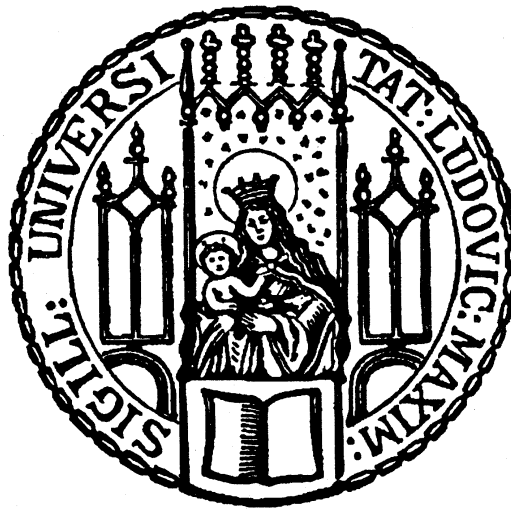


Aus der
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Klinik der Universität München
Direktor Prof. Dr. Jens Werner

Entwicklung von biologischen Resektionskriterien
für eine sichere und onkologisch zufriedenstellende Resektion des
frühen hepatozellulären Karzinoms



Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hubertus Johann Wolfgang Anger

aus Münster

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Guba

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Florian Löhe

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.06.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Danksagung	4
2	Abbildungsverzeichnis	5
3	Tabellenverzeichnis	6
4	Abkürzungsverzeichnis	7
5	Einführung	11
5.1	Demographie des HCC	11
5.2	Diagnose des HCC	15
5.3	Chirurgische Therapie des HCC	17
5.4	Nicht-chirurgische Therapie des HCC	29
5.5	Hypothese	35
6	Material und Methoden	36
6.1	Studienart	36
6.2	Datenschutz	36
6.3	Patienten und Daten	36
6.4	Inflammationscores	40
6.5	Standardisiertes Management der HCC-Patienten	41
6.6	Die Biological Resection Criteria (BRC)	42
7	Statistik	44
8	Ergebnisse	46
8.1	Demographische Charakteristika der Studiengruppen	47
8.2	Gesamtüberleben nach Resektion und Transplantation (ITT)	55
8.3	Die „biologischen Resektionskriterien“ (BRC)	57
8.4	Das Überleben der Patienten innerhalb und außerhalb der BRC	57
8.5	Multivariatenanalyse	68
9	Diskussion	72
9.2	Fazit	86
9.3	Zusammenfassung	87
10	Ergänzende Tabellen	89
11	Eidesstattliche Versicherung	91
12	Literaturverzeichnis	92

Die Neugier steht an erster Stelle eines Problems, das gelöst werden will.

Galileo Galilei
(15.02.1564 – 08.01.1642)
Italienischer Physiker und Astronom

1 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. med. Markus Guba für die Ermöglichung meiner Arbeit in der hepatobiliären Chirurgie der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Klinikum der Universität München, Campus Großhadern in München.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Markus Schoenberg, für die ständige Unterstützung und gute Zusammenarbeit während meines Promotionsvorhabens an der LMU München.

Größten Dank meinen Eltern Dr. med. Daniela Hoch-Anger und Priv.-Doz. Dr. med. Christian Anger für deren stetige uneingeschränkte Unterstützung.

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rate der weltweiten HCC-Inzidenz im Jahre 2012. Daten der Welt-Gesundheitsorganisation (WHO).

Abbildung 2: BCLC-Klassifikation und Behandlungsschema. Modifiziert nach dem Münchener Therapieschema für LT außerhalb der Milan-Kriterien (braun).[1, 2]

Abbildung 3: Anatomie der Leber.[3]

Abbildung 4: Schematische Darstellung der anatomischen Leberresektion.[4]

Abbildung 5: Außerhalb der SE-Kriterien. Dynamischer Selektionsprozess.

Abbildung 6: Flussdiagramm der Patienten mit einem auf die Leber begrenzten hepatozellulären Karzinom (HCC).

Abbildung 7.A: Gesamtüberleben nach Leberresektion und Transplantation.

Abbildung 7.B: Rezidivfreies Überleben nach Leberresektion und Transplantation (Intention-to-treat-Analyse).

Abbildung 8.A: Gesamtüberleben von Patienten innerhalb und außerhalb der Biological Resection Criteria (BRC) nach Leberresektion.

Abbildung 8.B: Rezidivfreies Überleben von Patienten innerhalb und außerhalb der BRC nach Leberresektion (Intention-to-treat-Analyse).

Abbildung 9.A: Gesamtüberleben von Patienten innerhalb der Biologischen Resektionskriterien (BRC), die eine Leberresektion oder eine Lebertransplantation erhalten haben.

Abbildung 9.B: Rezidivfreies Überleben von Patienten innerhalb der Biologischen Resektionskriterien (BRC), die eine Leberresektion oder eine Lebertransplantation erhalten haben.

Abbildung 10.A: Gesamtüberleben nach Resektion von Tumoren innerhalb der Milan-Kriterien innerhalb vs. außerhalb der BRC.

Abbildung 10.B: Gesamtüberleben nach Resektion von Tumoren außerhalb der Milan-Kriterien innerhalb vs. außerhalb der BRC.

Abbildung 11.A: Gesamtüberleben nach kleiner vs. ausgedehnter Resektion innerhalb BRC.

Abbildung 11.B: Gesamtüberleben nach kleiner vs. ausgedehnter Resektion außerhalb BRC.

Abbildung 12.A: Gesamtüberleben von Patienten innerhalb und außerhalb der Biological Resection Criteria (BRC) nach Lebertransplantation.

Abbildung 12.B: Rezidivfreies Überleben von Patienten innerhalb und außerhalb der Biological Resection Criteria (BRC) nach Lebertransplantation.

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MatchMELD in Abhängigkeit der angenommenen 3-Monatssterblichkeit.

Tabelle 2: Verwendete Abkürzungen und Variablen.

Tabelle 3: Leberresektion. Patientencharakteristika, Ätiologie, Tumor-Staging nach Bildgebung, Tumorstaging nach Pathologie, Tumor-Grading.

Tabelle 4: Lebertransplantation. Patientencharakteristika, Ätiologie, Tumor-Staging nach Bildgebung, Tumorstaging nach Pathologie, Tumor-Grading.

Tabelle 5: p-Werte Leberresektion vs. Lebertransplantation. Patientencharakteristika, Ätiologie, Tumor-Staging nach Bildgebung, Tumorstaging nach Pathologie, Tumor-Grading.

Tabelle 6: Univariate und multivariate Analyse der Variablen in Bezug auf das Gesamtüberleben der Resektions-Patienten. Multivariate Analyse nach Selektionsmodell nach Collet.

Tabelle 7: Univariate und multivariate Analyse der Variablen „Zeit bis Operation“, „Bilirubin“, „ECOG“ und „BRC“ in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben der Resektions-Patienten. Multivariate Analyse nach Selektionsmodell nach Collet.

Tabelle 8. Univariate und multivariate Analyse der Variablen in Bezug auf das Gesamtüberleben der Transplantations-Patienten. Multivariate Analyse nach Selektionsmodell nach Collet.

Tabelle 9: Univariate und multivariate Analyse der Variablen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben der Transplantations-Patienten. Multivariate Analyse nach Selektionsmodell nach Collet.

Ergänzende Tabelle 1. Univariate Analyse der Variablen mit initial $p_1 < 0.2$ in der Gruppe der Resektionspatienten und Ergebnisse der Resektionspatienten in p_2 (1. multivariate Analyse).

Ergänzende Tabelle 2. Univariate Analyse der Variablen mit initial $p_1 < 0.2$ in der Gruppe der Transplantationspatienten und Ergebnisse der Transplantationspatienten in p_2 (1. multivariate Analyse).

Ergänzende Tabelle 3. Zweite multivariate Analyse der Variablen mit initial $p_1 > 0.2$ in der Gruppe der Transplantationspatienten.

4 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria (Arterie)
Aa.	Arteriae (Arterien)
ACRIN	American College of Radiology Imaging Network
AFP	Alpha-Fetoprotein
AI	Artificial intelligence (künstliche Intelligenz)
AJCC	American joint committee on cancer
Alb	Albumin
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANN	Artificial neural network (künstliches neuronales Netzwerk)
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
ASDR	Age-standardized death rate (Altersstandardisierte Todesrate)
ASR	Age-standardized incidence rate (Altersstandardisierte Inzidenzrate)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Classification
Bili	Bilirubin
BRAF	Bezeichnung eines menschlichen Gens, kodierend für die Serin/Threonin-Kinase B-Raf
BRC	Biological Resection Criteria (biologische Resektionskriterien)
BSC	Best Supportive Care (beste unterstützende Behandlung)
CD	Cluster of differentiation (“Unterscheidungsgruppen“)
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound (Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall)
Child	Child-Turcotte-Pugh-Score
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
c-KIT	Tyrosinkinase KIT (Synonyme: c-Kit, SCFR, CD117, Stammzellfaktor-Rezeptor)
Crea	Creatinine (Kreatinin)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4)
CTP	Child-Turcotte-Pugh
CUSA	Cavitron ultrasonic surgical aspirator
DAA	Direct-acting antivirals (direkt wirkende Virostatika)

DFS	Disease free survival (krankheitsfreies Überleben)
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
EORT	Extension of tumor limit criteria for liver transplantation (Erweiterung der Tumorgrenzkriterien für die Lebertransplantation)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERAS	Enhanced recovery after surgery (beschleunigte Genesung nach der Operation)
ERK	Extracellular-signal regulated kinases (durch extrazelluläre Signale regulierte Kinasen)
ETOH	Ethanol (Alkohol)
F	Female (weiblich)
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie
FGF	Fibroblast growth factor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor)
FGFR	Fibroblast growth factor receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)
FLR	Future liver remnant (zukünftiger Leberrest)
GPS	Glasgow Prognostic Score
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis B
HCV	Hepatitis C
HDV	Hepatitis D
hDIF	Highly differential count (hochdifferenzierte Zählung)
HHS	U.S. Department of Health and Human Services
HR	Human resources (Personalmanagement)
IBI	Inflammation-based index
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IFN- γ	Interferon- γ (-gamma)
IL	Interleukin
inBRC	Innerhalb der Biological Resection Criteria
INR	International normalized ratio (internationales normiertes Verhältnis)
ITT	Intention to treat (Therapieabsicht)
KS	King's Score
labMELD	Labor-MELD (auf Laborwerten beruhender MELD-Score)
Lig.	Ligamentum (Ligament, Band)

