):1051-1054.
5. Yuan JM, Govindarajan S, Henderson BE, Yu MC. Low prevalence of hepatitis C infection in hepatocellular carcinoma (HCC) cases and population controls in Guangxi, a hyperendemic region for HCC in the People's Republic of China. *British Journal of Cancer*. 1996;74(3):491-493.
6. Sarin SK, Thakur V, Guptan RC, et al. Profile of hepatocellular carcinoma in India: An insight into the possible etiologic associations. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001;16(6):666-673.
7. Chen C, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65-73.
8. Yuen M-F, Tanaka Y, Fong DY-T, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 50(1):80-88.
9. 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. *Journal of Hepatology*. 45(4):529-538.
10. Bode C, Bode JC, Hahn EG, Rossol S, Schäfer C, Schuppan D. Alkohol und Leber. In: Singer MV, Teyssen S, eds. *Kompendium Alkohol: Folgekrankheiten Klinik · Diagnostik · Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2002:199.
11. Cholankeril G, Patel R, Khurana S, Satapathy SK. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. *World J Hepatol*. Apr 18 2017;9(11):533-543.
12. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. Dec 6 2003;362(9399):1907-1917.
13. S F. *Gastrointestinales System*. Heidelberg: Springer Verlag; 2007.
14. Herszenyi L, Farinati F, Cecchetto A, et al. Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology. *Ital J Gastroenterol*. Dec 1995;27(9):473-478.
15. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. Aug 2001;35(2):254-258.
16. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, et al. Hepatocellular carcinoma: surgical perspectives beyond the barcelona clinic liver cancer recommendations. *World J Gastroenterol*. Jun 28 2014;20(24):7525-7533.

-
17. Lubienski A, Bitsch RG, Schemmer P. Langzeitergebnisse der interventionellen Therapie von großen, inoperablen hepatozellulären Karzinomen (HCC): signifikanter Überlebensvorteil von transarterieller Chemoembolisation (TACE) und perkutaner Ethanolinjektion (PEI) gegenüber der TACE-Monotherapie. *Fortschr Röntgenstr.* 2004;176:1794-1802.
 18. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, et al. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr.* // 19.10.2007; 179(11):1113-1126.
 19. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010;52(2):762-773.
 20. Poon RT-P, Ngan H, Lo C-M, Liu C-L, Fan S-T, Wong J. Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *Journal of Surgical Oncology.* 2000;73(2):109-114.
 21. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35(5):1164-1171.
 22. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37(2):429-442.
 23. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology.* May 2011;53(5):1580-1589.
 24. Manini MA, Sangiovanni A, Martinetti L, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads is effective for the maintenance of the Milan-in status in patients with a small hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation.* 2015;21(10):1259-1269.
 25. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* // 25.05.2005; 25(02):181-200.
 26. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery.* 1991;214(3):221-229.
 27. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Annals of Surgery.* 1993;218(2):145-151.
 28. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Intention-to-Treat Analysis of Liver Transplantation in Selected, Aggressively Treated HCC Patients Exceeding the Milan Criteria. *American Journal of Transplantation.* 2007;7(4):972-981.
 29. Yao FY, Ferrell L, Bass NM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33:1394-1403.
 30. Cillo U, Vitale A, Bassanello M. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2004;239:150-159.
 31. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:38-46.
-

-
32. Ruzzenente A, Capra F, Pachera S, et al. Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients. *J Gastrointest Surg*. Jul 2009;13(7):1313-1320.
 33. Liang BY, Huang ZY, Liu YA, Hou P, Ji GB, Chen XP. [Influence of cirrhosis on long-term outcomes after liver resection in patients with a single small hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. Oct 2012;50(10):865-869.
 34. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single centre. *Aliment Pharmacol Ther*. Jun 2003;17 Suppl 2:119-129.
 35. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1995/05/01 1995;22(5):522-526.
 36. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am*. Apr 2004;84(2):355-373.
 37. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg*. Mar 2006;243(3):373-379.
 38. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, et al. Prediction of Postoperative Outcome After Hepatectomy With a New Bedside Test for Maximal Liver Function Capacity. *Annals of Surgery*. 2009;250(1):119-125.
 39. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford)*. Mar 2010;12(2):139-146.
 40. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl*. Feb 2010;16(2):172-180.
 41. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. Nov 1994;47(11):1245-1251.
 42. Cicinnati V. BS, Benckert C. Lebertumoren. In: Erckenbrecht J. F. JS, ed. *Viszeralmedizin*. 1 ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2015:536-537.
 43. Vitale A, Burra P, Frigo AC, et al. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: A multicentre study. *Journal of Hepatology*. 3// 2015;62(3):617-624.
 44. Gholam P. The role of sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. Apr 2015;13(4):232-234.
 45. Josephs DH, Ross PJ. Sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Br J Hosp Med (Lond)*. Aug 2010;71(8):451-456.
 46. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. Jan 2009;10(1):25-34.
 47. Antoch G, Mueller SP, Hamami M, et al. Selektive interne Radiotherapie (SIRT) beim hepatozellulären Karzinom. *Fortschr Röntgenstr*. // 30.07.2010; 182(08):660-670.
 48. Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, et al. Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: Welche Faktoren bestimmen Therapieansprechen und Überleben? *Fortschr Röntgenstr*. // 16.03.2004; 176(03):375-385.
-