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LR	Leberresektion
LRT	Locoregional therapy (lokoregionale Therapie)
LT	Lebertransplantation
M	Male (männlich)
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MELD	Model for End Stage Liver Disease (Modell für Lebererkrankungen im Endstadium)
match-MELD	MELD-Score, der mittels <i>Standard Exceptions</i> künstlich angehoben wird
mGPS	Modifizierter Glasgow Prognostic Score
Milan	Mailand-Kriterien
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
n	Number (Anzahl)
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NLR	Neutrophil lymphocyte ratio (Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis)
NTME	Nontumor microenvironment (Nicht-Tumor-Mikroumgebung)
OP	Operation
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network (Netzwerk für Organbeschaffung und -transplantation)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
outBRC	Außerhalb der Biological Resection Criteria
PD-1	Programmed cell death protein 1 (programmierter Zelltod-Protein 1)
PD-L1	Programmed cell death ligand 1 (programmierter Zelltod-Ligand 1)
PDGF	Platelet-derived growth factor (von Blutplättchen stammenden Wachstumsfaktor/ Thrombozytenwachstumsfaktor)
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor (Rezeptor für den von Blutplättchen stammenden Wachstumsfaktor/Thrombozytenwachstumsfaktorrezeptor)
PDGFR- β	Platelet-derived growth factor receptor beta (Rezeptor für den von Blutplättchen stammenden Wachstumsfaktor beta)
Peg-IFN α	PEGyliertes Interferon-alpha
Peg-IFN γ	PEGyliertes Interferon-gamma
PEI	Perkutane Ethanol-Injektion

PET	Positronenemissionstomographie
PS	Performance status (Performance-Status/Leistungsstatus)
PVIS	Portal vein invasion system (Pfortader-Invasionssystem)
RAF-1	Rapidly accelerated fibrosarcoma-1 (Raf-Proteine stellen eine Familie von Proteinkinasen dar)
RBV	Ribavirin
RET	eine Rezeptortyrosinkinase
RFA	Radio Frequenz Ablation
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Exception (Standard-Ausnahme)
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SVR	Sustained virological response (anhaltendes virologisches Ansprechen)
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TILs	Tumor-infiltrating lymphocytes (Tumor-infiltrierende Lymphozyten)
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
Tx	Transplantation
UCSF	University of California, San Francisco
UNOS	United network for organ sharing (vereinigtes Netzwerk für Organspende)
V.	Vena (Vene)
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
vs.	Versus (gegen)
Vv.	Venae (Venen)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

5 Einführung

Mit einer weltweiten Inzidenz von 841.000 Fällen stellten Leberzellkarzinome die sechsthäufigste Karzinomdiagnose 2018 dar.[5, 6] Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist somit nicht nur eine tödliche, sondern ebenso eine in vielen Teilen der Welt weit verbreitete Erkrankung. Im Folgenden soll auf die Demographie, globale Verteilung und Diagnostik eingegangen werden.

5.1 Demographie des HCC

Mit etwa 782.000 verursachten Todesfällen jährlich machen hepatozelluläre Karzinome die vierthäufigste weltweite onkologische Todesursache aus. In den meisten Teilen der Erde sind sowohl Inzidenz als auch Mortalität bei Männern zwei bis drei Mal höher als bei Frauen. Bei der männlichen Bevölkerung betrifft jedes fünfte aller Karzinome weltweit die Leber und ist der zweihäufigste Grund für einen onkologischen Todesfall.[7]

Die Hauptrisikofaktoren für ein HCC sind eine chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) oder dem Hepatitis C-Virus (HCV), Aflatoxin-kontaminierte Nahrungsmittel, hoher Alkoholkonsum, Übergewicht, Rauchen und Diabetes mellitus Typ 2.[7-9] Die Bedeutung der Risikofaktoren variiert jedoch von Region zu Region.[7] In den meisten der Hochrisiko-HCC-Regionen (China, Ostafrika) stellen chronische HBV-Infektionen und Aflatoxin-Expositionen die wichtigsten Determinanten dar, während in anderen Ländern (Japan, Ägypten) HCV-Infektionen als Hauptursache gefunden wurden.[7] In Gebieten mit einem bisher niedrigen HCC-Risiko wird eine steigende Inzidenz von HCC-Erkrankungen beobachtet.[7] Es wird angenommen, dass dazu die steigende Prävalenz von Fettleibigkeit entscheidend beiträgt.[7, 10]

Dank der Einführung der HBV-Impfung ist seit 1982 eine Primärprävention eines Großteils der Leberkarzinom-Fälle möglich. Die World Health Organization (WHO) empfiehlt den Einschluss der HBV-Impfung in das Routine-Impfprogramm.[7] Ende 2016 hatten bereits 186 Länder die HBV-Vakzine in ihren jeweiligen nationalen Impfkalender eingeführt.[7, 11] In vielen Nationen konnten mehr als 80% der empfohlenen Impfungen durchgeführt werden.[7] Die Impfung hat die Prävalenz einer HBV-Infektion sowie die Inzidenz von HCC in jüngerem Alter in Hochrisiko-Ländern in Ostasien dramatisch verringert.[7, 12] Momentan gibt es keine Impfung, die eine HCV-Infektion verhindern könnte. Obwohl ein beträchtlicher Rückgang an HCV-Übertragungen in Ländern mit guten medizinischen Ressourcen verzeichnet werden konnte, trägt die andauernde Verwendung

kontaminierter Nadeln und unsicherer Transfusionen zu einer Verbreitung dieser Infektion bei.[7, 13] Neue Entwicklungen in der Behandlung von HCV-Infektionen deuten darauf hin, dass ein Großteil der Leberkarzinom-Fälle verhindert werden könnte.[7-9]

Bis vor einiger Zeit war pegyliertes Interferon (peg-IFN α) plus Ribavirin (RBV) die Standardkombination zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C (24 oder 48 Wochen lange Gabe). Diese zeigte jedoch eine geringe Wirksamkeit und schwere Nebenwirkungen.[14, 15] Ein Durchbruch stellte 2011 die Zulassung zweier oraler direkt antiviral wirksamer Substanzen (direct-acting antivirals, DAA) dar, Boceprevir (Victrelis, Merck Sharp & Dohme) und Telaprevir (Incivek, Vertex Pharmaceuticals).[15, 16] Diese wurden zusammen mit peg-IFN α und RBV verabreicht und führten zu Sustained Virological Response- (SVR-) Raten von 70%. Ende 2013 fand mit den Zulassungen von Simeprevir (Olysio, Janssen) und Sofosbuvir (Sovaldi, Gilead Sciences) ein Paradigmenwechsel statt. Dies waren die ersten oralen Wirkstoffe, die einmal täglich gegeben werden können und gut toleriert werden. Ihre SVR-Raten liegen bei mehr als 90%, sowohl zusammen als auch in Kombination mit peg-IFN α und RBV bei ausgewählten Genotypen.[15] Durch die Zulassung weiterer DAAs konnten IFN-freie Behandlungen für alle HCV-Genotypen ermöglicht werden. Zusammengefasst stellen die DAAs einen Meilenstein in der Behandlung der chronischen Hepatitis C dar. Es konnte gezeigt werden, dass sie die allgemeine Sterblichkeit sowie durch die Leber verursachte Beeinträchtigungen verringern, wie beispielsweise eine Lebererkrankung im Endstadium, z.B. HCC. Allerdings führen hohe Therapiekosten und ein erschwerter Zugang zu den DAAs zu einer großen Hürde in Ländern niedrigen und mittleren Einkommens.[16]

Die geographische Verbreitung differiert je nach Prävalenz der Hauptrisikofaktoren Hepatitis B- und Hepatitis C-Infektionen, Aflatoxinen in der Nahrung und Alkoholkonsum erheblich (Abbildung 1).

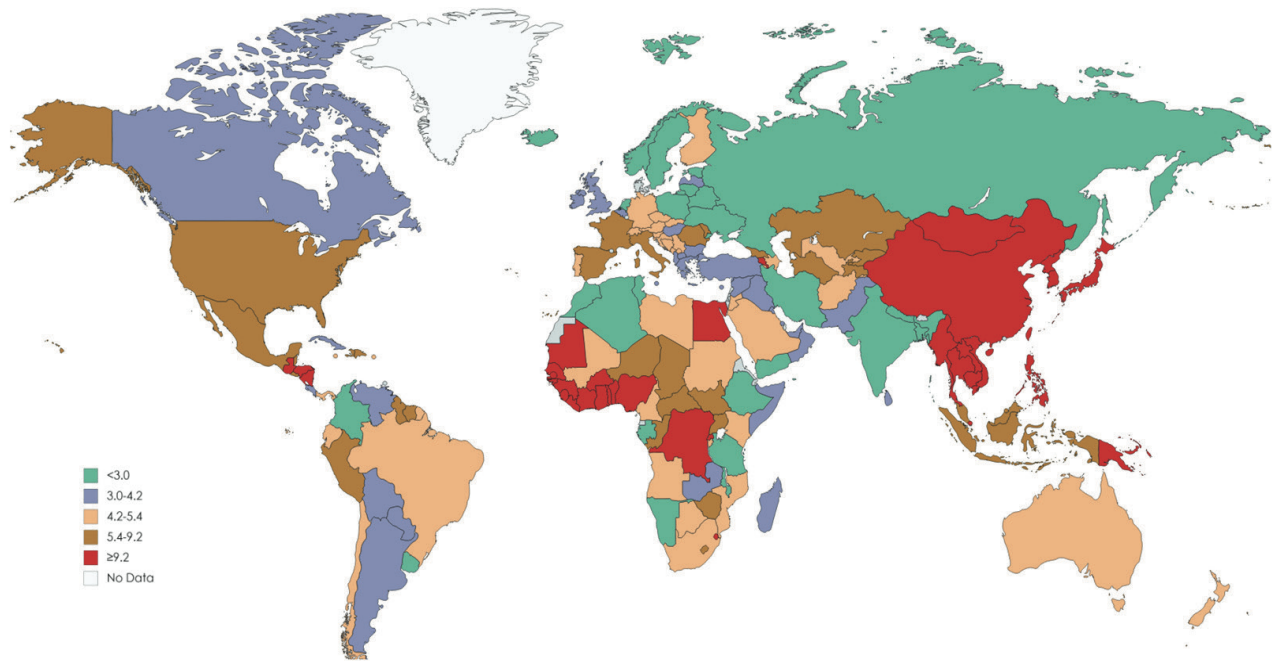


Abbildung 1. Rate der weltweiten HCC-Inzidenz im Jahre 2012. Daten der Welt-Gesundheitsorganisation (WHO).[17]

HCC in Asien und Afrika

Die höchsten Inzidenzraten von Leberkarzinomen weltweit finden sich in Asien und Afrika. Etwa Dreiviertel der Leberkarzinome treten in Asien auf. Dabei trägt China zu 50% der weltweiten Fälle bei. Das Land mit der höchsten einzelnen Inzidenzrate ist jedoch die Mongolei mit einer altersstandardisierten Rate von 78,1 pro 100.000 Einwohnern.[18] Zur hohen Tumorlast in der Mongolei tragen sowohl HBV-Infektionen, HCV-Infektionen sowie Koinfektionen mit HCV oder Hepatitis D-Virus (HDV) bei HBV-Infizierten als auch Alkoholmissbrauch bei.[7, 19]

Jedoch findet sich eine große Variabilität zwischen spezifischen geographischen Regionen. Zum Beispiel variiert die altersstandardisierte Inzidenzrate (age-standardized incidence rate, ASR) bei Männern zwischen 2,0 in Dindigul und Bhopal in Indien und 77,5 in Qidong in China.[9]

HCC in der westlichen Welt, speziell Europa

Die niedrigsten HCC-Inzidenzraten der Welt finden sich in nordeuropäischen Ländern sowie im Nahen Osten, Ozeanien, Nordamerika und Südamerika. Länder in Zentraleuropa weisen dagegen intermediäre Inzidenzraten auf.[9]

In der westlichen Welt werden die meisten HCC-Fälle durch die steigende Prävalenz der aufgrund von nicht-alkoholischer Steatosis hepatis (NASH) entstandener Leberzirrhose verursacht.[6, 20-23] Es

wurde 2014 geschätzt, dass sich die Inzidenz des HCC aufgrund der massiven Zunahme von NASH bis 2020 verdoppeln würde. In Deutschland gab es 2010 insgesamt 8330 Fälle.[21]

In Bezug auf Leberzirrhose war die Mortalität 1970 in Portugal am höchsten, gefolgt von Frankreich und Italien.[24] Das hat sich in den folgenden 40 Jahren geändert. 2010 führten Finnland, Österreich und Deutschland die Rangliste an, während im Vereinigten Königreich Großbritannien die größte Steigerung (+284.8%) im selben Zeitraum verzeichnet wurde. Die jährlichen altersstandardisierten Todesraten (age-standardized death rate; ASDR) für Leberzirrhose sind in Europa von 20.4 pro 100.000 Einwohnern 1970 auf 9.6 pro 100.000 Einwohnern 2010 gefallen.[25]

Hinsichtlich des HCC lagen 1970 Spanien, Italien und Dänemark auf den Plätzen 1-3 der Häufigkeitsliste. Diese sind 2010 von Italien, Frankreich und Luxemburg abgelöst worden, während Portugal die größte Steigerung aufwies (+654.7%). In den meisten Ländern, ausgenommen Finnland, Irland und dem Vereinigten Königreich Großbritannien, hat die Mortalitätsrate der Leberzirrhose abgenommen und die HCC-Mortalitätsrate signifikant zugenommen.[25] Diese inverse Korrelation ist dadurch zu begründen, dass die Leberzirrhose eine Präkanzerose des HCC darstellt. Aufgrund der verbesserten Therapie der schweren Leberzirrhose erkranken mehr schwerkranke Menschen an einem HCC und versterben in der Folge an dem Karzinom anstatt an der Leberzirrhose.

Das Alter bei Erstauftreten eines HCC stellt einen weiteren Unterschied zwischen verschiedenen Regionen auf der Welt dar. In europäischen und nordamerikanischen Ländern sowie in Japan tritt das HCC tendenziell im höheren Lebensalter auf. Das mediane Erkrankungsalter liegt dort bei über 60 Jahren. Konträr dazu wird ein HCC in den meisten afrikanischen Ländern sowie in Teilen Asiens meist zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr diagnostiziert.[26]

5.2 Diagnose des HCC

Die Diagnose eines HCC kann oft bereits anhand einer charakteristischen Bildgebung gestellt werden, ohne dass - wie bei den meisten anderen Tumoren - eine Biopsie zwingend erforderlich ist. Den Goldstandard bildet hierbei die Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber mit einem leberspezifischen Kontrastmittel. Dabei zeigt das HCC in allen dynamischen Bildgebungen und Schnittbildgebungen (Kontrastmittel-Sonographie, Computertomographie (CT) mit 3-Phasen-Kontrastmittel oder MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel) typische radiologische Muster wie eine Hypervaskularisation in der arteriellen Phase („wash-in“) gefolgt von einem „wash-out“ des Kontrastmittels. Dabei gilt es zu beachten, dass ein Fehlen des „wash out“-Phänomens ein HCC nicht ausschließt, da die Tumor-typischen Knoten während der porto-venösen Phase im MRT auch hyper- oder isointens erscheinen können. Allerdings wird das HCC häufig spät diagnostiziert, da es sich in den meisten Fällen um einen Zufallsbefund handelt.

Die TNM-Klassifikation nimmt in Bezug auf HCC keinen vorrangigen Stellenwert ein. Vielmehr hat sich die Barcelona Clinic Liver Cancer- (BCLC-) Klassifikation zur Stadieneinteilung und Therapieallokation durchgesetzt. Diese wird auch von den Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) unterstützt.

Das 1999 erstmals publizierte „BCLC Staging System“[2] bezieht die folgenden Parameter mit ein:

- Die Anzahl und Größe der Tumoren in der Leber;
- Die generelle Gesundheit und Fitness des Patienten, beschrieben im Performance Status (PS);
- Und die Leberfunktion, dargestellt durch den Child-Turcotte-Pugh- (CTP-) Score.

Der PS wiederum unterscheidet fünf verschiedene Gesundheits-/Fitnesslevel, von PS 0 (voll aktiv, ungefähr so wie vor der Erkrankung) bis PS 4 (Patient muss konstant im Bett liegen oder in einem Stuhl sitzen und benötigt vollständige Pflege).[27]

Das Child-Turcotte-Pugh-System bezieht die folgenden fünf Parameter mit ein: Bilirubin-Spiegel im Blut, Albuminspiegel im Blut, Prothrombinzeit, Aszites und Enzephalopathie. Für jeden dieser Parameter bekommt der Patient eine Anzahl an Punkten, wodurch die Patienten in drei Klassen eingeteilt werden können:

- A: Leber arbeitet normal
- B: milder bis moderater Schaden
- C: schwerer Leberschaden.

Die BCLC integrieren also die oben genannten Parameter und ermöglichen eine Zuordnung in verschiedene Gruppen therapeutischer Optionen.[2] Indes ist ein direkter Vergleich einzelner Therapieoptionen aufgrund dieser Einteilung nur schwer möglich.[28]

Es ergeben sich die folgenden fünf Stadien der BCLC (Abbildung 2):

- **BCLC 0:** Das sehr frühe **Stadium:** Einzelne Läsion unter 2 cm, erhaltene Leberfunktion und PS 0.
- **BCLC A:** Das frühe **Stadium:** Einzelne oder 2-3 Knoten unter 3 cm, erhaltene Leberfunktion und PS 0.
- **BCLC B:** Das intermediäre **Stadium:** Multinodulär, nicht resektabel. Erhaltene Leberfunktion und PS 0.
- **BCLC C:** Das fortgeschrittene **Stadium:** Portale/extrahepatische Invasion. Erhaltene Leberfunktion und PS 1-2.
- **BCLC D:** Das Endstadium: Nicht behandelbares HCC, palliative Situation. Leberfunktion im Endstadium und PS 3-4.

Generell gilt, dass HCCs mit einer Ausbreitung über die Leber hinaus palliativ behandelt werden müssen. Sogenannte frühe oder sehr frühe HCCs können kurativ behandelt werden. Hierzu sind vor allem die Resektion und Transplantation die Verfahren mit den besten Überlebensdaten. Die lokale ablativ Therapie kann ebenfalls kurativ eingesetzt werden. Dies ist aber nur eingeschränkt bei sehr frühen HCCs unter 2 cm möglich (Abbildung 2). Im Folgenden wird die Behandlung des HCC, unterteilt in die chirurgische sowie die nicht-chirurgische Therapie, zusammengefasst und mit dem BCLC-Therapieschema in Zusammenhang gebracht.

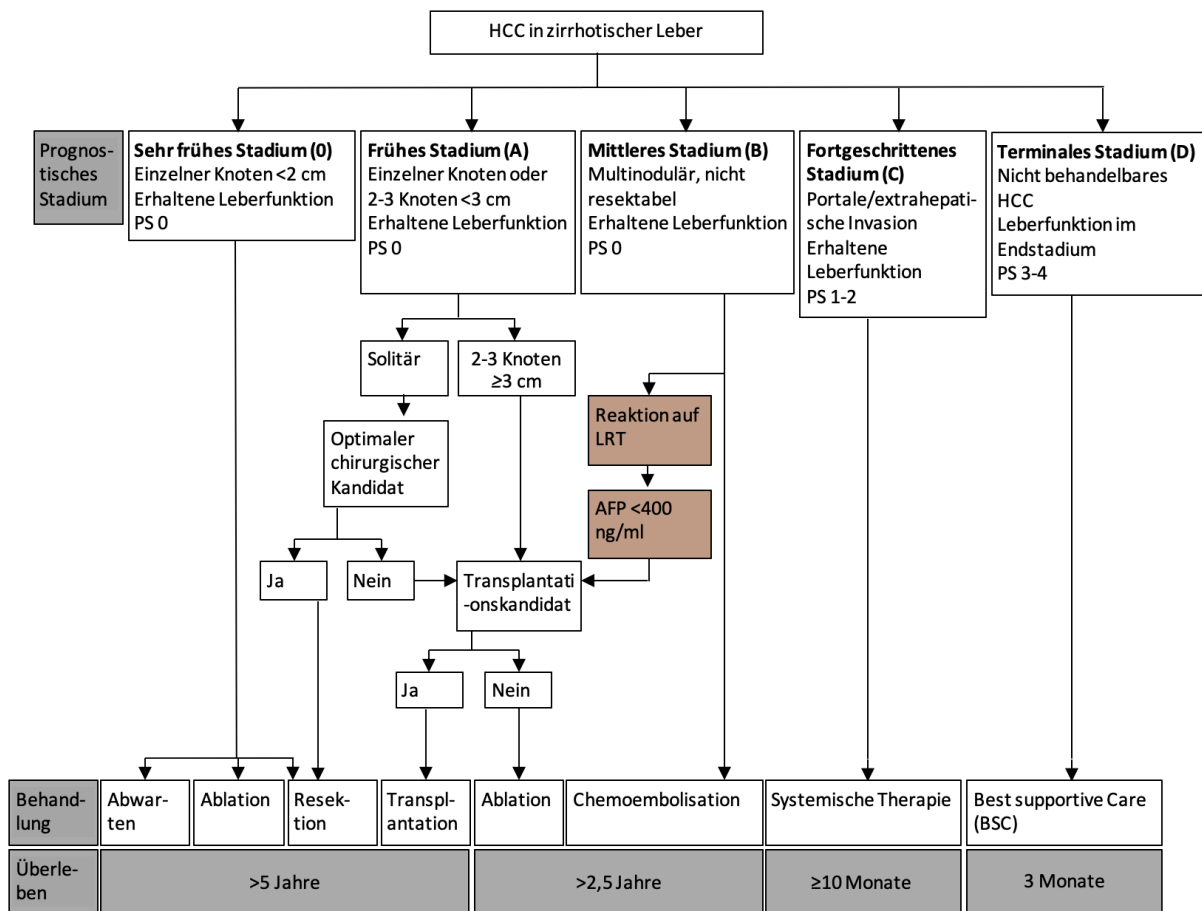


Abbildung 2. BCLC-Klassifikation und Behandlungsschema. Modifiziert nach dem Münchener Therapieschema für LT außerhalb der Milan-Kriterien.[1, 2] BCLC = Barcelona-Clinic-Liver-Cancer. LT = Lebertransplantation. HCC = Hepatocellular carcinoma = Hepatozelluläres Karzinom. PS = Performance Status = Leistungsstatus. LRT = Locoregional therapy = lokalregionale Therapie. AFP = alpha-Fetoprotein. BSC = Best supportive care = Beste unterstützende Hilfe.

5.3 Chirurgische Therapie des HCC

Die BCLC sieht eine Resektion oder Lebertransplantation in den Stadien 0 bis B vor.