-
49. Di Costanzo GG, Tortora R. Intermediate hepatocellular carcinoma: How to choose the best treatment modality? *World J Hepatol.* May 28 2015;7(9):1184-1191.
 50. Manzini G, Henne-Bruns D, Porzsolt F, Kremer M. Is there a standard for surgical therapy of hepatocellular carcinoma in healthy and cirrhotic liver? A comparison of eight guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1):e000129.
 51. Zhong JH, Ke Y, Gong WF, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* Aug 2014;260(2):329-340.
 52. Ho M-C, Huang G-T, Tsang Y-M, et al. Liver Resection Improves the Survival of Patients with Multiple Hepatocellular Carcinomas. *Annals of Surgical Oncology.* 2009// 2009;16(4):848-855.
 53. Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC. Transarterial Chemoembolization as a Bridge to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-based Analysis. *American Journal of Transplantation.* 2006;6:2644-2650.
 54. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg.* Oct 2008;248(4):617-625.
 55. Herber S, Schneider J, Brecher B. TACE: Therapie des HCC vor Lebertransplantation - Erfahrungen. *Fortschr Röntgenstr.* 2005;177:681-690.
 56. Majno PE, Adam R, Bismuth H. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 1997;226:688-701.
 57. Otto G, Heuschen U, Hofmann WJ, Krumm G, Hinz U, Herfarth C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Annals of Surgery.* 1998;227(3):424-432.
 58. De Carlis L, Giacomoni A, Pirota V, et al. Surgical treatment of hepatocellular cancer in the era of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg.* Jun 2003;196(6):887-897.
 59. Menahem B, Lubrano J, Duvoux C, et al. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: An attempt to perform an ideal meta-analysis. *Liver Transpl.* Jun 2017;23(6):836-844.
 60. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol.* Jul 2011;12(7):654-662.
 61. Bhangui P, Allard MA, Vibert E, et al. Salvage Versus Primary Liver Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma: Do Both Strategies Yield Similar Outcomes? *Ann Surg.* Jul 2016;264(1):155-163.
 62. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg.* May 2013;257(5):929-937.
 63. Garancini M, Pinotti E, Nespoli S, Romano F, Gianotti L, Giardini V. Hepatic resection beyond barcelona clinic liver cancer indication: When and how. *World J Hepatol.* Apr 18 2016;8(11):513-519.
 64. Yang T, Lau WY, Zhang H, Huang B, Lu JH, Wu MC. Grey zone in the Barcelona Clinic Liver Cancer Classification for hepatocellular carcinoma: Surgeons' perspective. *World J Gastroenterol.* Jul 21 2015;21(27):8256-8261.
-

-
65. Nathan H, Hyder O, Mayo SC, et al. Surgical therapy for early hepatocellular carcinoma in the modern era: a 10-year SEER-medicare analysis. *Ann Surg.* Dec 2013;258(6):1022-1027.

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei Malignitätsverdacht. KM = Kontrastmittel, Schema analog der S3 Leitlinie, Mai 2013, S. 58 6

Abbildung 2: Therapieoptionen an Hand der BCLC Klassifikation. Schema analog zu: <http://www.leberzentrum-wuerzburg.de/wp-content/uploads/2012/02/hcc2.png> 8

Abbildung 3: Prozentverteilung der UICC Stadien aller Patienten bei ED. X = keine Klassifikation..... 23

Abbildung 4: Prozentverteilung der BCLC Stadien aller Patienten bei Erstdiagnose 23

Abbildung 5: Verteilung der primär intendierten definitiven Strategien bei ED 25

Abbildung 6: Anteil der primär gewählten Therapien bezogen auf das BCLC Stadium 25

Abbildung 7: Anteil der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen sortiert nach Pathologien. Enzephalopathie=hepatische Enzephalopathie, Pfortaderinfil.= Pfortaderinfiltration 30

Abbildung 8: Alle Resektionen aufgeteilt auf die UICC (links) und die BCLC Stadien (rechts)..... 31

Abbildung 9: Aufteilung der Patienten auf die beiden Behandlungsgruppen gruppiert nach BCLC Stadium 32

Abbildung 10: Gründe der sekundären Resektion, in absoluten Häufigkeiten 37

7. DANKSAGUNG

Ich möchte an dieser Stelle allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke dem Betreuungskomitee und an dieser Stelle vor allem dem Referenten Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Johan Lock! Er überließ mir vertrauensvoll und hilfsbereit dieses Projekt. Er stand mir, wenn nötig, mit Rat und Tat zur Seite und ich durfte vieles von ihm lernen.

Herausragender Dank gebührt meinen Eltern, ohne die ich es erst gar nicht so weit im Leben geschafft hätte. Meine Mutter ist seit jeher für mich da.

8. LEBENSLAUF

Angaben zur Person

Geburtsdatum und -ort: 23.02.1988, Würzburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Studium und Schulbildung

Studium der Humanmedizin:

Seit 10/2015: Universität Würzburg

3. Staatsexamen 11/2018

2. Staatsexamen 10/2017

10/2014 - 09/2015: Universität Heidelberg


09/2012 – 09/2014: Universität Szeged (englischsprachiger Studiengang)

Studium der Biowissenschaften:

10/2009 - 07/2012: Universität Frankfurt. Abschluss mit Bachelorarbeit, Note 1,0

Schulbildung:

09/1994-07/2007: Abschluss: Allgemeine Hochschulreife am Mozart-
und Schönborn Gymnasium Würzburg



Gurinder Singh