Patienten im sehr frühen Stadium (BCLC-Stadium 0) sind belastbar, haben einen Tumor von weniger als 2 cm Durchmesser und eine intakte Leberfunktion. Daher kann bei ihnen entweder eine Leberresektion (LR) oder, wie oben bereits erwähnt, eine kurative Ablation durchgeführt werden (Abbildung 2). BCLC-A-Patienten haben ebenfalls eine erhaltene Leberfunktion. Allerdings haben diese Patienten einen einzelnen, größeren Tumor (3-5 cm) oder zwei bis drei Tumore mit einem Durchmesser von bis zu 3 cm. Diese Patienten sollten, wenn möglich, entweder einer Leberresektion

oder einer Lebertransplantation zugeführt werden. Für Patienten im BCLC-Stadium B empfiehlt der Algorithmus die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) als primäre Behandlung.[29] Patienten in diesem Stadium leiden an multinodulären (> 3 Knoten) und teilweise inoperablen Tumoren. Bei diesen Patienten ist die Leberfunktion noch erhalten, und der körperliche Zustand häufig noch gut. Diese Gruppe ist sehr heterogen, weshalb noch einige dieser Patienten von sowohl einer Leberresektion als auch einer Lebertransplantation profitieren können.

5.3.1 Die Leberresektion

5.3.1.1 Geschichte der Leberresektion

Der französische Chirurg und Leber-Anatom Claude Couinaud soll die Lebersegmente 1957 konzentrisch von Segment 1 zu Segment 8 auf dem Hintergrund der zentralen Pariser Arrondissements benannt haben.[30] Diese Theorie ist zwar umstritten, Couinauds Wirken jedoch wurde zum Ausgangspunkt für eine moderne Leberchirurgie auf Grundlage der funktionellen und chirurgischen Anatomie der Leber.[31] Henri Bismuth setzte nur ein paar Jahrzehnte später den „anatomischen Ansatz“ für Leberresektionen in die Praxis um: Er wendete das Wissen über die segmentale Anatomie der Leber auf die Technik der Leberresektion an, um Komplikationen, vor allem unkontrollierte Blutungen, zu verhindern.[32]

Anfangs mussten in der Leberchirurgie noch hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken in Kauf genommen werden, jedoch ist die Leberresektion innerhalb der vergangenen 30 Jahre deutlich sicherer geworden.[33] Heute liegt die operationsbedingte Letalität bei Leberresektionen in spezialisierten Zentren unter 5%[34], obwohl Ausmaß und Radikalität der Resektionen in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen haben.[33] Dass die Durchführung von Leberresektionen derart an Effizienz und Sicherheit gewonnen hat, liegt einerseits an der deutlich detaillierteren internistischen sowie radiologischen Diagnostik, die es möglich macht, die zugrundeliegende Erkrankung genauer zu charakterisieren und somit die Operationsplanung zu vereinfachen. Andererseits haben dazu die Einführung von Tumorboards beigetragen, bei der Experten verschiedener medizinischer Fachrichtungen die Therapieoptionen für jeden Patienten individuell evaluieren. Auch Enhanced Recovery Pathways (Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®)) können eine Rolle spielen.[35, 36] Darüber hinaus wächst das Wissen über die genaue Physiologie und Anatomie des Organs, was in einer Verbesserung der Narkoseführung und einer optimierten Einschätzung der Funktionalität des verbleibenden Leberrestes resultiert hat.[33] Auch die Verbesserung der Intensivmedizin hat ihren

substanziellen Anteil zu der geringeren Letalität trotz eher höherer Komplikationsrate nach umfangreichen Leberresektionen geleistet.[33]

Die technischen Verbesserungen ermöglichen zunehmend eine Erweiterung von Operations- (OP-) Indikationen. Einige Autoren unterstreichen außerdem, dass der steigende Anteil an laparoskopischen anstelle von offenen Eingriffen zu einer Verbesserung des Überlebens geführt habe. Laparoskopische Leberresektionen verursachten eine niedrigere Morbidität und weniger postoperative Schmerzen, was eine frühere Entlassung aus dem Krankenhaus und eine zeitigere Rehabilitation für das Arbeitsleben bewirke.[37] Prodeau et al. unterstreichen, dass in zirrhotischen Lebern eine laparoskopische Leberresektion das Risiko eines Leberversagens nach der Operation reduziere.[38] Da die laparoskopische Leberresektion erst in den vergangenen Jahren verstärkt zum Einsatz kommt, basieren diese Daten aktuell lediglich auf retrospektiven Analysen.

5.3.1.2 Anatomische Aspekte der Leberresektion

Wie bereits im vorherigen Kapitel ausgeführt, spielt die Anatomie der Leber bei der Leberresektion eine entscheidende Rolle. Es gilt die beiden Zuflüsse (Vv. portae, Aa. hepaticae) als auch die Abflüsse (Vv. hepaticae, Gallengänge) zu beachten und für das verbleibende Lebergewebe zu erhalten.

In der Leberchirurgie werden allgemein anatomische von nicht-anatomischen Leberoperationen unterschieden. Zu ersteren gehören die Hemihepatektomie rechts, die Hemihepatektomie links, die erweiterte Hemihepatektomie links bzw. rechts, die Segmentresektion und die links-laterale Leberresektion (Abbildung 4). Zu den nicht-anatomischen Leberoperationen zählen die Leberkeilresektion und die atypische Resektion.

Die Leber weist, wie beschrieben, nach Couinaud acht Segmente auf, zwischen denen jeweils die Hauptstämme der drei Lebervenen, die Pfortader- und Arterienäste und die jeweiligen Gallengänge verlaufen (Abbildung 3). Diese intersegmentalen Strukturen werden intraoperativ dargestellt und gekennzeichnet.[39, 40]

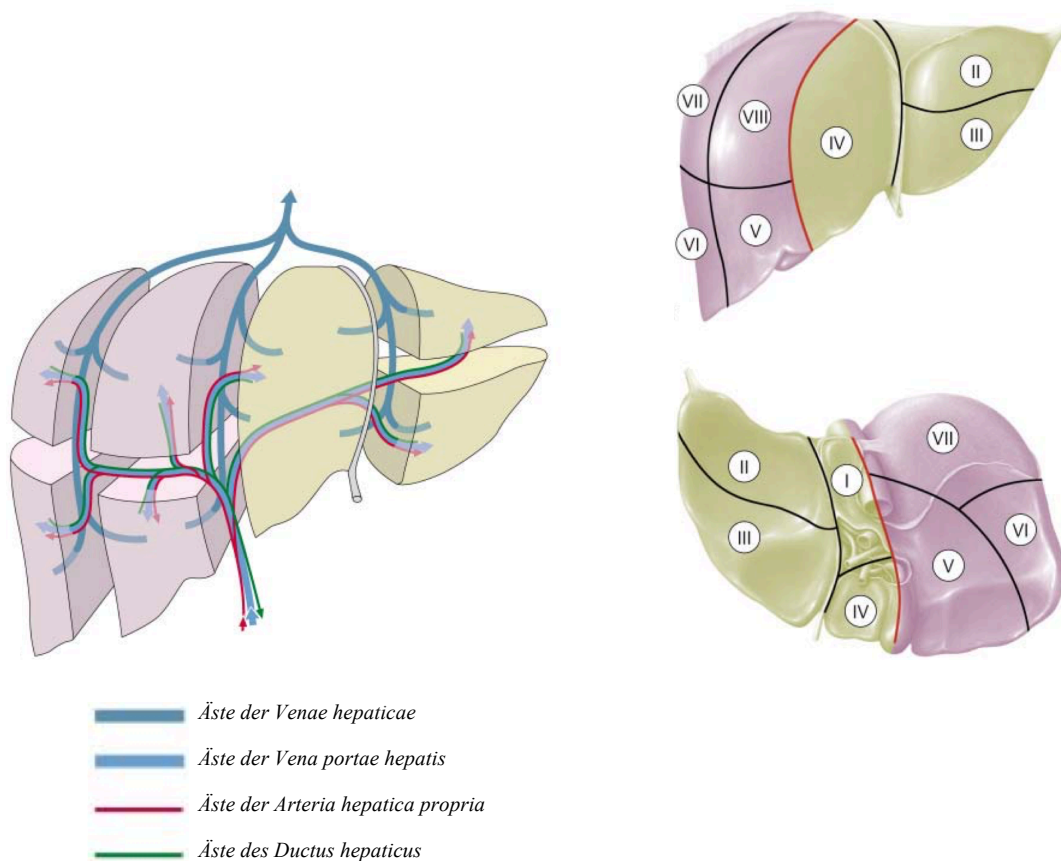


Abbildung 3. Anatomie der Leber.[3]

Der linke Leberlappen beinhaltet die Segmente I bis IV und wird vom linken Pfortaderast und der linken Leberarterie versorgt. Somit nähren die rechte Leberarterie und der rechte Pfortaderast den rechten Leberlappen. Dieser besteht aus den Segmenten V bis VIII. Die Galle des rechten Leberlappens wird über den rechten Hauptgallengang, die des linken Leberlappens entsprechend über den linken Hauptgallengang drainiert. Aufgrund seiner Gallenwegsdrainage und Gefäßversorgung können beim Segment IV ein oberes und ein unteres Subsegment unterschieden werden: die Segmente IVa und IVb. Grundsätzlich ist es jedoch wichtig, die möglichen anatomischen Variationen der Gallenwege, Pfortaderäste, Leberarterien und Lebervenen zu bedenken, die bei jeder Operation einkalkuliert werden müssen.[39]

Anatomische Leberresektionen sind dadurch definiert, dass ein gesamtes Segment unter Berücksichtigung seiner Zuflüsse sowie Abflüsse reseziert wird. Die Hemihepatektomie rechts beinhaltet die Entfernung der Segmente V, VI, VII und VIII, die Hemihepatektomie links diejenige der Segmente II, III, IVa und IVb.[40] Werden ausschließlich die Segmente II und III reseziert, spricht man von einer links-lateralen Segmentresektion (Abbildung 4).[40]

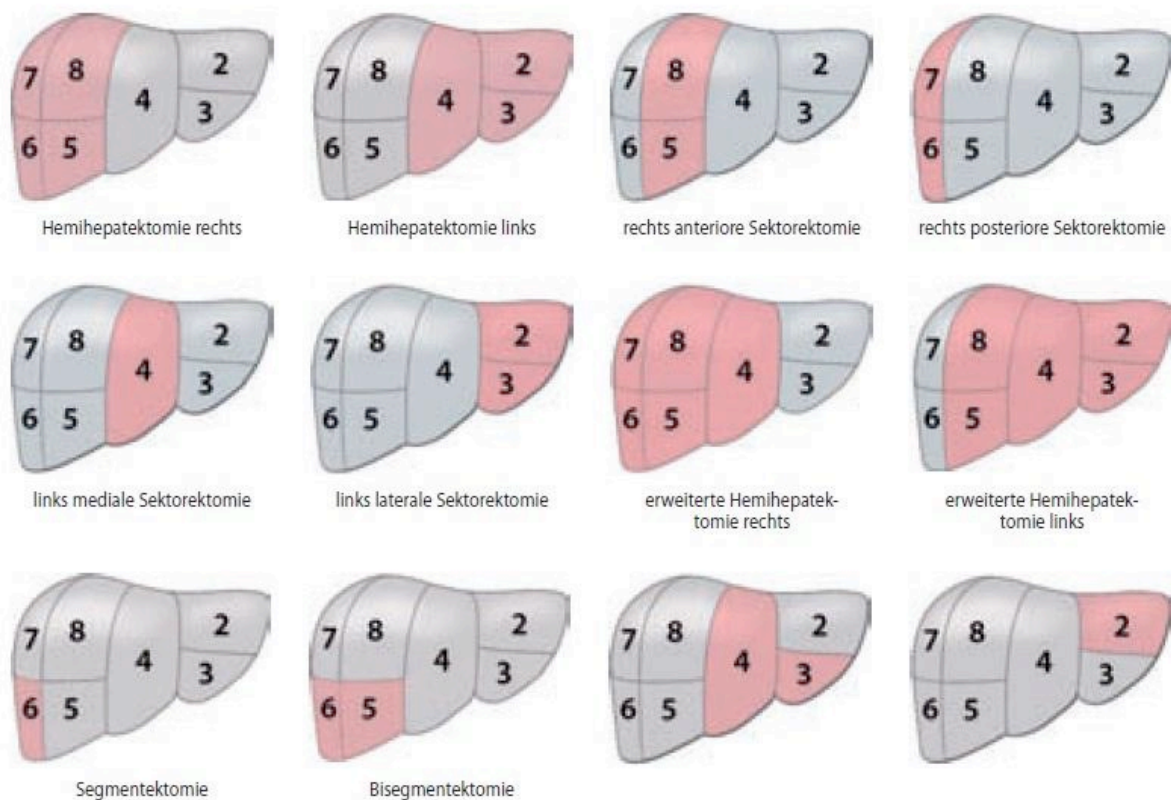


Abbildung 4. Schematische Darstellung der anatomischen Leberresektion.[4]

Bei der Durchführung einer Hemihepatektomie werden alle Strukturen im Lig. hepatoduodenale dargestellt. Dies sind die A. hepatica communis, die A. hepatica propria, die rechte und linke die Leberarterie, der Gallengang inklusive Hepaticusgabel sowie die Pfortader mit der Pfortadergabel. Nachfolgend wird die Leberarterie sowie der zentrale Ast der V. portae hepatis der zu resezierenden Seite unterbunden. Dadurch nimmt das Parenchym der jeweiligen Seite eine livide Farbe an und markiert so die transparenchymatöse Resektionslinie, welche sich in etwa vom Bett der Vesica biliaris (Gallenblase) zur V. cava und der rechten Lebervene erstreckt. Das Lebergewebe kann dann mittels verschiedener Methoden durchtrennt werden: Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA), Ultracision, Hydrojet, Radiofrequenz-Dissektion, Sealer oder Stapler-Dissektion.[39] Vom Gallenblasenbett ausgehend folgt die transparenchymatöse Resektionsebene einer Linie, die zur retrohepatischen Vena cava und zur rechten Lebervene führt. Bei der rechten Hemihepatektomie werden ca. 60-70%, bei einer Hemihepatektomie links 30-40% des Lebergewebes reseziert.[39] Somit stellt die rechte bzw. linke Hemihepatektomie bereits eine sogenannte Major-Leberresektion dar. Major-Resektionen sind definiert als solche, in denen vier oder mehr Segmente entfernt werden.

Geht die Resektion über den Umfang einer Hemihepatektomie hinaus, wird diese „erweiterte Hemihepatektomie“ genannt.[40] Bei einer Trisektorektomie werden auch die Lebergabel und das Segment IV komplett reseziert. Nur die linke bzw. rechte Lebervene verbleibt und eine biliodigestive Anastomose muss angelegt werden.

Bei einer rechtsseitigen erweiterten Hemihepatektomie wird zusätzlich zu den Segmenten V bis VIII das Segment IV partiell (Segment IVa oder IVb) oder komplett entfernt. Bei einer solchen Variante einer LR werden etwa 70-85% des gesamten Leberparenchyms reseziert. Eine erweiterte Hemihepatektomie links hingegen führt zu einem Gewebsverlust von ca. 65-75% und beinhaltet zusätzlich zur Resektion der Segmente II, III, IVa und IVb die Entfernung der Segmente V und/oder VIII. Wie deutlich wird, verursacht eine erweiterte Hemihepatektomie den Verlust des Großteils des Leberparenchyms.

5.3.1.3 Technische Resektabilität

Kow et al. empfehlen allgemein, die folgenden drei Schwerpunkte in die Überlegungen bezüglich einer Leberresektion mit einzubeziehen: Onkologische Angemessenheit, technische Resektabilität und die individuellen gesundheitlichen Patientenbedingungen.

Um eine onkologische Angemessenheit zu wahren, sollte ein Lebertumor selbstverständlich nur dann reseziert werden, wenn dies einen Überlebensvorteil verglichen mit einer konservativen Behandlung mit sich bringt. Daher gilt es zuerst, sicherzustellen, dass keine Fernmetastasen oder extrahepatischen Erkrankungen vorliegen. Fernmetastasen des HCC stellen aktuell noch eine klare Kontraindikation für eine Leberresektion dar, da dies - selbst bei radikaler chirurgischer Entfernung - als ein Indikator für eine schlechte Tumorbiologie und ein schlechtes Überlebens-Outcome gewertet wird. Deshalb sollte eine Leber-MRT- sowie Thorax-CT-Bildgebung guter Qualität durchgeführt werden, bevor über eine Therapieoption entschieden wird.[41]

Betrachtet man weiterhin die technische Resektabilität, so gilt es, Folgendes zu beurteilen:

- Die Lage des Tumors,
- seine Größe
- sowie die Anzahl an Läsionen,
- die vaskuläre Versorgung, Zu- wie Abfluss,
- die biliäre Drainage,
- die Größe des zu verbleibenden Lebergewebes (future liver remnant, FLR)
- sowie dessen Beschaffenheit.[41]

Peripher lokalisierte Tumoren können einfach reseziert werden, wenn das Leberparenchym dies erlaubt. Meist ist eine Resektion in Child-A-Lebern leichter durchzuführen als in solchen in den Stadien B oder C.[41]

Ist ein oder sind mehrere Tumoren tief im Parenchym lokalisiert oder außerordentlich groß bzw. nahe der großen Lebervenen, Portalvenenäste oder Gallengänge, so ist für eine R0-Resektion eine Major-Resektion im Sinne einer anatomischen Resektion (meist Hemihepatektomie) notwendig.[41] Das FLR wird hierbei nicht nur durch das tatsächliche Volumen, sondern auch durch den Anteil der noch funktionellen Zellen definiert. Bei Leberzirrhose ist dieser Anteil naturgemäß verringert. Ein wichtiger Indikator für die Leberzirrhose ist die portale Hypertension. Kow et al. unterstreichen, dass der Chirurg eine Resektion vorsichtig abwägen sollte, wenn radiologische, endoskopische und/oder klinische Hinweise von Splenomegalie, Thrombozytopenie oder Varizen vorliegen. Insbesondere im Falle eines HCC ist die Prognose nach Resektion von der Leberzirrhose abhängig.[41]

5.3.2 Lebertransplantation

5.3.2.1 *Geschichte der Lebertransplantation bei HCC*

Nachdem vormals die Leberresektion die kurative Behandlung der Wahl eines HCC darstellte, wurde die Lebertransplantation ab Ende der 1980er Jahre zunehmend als ernstzunehmende Alternative angesehen.[42, 43]

Dennoch sahen in den frühen 1990er Jahren viele Transplantationszentren, wie auch das U.S. Department of Health and Human Services (HHS), ein HCC als Kontraindikation für eine Lebertransplantation an, da die 5-Jahres-Überlebensrate damals etwa 40% betrug.[42-45] Dies änderte sich ab 1996 mit Einführung der Milan-Kriterien. Sie konstituieren einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des HCC und in der Transplantationsmedizin allgemein.[41, 46] In dieser richtungsweisenden Arbeit wurde gezeigt, dass 75% der Patienten mit kleinen HCCs (unifokaler Tumor mit einem Durchmesser kleiner als 5 cm; oder multifokale Tumoren, jedoch nicht mehr als drei an der Zahl, deren größter Tumor einen Durchmesser <3 cm aufweist; keine makrovaskuläre Infiltration) nach vier Jahren noch am Leben waren, mit einer Gesamtüberlebensrate von 83% nach Lebertransplantation. Zwar untersuchte diese Arbeit lediglich 48 Patienten, dennoch konnten die Ergebnisse in zahlreichen Studien bestätigt werden und sie ist seither ein häufig zitiertes Standardwerk.[46] Seit 1999 wurde in den Vereinigten Staaten deutlich, dass sich die chirurgische Behandlung des HCC von LR (37% → 22%) zu LT (16% → 35%) entwickelte.[42] Die Vorteile einer Lebertransplantation bei HCC sind

offensichtlich. Zum einen erlaubt eine totale Hepatektomie die Entfernung des gesamten Lebergewebes und damit auch okkulten intrahepatischen Metastasen.[47] Zum anderen besteht nach einer Resektion bei HCC (wie oben bereits beschrieben) und vorliegender Leberzirrhose ein 50-70%iges Risiko der Entstehung weiterer HCCs in solch einer chronisch entzündeten (und zirrhotischen) Leber.[48] Das Vorhandensein einer fortgeschrittenen Zirrhose mit assoziierter portaler Hypertension bleibt eine der größten Herausforderungen bei Leber-Resektionen. Eine Lebertransplantation hingegen ersetzt das erkrankte Lebergewebe und rekonstituiert die Leberfunktion.

Mit dem Erfolg der Milan-Kriterien kam jedoch auch zunehmende Kritik an der willkürlichen Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien und der damit einhergehenden restriktiven Indikation für die LT bei HCC. Mit einer strengen Anwendung der Milan-Kriterien werden zahlreiche Patienten, die möglicherweise von einer Lebertransplantation profitieren würden, ausgeschlossen. Ebenso bleiben Fragen wie die des Downstaging oder der sogenannten *Complete Radiological Response* ungeklärt.[49] Yao et al. von der University of California, San Francisco (UCSF) schlugen daher 2001 erweiterte Kriterien vor. In dieser Arbeit hatten HCC-Patienten 1-Jahres-Überlebensraten von 90% und 5-Jahres-Überlebensraten von 75.2% nach orthotoper Lebertransplantation, wenn sie folgende Voraussetzungen erfüllten: ein solitärer Tumor <6.5 cm, oder <3 Knoten, deren größte Läsion <4.5 cm groß ist, mit einem Gesamt-Tumor-Durchmesser von <8 cm. Im Vergleich dazu hatten Patienten außerhalb dieser Kriterien eine 1-Jahres-Überlebensrate von 50% ($p=0,0005$).[41, 50] Im Jahr 2007 veröffentlichte die UCSF-Gruppe eine Validierungsstudie, welche übereinstimmende Ergebnisse mit exzellenten Überlebensraten nach Verwendung dieser erweiterten Kriterien zeigte.[41, 51] Im gleichen Jahr führte auch Singapur die UCSF-Kriterien als Listungs-Kriterien für HCC-Patienten ein, die eine Lebertransplantation benötigen. Diese Kriterien werden außerdem aktuell in den Vereinigten Staaten und Skandinavien verwendet.

In den vergangenen Jahren hat man sich zunehmend von bloßen Beschreibungen der Größe und Anzahl der Tumoren gelöst und letztlich andere Surrogatmarker für die Tumorbilogie gesucht. Diese können zum einen die Biopsie oder das dynamische Verhalten nach der Bridging-to-Transplant-Therapie sein.[1, 52, 53] Zum Teil fließen solche Konzepte bereits in die Organvergaberichtlinien der verschiedenen nationalen und supranationalen Organisationen ein.

5.3.2.2 Technik der Lebertransplantation

Bei der Lebertransplantation wird in der Regel eine quere Oberbauchlaparotomie mit medianer Verlängerung des Schnittes bis zum Processus xiphoideus vorgenommen und die erkrankte Leber inklusive des intrahepatischen Anteils der V. cava explantiert (orthotop). Anschließend werden die

supra- und infrahepatischen Vv. cavae sowie die Pfortader End-zu-End anastomosiert. Die arterielle Anastomose wird dann mit der A. hepatica des Empfängers, der Abzweigung zwischen A. hepatica propria und A. gastroduodenalis, dem Truncus coeliacus oder direkt mit der Aorta durchgeführt. Final wird der Gallengang Seit-zu-Seit oder End-zu-End mit dem Empfänger-Gallengang verbunden. In einigen Zentren wird der Gallengang mittels einer T-Drainage geschient. Ist der Gallengang zu kurz, kann eine Hepatikojejunostomie im Sinne einer biliodigestiven Anastomose mit nach Y-Roux ausgeschalteter Dünndarmschlinge angelegt werden.

Bei der sogenannten Piggy-back-Technik wird ohne den oben genannten Bypass die Empfänger-Cava belassen und die Spender-Cava Seit-zu-Seit anastomosiert. Alle weiteren Anastomosen erfolgen in üblicher Weise.

5.3.2.3 Organallokation bei HCC

Verglichen mit den anderen Eurotransplant-Mitgliedsstaaten ist Deutschland das Land mit den meisten Patienten auf der Warteliste. Im Jahr 2020 standen insgesamt ca. 9500 Menschen auf der Warteliste, um ein Spenderorgan zu bekommen, aktuell sind es etwa 8.496 Menschen. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um eine Spenderniere.[54, 55]

Im Jahr 2018 gab es insgesamt 1301 neue Anmeldungen für die Lebertransplantations-Warteliste sowie 1515 Abgänge. Diese Abgänge setzten sich aus 288 verstorbenen Patienten und 877 transplantierten Patienten zusammen, sowie 350 Fällen, in denen ein anderer, nicht näher spezifizierter Grund den Abgang von der Liste verursachte. Insgesamt lässt sich ein Rückgang der Anzahl der Anmeldungen auf der Lebertransplantations-Warteliste erkennen, der auch die Jahre zuvor schon sichtbar war. Lebertransplantationen nach Lebendspende wurden 2018 weniger durchgeführt als zuvor, Lebertransplantationen nach postmortaler Organspende wurden häufiger vorgenommen. So fanden 2018 insgesamt 820 solcher Transplantationen statt, 2017 waren es noch 760.[56] Setzt man die 1872 Menschen, die 2018 auf der Warteliste für eine Lebertransplantation standen, in Bezug zu den 877 stattgefundenen Lebertransplantationen im selben Jahr, so zeigt sich deutlich, dass eine Organknappheit in Deutschland herrscht. Der Organmangel ist eine Güterknappheit. Um eine annäherungsweise gerechte Verteilung möglich zu machen, wurde das Model-for-Endstage-Liver-Disease- (MELD-) System als dringlichkeitsbasierte Vergaberichtlinie eingeführt. Demnach werden normalerweise die Patienten mit dem höchsten Bedarf für eine Transplantation bevorzugt.

Bei allen chronisch lebererkrankten Patienten auf der Warteliste wird die Dringlichkeit einer Transplantation mittels des MELD-Scores evaluiert. Dieser war 2000 für die Beurteilung der Überlebenschancen nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen

Shunts (TIPS) entwickelt worden.[57] Es konnte jedoch in der Folgezeit gezeigt werden, dass der Score auch zur Evaluierung des Schweregrades einer chronischen Lebererkrankung im Endstadium herangezogen werden kann. Dabei spricht ein geringer MELD-Score für ein geringeres und ein hoher MELD-Score für ein höheres Risiko eines letalen Ausgangs innerhalb der nächsten drei Monate. Er wird mithilfe der folgenden Formel aus den Laborwerten von Serumkreatinin, Serumbilirubin und Prothrombinzeit (International Normalized Ratio, INR) berechnet:

$$6,3 + [0,957 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643] \times 10$$

Das Ergebnis wird daher dann als „labMELD“ bezeichnet.[58]

Bei spezieller Indikation wie dem HCC bildet der labMELD die Dringlichkeit der Erkrankung nicht ausreichend ab. Viele HCC-Patienten haben eine Child A-Zirrhose mit erhaltener Leberfunktion. Hier spielt die Dauer auf der Warteliste eine hervorgehobene Rolle, da sich in der Zwischenzeit Metastasen oder ein nicht aufhaltbarer Progress ausbilden können. Somit wurden mit dem MELD-System sogenannte *Standard Exceptions* (SE) eingeführt. Dieser künstlich angehobene MELD-Score wird „matchMELD“ genannt. Sollte ein Patient in der Zwischenzeit noch nicht transplantiert worden sein, wird dessen matchMELD gemäß einem Anstieg der angenommenen 3-Monatssterblichkeit alle drei Monate erhöht (Tabelle 1).

Angenommene 3-Monats-Sterblichkeit	match-MELD
10%	20
15%	22
20%	23
25%	25
30%	26
35%	27
40%	28
45%	29
50%	30
55%	31
60%	32
65%	33
70%	34
80%	35
90%	37
95%	39
100%	42

Tabelle 1. MatchMELD in Abhängigkeit der angenommenen 3-Monatssterblichkeit.

In Abhängigkeit von der Blutgruppe werden die primären Organangebote meist bei MELD-Scores (labMELD und matchMELD) zwischen 25 und 35 gemacht.[20, 59] Die Chance auf eine Standard Exception haben Patienten jedoch aktuell nur, wenn Sie die Milan-Kriterien erfüllen. Patienten außerhalb der Milan-Kriterien werden nach zentrumsspezifischen Richtlinien auf der Zentrumsliste mit Organen aus der sogenannten *Rescueallocation* (alte bzw. marginale Donoren) transplantiert.

Im Gebiet der OPTN/UNOS (Organ Procurement and Transplantation Network des United Network for Organ Sharing) werden die SE-Punkte nun auch an Patienten vergeben, die sich zunächst außerhalb der Milan-Kriterien befunden hatten, deren Tumorlast nach der Behandlung aber wieder als innerhalb der Milan-Kriterien einzustufen war. Außerdem gilt in solchen Fällen, dass das AFP unter 1000 ng/ml liegen oder im Anschluss an die Behandlung auf unter 500 ng/ml gesunken sein muss.[60]

5.3.3 Rezidive nach chirurgischer Resektion/Transplantation

Bei der chirurgischen Resektion muss, anders als bei der Transplantation, keine Verfügbarkeit eines transplantierbaren Organs berücksichtigt werden, was ein großer Vorteil ist. Jedoch birgt die zurückbleibende, häufig zirrhotische Restleber ein hohes Risiko eines Tumorrezidivs. Einige Studien berichten sogar von Rezidiven bei 50 bis 70% der Patienten. Besonders bei Patienten mit chronischer Hepatitis ist das krankheitsfreie Überleben kurz.[41, 61] Daher ist es wichtig, die Wahrscheinlichkeit für ein HCC-Rezidiv vorherzusagen. Hierzu existieren bereits eine Vielzahl an Studien, die sich mit dieser Risikoabschätzung beschäftigen. Die hier vorliegende Arbeit versucht in diesem Zusammenhang einen neuen Weg zu gehen. In dieser Arbeit wird nicht nur die Tumorummunologie, sondern auch die Leberfunktion in die Einschätzung der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit mit einbezogen. Ein weiterer prognostischer Marker, der einen Hinweis auf die Tumorbiologie und damit auf das Rezidivrisiko nach LR geben kann, ist das alpha-Fetoprotein (AFP). Erhöhte Werte sind mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert. Die in den Studien angegebenen Grenzwerte zwischen 100-1000 ng/ml variieren jedoch erheblich. Andere Biomarker, wie das Neutrophilen/Lymphozyten-Verhältnis haben bisher noch keine weite Anwendung gefunden.[62]

Die LT ist die optimale Behandlung für ausgewählte Patienten mit HCC und Zirrhose. Theoretisch würden die meisten Patienten ohne extrahepatisches Tumorwachstum oder makrovaskuläre Invasion mehr oder weniger von der LT profitieren. Mit den aktuellen Vergaberichtlinien kann eine Rezidivfreiheit über 5 Jahre bei bis zu knapp 80% der Patienten erreicht werden.[1, 63] Diese basieren jedoch wie oben beschrieben auf den sehr restriktiven Milan-Kriterien. Aufgrund dieser oben genannten Gründe wurde in den letzten Jahren versucht, die Grenzen für die akzeptable Anzahl und Größe von

Tumoren zu verschieben (UCSF, Up-to-7, Toronto-Kriterien). Bei Anwendung dieser Kriterien blieben die Rezidivraten relativ niedrig, aber heterogen.[8, 28, 64] Mit den UCSF-Kriterien können gemeinhin Überlebensraten von 75% nach 5 Jahren erreicht werden. Wenn man die Up-to-7 Kriterien anlegt, dann haben 81% (der Up-to-7 In-Patienten) kein Rezidiv in den ersten fünf Jahren nach der Transplantation.[65] Diese Ergebnisse wurden treffend mit dem Metro Ticket Model zusammengefasst. Im Prinzip konstatieren die Autoren, dass mit steigender Anzahl und Größe als indirekte Marker der Tumorbiologie die Rezidivrate steigt und das Überleben als Folge sinkt.[66, 67] Grät et al. zeigten in einer Analyse, dass auch innerhalb der erweiterten Kriterien (UCSF und Up-to-7) Patienten mit einem ungünstigen Ausgang identifiziert werden können.[68] Dies unterstreicht, dass die Größe und Anzahl keine guten Surrogatmarker für die Tumorbiologie sind, sondern andere Marker identifiziert werden sollten. Im Jahre 2006 konnten Otto und Kollegen zeigen, dass das radiologische Ansprechen zum Beispiel einen sehr starken prädiktiven Wert bezüglich des tumorspezifischen Überlebens hat.[69] Ähnliches konnte ebenfalls von der Gruppe in Toronto in zwei Studien, die die Tumorbiologie anhand einer Biopsie maßen, bestätigt werden. In München werden Patienten, die sich außerhalb der Standard-Exception-Kriterien befinden, einem dynamischen Selektionsprozess unterzogen (Abbildung 5). Dieser beinhaltet eine sechsmonatige Beobachtungszeit, einen AFP-Wert von unter 400 ng/ml sowie eine *Surveillance* (Überwachung) der Erkrankung nach einer Bridging-Therapie, wobei Patienten mit einem Krankheitsfortschritt ausgeschlossen wurden.[1]

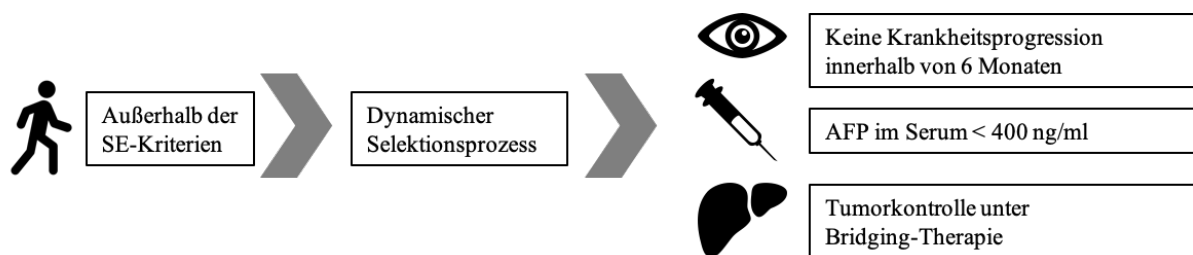


Abbildung 5. Außerhalb der SE-Kriterien. Dynamischer Selektionsprozess. SE = Standard Exception. AFP = α -Fetoprotein-Wert

Die Erweiterung der Indikation der Lebertransplantation durch die Verwendung von dynamischen Kriterien bei HCC scheint offenbar gute Ergebnisse für die Patienten zu erzielen, jedoch erhöht dies den Druck auf den Donorpool und verschärft somit den Organmangel. Es ist bekannt, dass 20-30% der frühen HCC-Patienten sowohl reseziert als auch transplantiert werden können. Aus diesem Grund ist es nötig, nicht nur nach Erweiterungen der Indikationen zu forschen, sondern ganzheitlich die Allokation zwischen Resektion und Transplantation anhand neuer Aspekte zu definieren.

5.4 Nicht-chirurgische Therapie des HCC

Bei der Behandlung des HCC stehen neben den chirurgischen Therapieoptionen auch ablativ Verfahren sowie systemische Therapien zur Verfügung (Abbildung 2). [70-72]

Ein HCC im BCLC-Stadium 0 oder A sollte, wenn keine Leberzirrhose vorliegt, primär reseziert werden, kann jedoch in speziellen Fällen (Tumor unter 2 cm) auch einer Radiofrequenzablation (RFA) zugeführt werden.

Bei einem HCC im BCLC-Stadium B sollte immer geprüft werden, ob eine Resektabilität besteht. Meist werden allerdings lokale Verfahren, wie die RFA, die TACE (Erstlinientherapie im BCLC-Stadium B) sowie die selektive interne Radiotherapie (SIRT) durchgeführt.

Im BCLC-Stadium C bzw. Stadium B nach Progress unter Therapie können als systemische Therapie Multikinase-Inhibitoren oder monoklonale Antikörper zur Anwendung kommen. Als Erstlinientherapie steht der Multikinase-Inhibitor Sorafenib zur Verfügung. Alternativ kann der Multikinase-Inhibitor Lenvatinib Anwendung finden oder eine Kombination der monoklonalen Antikörper Atezolizumab plus Bevacizumab eingesetzt werden. Als Zweitlinientherapie nach Versagen von Sorafenib können bei erhaltener Leberfunktion (Child-A) und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1) Regorafenib (Multikinase-Inhibitor), Cabozantinib (Multikinase-Inhibitor) und Ramucirumab in Erwägung gezogen werden.

Im BCLC-Stadium D sollte eine palliative symptomorientierte Therapie erfolgen (best supportive care, Palliativversorgung, psychoonkologische Betreuung, symptomatische Behandlungen).

5.4.1 Ablative Therapien

Zu den ablativen Verfahren zählen die RFA, die TACE, die perkutane Ethanolinjektion (PEI) sowie die SIRT.[28, 70, 73-76] Diese werden in palliativer, teils auch in kurativer Absicht (in den BCLC-Stadien A und B) eingesetzt und verursachen durch verschiedene Mechanismen eine Verkleinerung und teils eine Vernarbung des Karzinoms.[70]

Die deutsche Leitlinie empfiehlt momentan allerdings lediglich die RFA als Standard zur perkutanen Lokalablation bei HCC.[70] Bei diesem Verfahren (*also der RFA*) werden über einen Ablationskatheter Elektroden in den Tumor eingebracht und darüber Moleküle innerhalb des HCC durch

Radiofrequenzwellen, d.h. eine gepulste Abgabe von Hochfrequenzstrom, in Schwingung versetzt. Dadurch wird Wärme erzeugt, welche zu einer Hitzenekrose und damit Destruktion des umliegenden Gewebes führt.[39] Selbst bei kurativer Intention kann die RFA als alleinige Behandlung angewandt werden. Allerdings kommt es danach in 70% der Fälle zu einem Lokalrezidiv innerhalb der folgenden fünf Jahre.[39] Alle bisher durchgeführten Studien ergaben eine höhere Lokalrezidivrate nach RFA als nach Resektion.[28] Der RFA kann sich des Weiteren zum Bridging beziehungsweise zur Verkleinerung (Downsizing) des Tumors bis zu einer Transplantation bedient werden. Die Mortalität nach RFA liegt bei lediglich 0.5%, womit sie eine sichere Therapieoption darstellt, nach der wenige Komplikationen zu erwarten sind. Gleichzeitig zeigt sie aber eine gute Wirksamkeit bei HCC, sofern die Milan-Kriterien erfüllt sind und die Leberfunktion erhalten ist.[28, 39] Sehr seltene Komplikationen nach RFA stellen subkapsuläre Hämatomate, Verletzungen der Gallenwege, Blutungskomplikationen oder Verletzungen angrenzender Strukturen und Organe dar.[28, 77] Bei der Frage, ob die RFA eine gute Option für einen jeweiligen Patienten darstellt, gilt es, eine Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung der jeweiligen Erfahrungen und Gegebenheiten der behandelnden Klinik zu treffen.

Eine ultraschallgesteuerte perkutane Ethanolinjektion ist aufgrund der Vorteile und der großen Effektivität der RFA, denjenigen Patienten vorbehalten, bei welchen eine RFA aufgrund technischer Einschränkungen nicht durchgeführt werden kann.[70, 74, 76] Somit wird die Alkoholinstillation heutzutage fast komplett durch die RFA ersetzt. Die PEI ist jedoch beispielsweise bei vorliegender Pseudokapsel vorteilhaft, da das injizierte Ethanol nicht abströmt und so effektiv die gewünschte Tumordestruktion induzieren kann.[39, 76]

Ist ein Tumor zu groß oder bestehen zu viele Tumor-Herde, sodass kurative Therapieoptionen nicht durchführbar sind, gilt die TACE als palliative Behandlung der Wahl.[74] Dies empfiehlt auch die aktuelle Leitlinie: „Ist bei Patienten ein kurativer Ansatz nicht möglich und zeigt sich ein solitärer Herd oder ein multifokales HCC ohne extrahepatischen Befall sowie ein ECOG-Stadium <2 bei einem Child-Pugh-Stadium A oder B, so sollte die Durchführung einer TACE in Erwägung gezogen werden.“[28, 78, 79] Auch eine systemische Metastasierung bedeutet keine absolute Kontraindikation. Denn ein Befall von Lymphknoten hat beispielsweise keinen relevanten Einfluss auf die Prognose des Patienten.[28, 80] Dieses Verfahren (*also die TACE*) kombiniert zwei verschiedene therapeutische Methoden: Zum einen wird dabei durch Embolisation (z.B. mittels Lipiodol) die Sauerstoffversorgung des Tumors, wenn möglich, vollständig unterbrochen.[79] Dabei ist von Vorteil, dass das HCC zum größten Teil arteriell versorgt wird. Diese Embolisation findet über einen über die A. femoralis bis in die Segmentarterien der Leber eingebrachten Katheter superselektiv statt. Zum anderen wird

gleichzeitig ein Chemotherapeutikum, wie beispielsweise Adriamycin, intraarteriell über denselben Katheter appliziert. Unter Berücksichtigung der limitierenden Toxizität des Chemotherapeutikums kann die TACE im Therapieverlauf wiederholt angewandt werden.[39] Eine mehrfache Anwendung dieses Verfahrens ist sogar, da eine maximale Wirksamkeit versprechend, möglicherweise ratsam.[28, 81] Bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumor sowie zulänglicher Funktion der Leber ist die TACE einer rein supportiven Behandlung überlegen. Dabei kann ein Überlebensgewinn von sechs bis zehn Monaten erzielt werden.[28] Es gilt zu beachten, dass bei Durchführung einer TACE auf eine ausreichende analgetische sowie antiemetische Begleittherapie geachtet werden sollte, um ein Postembolisationssyndrom mit Schmerzen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen verhindern zu können.[28]

Die SIRT ist heutzutage noch kein Standardverfahren bei HCC, wurde jedoch in letzter Zeit in einigen Zentren eingeführt und in neueren Studien untersucht.[28] Für dieses Verfahren wird mittels eines eingeführten Katheters Yttrium-90, also strahlende Sphären, in den Tumor eingebracht. Diese strahlen zum einen lokal und zeitlich limitiert, zum anderen führen sie zu einer mechanischen Embolisation.[75]

5.4.2 Systemische Therapien

Systemtherapien stehen bei HCC noch nicht allzu lange zur Verfügung. Herkömmliche Chemotherapeutika wie Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von HCC sind wenig spezifisch, haben keine bedeutende therapeutische Wirkung, aber toxische Nebenwirkungen auf Organe, insbesondere die Leber, die in den meisten Fällen deutlich vorgeschädigt ist. In den letzten Jahren hat die Forschung zu molekularen zielgerichteten Therapien vielversprechende Ergebnisse gezeigt.[82] Sorafenib, ein Multikinase-Inhibitor, war die erste orale zielgerichtete Erstlinientherapie, die 2007 für inoperable HCC zugelassen wurde. Seine Zielstrukturen stellen B-RAF und RAF-1, zwei Serin-Threonin-Kinasen, sowie der Endothelwachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) und der Thrombozytenwachstumsfaktorrezeptor beta (Platelet-derived growth factor receptor beta, PDGFR- β), zwei Tyrosinkinase, dar. Sorafenib gilt als Erstlinientherapie im BCLC-Stadium C mit erhaltener Leberfunktion (bis Child-A), unter Umständen auch im BCLC-Stadium B bei erhaltener Leberfunktion und Tumorprogress unter lokalablativen Therapieverfahren.

Sorafenib weist eine zweifache Anti-Tumor-Wirkung auf: Es hemmt direkt die Proliferation von Tumorzellen, indem es die durch RAF/MEK/ERK vermittelten Zellsignalwege blockiert, und es hemmt indirekt das Wachstum von Tumorzellen, indem es die Tumorangiogenese über die Inhibition von Rezeptoren für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) sowie den Thrombozytenwachstumsfaktor (Platelet-derived growth factor, PDGF) blockiert.[83-85] Die

Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (SHARP-Studie) zeigten, dass das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS) in der mit Sorafenib behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe um etwa 3 Monate verbessert wurde (10.7 vs. 7.9 Monate).[28] Die Patienten leiden nach Sorafenib-Gabe vor allem unter gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, einer Verschlechterung der Leberfunktion sowie selten auch unter gastrointestinalen Blutungen. Außerdem kann das Hand-Fuß-Syndrom auftreten.[28]

In einer multinationalen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie im asiatisch-pazifischen Raum wurde in der mit Sorafenib behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine gewisse Verbesserung des medianen Überlebens beobachtet (6.5 vs. 4.2 Monate).[86]

Die Ergebnisse der beiden Studien deuten darauf hin, dass Sorafenib als Standard-Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem HCC eingesetzt werden könnte. In der klinischen Anwendung wurden jedoch Unterschiede in der Wirksamkeit von Sorafenib (bei verschiedenen Patienten) festgestellt. Für Patienten mit einer Leberzirrhose im Child-Turcotte-Pugh-Stadium B konnte bisher noch kein Nutzen von Sorafenib dokumentiert werden. Somit empfiehlt die aktuelle Leitlinie die Gabe des Multikinaseinhibitors lediglich bei einem Child-Turcotte-Pugh-Stadium A, also einer guten Leberfunktion, sowie bei einem ECOG-Level 0, 1 oder 2, also einem guten Allgemeinzustand.[28, 71, 86] Darüber hinaus können Tumore leicht eine Resistenz gegen Sorafenib entwickeln, wobei der Mechanismus dieser Resistenz unklar ist.[87] Daher müssen alternative Therapieoptionen/Präparate entwickelt werden, um dem Problem der Arzneimittelresistenz zu begegnen.

Lenvatinib ist ein selektiver Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor (darunter VEGFR1, 2 und 3, FGFR1, 2, 3 und 4, PDGFR- α und - β , c-KIT und RET) mit small molecules (*kleinen Molekülen*).[88-90] Die Hemmung von FGFR4 wird als der zentrale Mechanismus der Anti-Tumor-Wirkung von Lenvatinib angesehen.[90] In-vitro-Experimente haben gezeigt, dass Lenvatinib sowohl den VEGF- als auch den FGF-Signalweg hemmen und die Proliferations-Signale von VEGFR und FGFR hemmen kann.[91] Die Ergebnisse der multizentrischen Phase III-Studie REFLECT zeigten, dass Lenvatinib Sorafenib in Bezug auf das Gesamtüberleben nicht unterlegen war, aber bei allen sekundären Endpunkten (objektive Ansprechrates, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung) überlegen war. Außerdem sind die mit Lenvatinib verbundenen unerwünschten Wirkungen in der Regel beherrschbar. Daher haben im Jahr 2018 mehrere Länder (darunter auch Deutschland) Lenvatinib als systemische Erstlinienbehandlung als Alternative zu Sorafenib für inoperable HCC-Patienten zugelassen.[88, 92, 93]

Tumorwachstum und -progression sind mit einem unterdrückten Immunsystem verbunden. Tumorzellen können verschiedene Immun-Checkpoint-Signalwege aktivieren, die immunsuppressive Funktionen haben.[94] Beim HCC sind das Protein „programmierter Zelltod-1“ (programmed cell death-1, PD-1), der programmierte Zelltod-Ligand 1 (PD-L1) und das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Protein 4 (CTLA-4) die relevanten Immun-Checkpoints.[95] Die Entwicklung von Immuncheckpointinhibitoren (immune checkpoint inhibitors, ICI) ist ein Meilenstein auf dem Gebiet der Immunonkologie, da sie die Checkpoint-vermittelte Signalübertragung hemmen, um tumorspezifische T-Zellen zu reaktivieren und so eine Anti-Tumor-Wirkung zu erzielen.[96] Nivolumab zeigte in der Checkmate 040-Studie eine Tumorausreichte von etwa 20%. In einigen Fällen konnte sogar eine komplette Remission erreicht werden.[97] Darüber hinaus erzielte Pembrolizumab ähnliche Ergebnisse wie Nivolumab (KEYNOTE-224).[98] Im Jahr 2020 wurden in Deutschland mehrere ICI für die HCC-Behandlung zugelassen.

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie IMBrave zeigten, dass Atezolizumab (monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper) in Kombination mit Bevacizumab (humanisierter monoklonaler Anti-VEGF-Antikörper) ein besseres Gesamt- und progressionsfreies Überleben als Sorafenib aufweist. Aus diesem Grund ist Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab für die Erstlinientherapie bei Patienten mit inoperablem HCC zugelassen.[99, 100] In der klinischen Praxis hat sich diese Therapie zu einem Eckpfeiler der Behandlung des inoperablen HCC entwickelt. Darüber hinaus haben Regorafenib, Cabozantinib, Ramucirumab und Nivolumab das Potenzial, als Zweitlinien-Therapieoptionen eingesetzt zu werden, und können bei einigen Patienten die OS-Raten verbessern.[88]

Seit 2019 kann nun auch der monoklonale Antikörper Ramucirumab eingesetzt werden, welcher die Aktivierung des VEGFR-2 inhibiert und somit die Angiogenese innerhalb des Tumors hemmt bzw. erschwert. Dieser kam bisher unter anderem bei der Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms sowie des Adenokarzinoms des Magens zur Anwendung. Durch die Ergebnisse zweier randomisierter, placebokontrollierter Phase-III-Studien, die beide einen signifikanten Überlebensvorteil nach Ramucirumab-Gabe zeigten, wurde die Zulassungserweiterung unterstützt. Ramucirumab als Monotherapie kann nun bei Patienten im Erwachsenenalter mit fortgeschrittenem bzw. inoperablem HCC, einem AFP von ≥ 400 ng/ml und der vorherigen Behandlung mit Sorafenib eingesetzt werden.[72]

Die im Juli 2022 aktualisierte S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome empfiehlt aufgrund von Phase-III-Daten (Level of Evidence 1) in Bezug auf das fortgeschrittene HCC für „Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit

Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisierung, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann,“ (Empfehlungsgrad A):

- a) eine Kombinationstherapie mit Atezolizumab (PD-L1-Antikörper) und Bevacizumab (VEGF-Antikörper),
- b) Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib und Lenvatinib (bei Kontraindikation gegen die Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab); und bei Z.n. Vortherapie mit Sorafenib, Regorafenib und Cabozantinib,
- c) oder, bei Z.n. Sorafenib-Behandlung und einem AFP-Wert von ≥ 400 ng/ml, eine Therapie mit dem VEGF-R2-Antikörper Ramucirumab.[88, 99-101]

Insgesamt unterstrichen die Autoren dieser S3-Leitlinie, dass die Überlegenheit von Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib zu einer „Verschiebung der zuvor etablierten Therapielinien“ geführt habe.[101]

5.5 Hypothese

In einer Subgruppe von frühen HCC-Patienten kann die Leberresektion ähnlich gute Ergebnisse wie die Lebertransplantation erreichen. Die Auswahl dieser Patienten kann basierend auf einfach zugänglichen Surrogat-Parametern der Tumorimmunologie und der Leberbiologie erfolgen.

6 Material und Methoden

6.1 Studienart

Es wurde eine retrospektive klinische Datenbank erstellt, welche alle aufgrund eines HCC behandelten Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Klinikums der Universität München von 2007 bis einschließlich 2015 umfasste. Um ein vollständiges Bild der Behandlung zu erhalten, beinhaltete die Datenbank alle transplantierten und resezierten Patienten sowie auch alle für die Transplantation gelisteten und für die Resektion vorgesehenen Patienten mit einem HCC.

6.2 Datenschutz

Die Analyse wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München genehmigt (# EK-LMU-258-16).

Es wurden nur diejenigen Daten erhoben, welche aus dem Behandlungsvertrag ohnehin bekannt sind. Mit der Einsicht in die Akte erfolgte eine irreversible, anonymisierte Erfassung der Daten. Durch die Verwendung eines randomisierten Zahlencodes ist es nicht mehr möglich, Rückschluss auf die Identität des Patienten zu ziehen.

6.3 Patienten und Daten

Für die retrospektive Analyse wurden alle Patienten, welche zwischen dem 1. Januar 2007 und dem 31. Dezember 2015 für eine Lebertransplantation oder Leberresektion gelistet wurden, erfasst. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem fibrolamellären HCC. Dieser äußerst seltene Tumor ist ein histologischer Subtyp des HCC und entwickelt sich bei sehr jungen Patienten (bis zu 40 Jahren). Dieser Subtyp scheint eine andere Tumorbiologie mit besseren Überlebensraten als „normale“ HCCs zu haben. Die Daten wurden dabei sowohl aus dem elektronischen System als auch aus den Papierakten des Klinikums Großhadern erhoben. Dabei wurden demographische, krankheitsspezifische (onkologische) Informationen, Leberfunktionstests, Routine-Laborwerte sowie Komplikationen und Überlebensdaten in unserer Datenbank gespeichert. Die einzelnen verwendeten Variablen sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Nach irreversibler Anonymisierung wurden die Daten in eine Excel-Datenbank (Microsoft Excel für Mac, Version 15.19, Microsoft Corporation, Redmond USA) eingefügt.

Parameter der Datenerhebung		
Bezeichnung	Erläuterung	Kodierung
Gender	Geschlecht	m=männlich; w=weiblich
Date of diagnosis	Diagnosezeitpunkt	dd/mm/yy
Time to operation	Zeit bis zur OP	dd/mm/yy
Age at diagnosis	Alter zum Zeitpunkt der Diagnose	y
Ascites	Aszites	1=positiv; 0=negativ
Cirrhosis	Zirrhose	1=positiv; 0=negativ
Child	Child-Turcotte-Pugh-Score	0,A,B,C
Hcv	Hepatitis C	1=positiv; 0=negativ
Hbv	Hepatitis B	1=positiv; 0=negativ
Etoh	Alkoholabusus	1=positiv; 0=negativ
Number of lesions	Anzahl der Tumore in der Bildgebung	1-5
Milan imaging	Milan-Kriterien in der Bildgebung	1=positiv; 0=negativ
Makrovaskular	Makrovaskuläre Infiltration in der Bildgebung	1=positiv; 0=negativ
Number of lesions	Anzahl der Tumore in der Pathologie	1-5
Milan pathology	Milan-Kriterien in der Pathologie	1=positiv; 0=negativ
Mikrovascular	Mikrovaskuläre Infiltration in der Pathohistologie	1=positiv; 0=negativ
UICC stage	UICC-Stadium (Union Internationale Contre le Cancer)	1-4
WHO grading	Edmondson-Steiner-Grading	1-3
Recurr	Rezidiv	1=positiv; 0=negativ
Time to recurr	Zeit bis zum Rezidiv	Monate

Time to death	Zeit bis zum Tod	Monate
Status death	Status Tod	1=negativ; 2=positiv
Status recurr	Status Rezidiv	1=negativ; 2=positiv
Status dfs	Status lebendig und Rezidiv oder Tod	1=negativ; 2=positiv
Time Follow-up	Zeit Follow-up	Monate
Complications	Klassifikation nach Clavien-Dindo	I°-V°
Bili	Bilirubin gesamt	mg/dl
Alb	Albumin	g/dl
Afp	AFP (Tumormarker)	ng/ml
Alt	ALT (Alanin-Aminotransferase)	U/l
Ast	AST (Aspartat-Aminotransferase)	U/l
Aptt	aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)	sec
Inr	INR (International Normalized Ratio)	
Crea	Kreatinin	mg/dl
Crp	C-reaktives Protein	mg/dl
Leukocytes	Leukozyten	G/l
Neutro	Neutrophile	G/l
Eosino	Eosinophile	G/l
Basophil	Basophile	G/l
Mono	Monozyten	G/l
Platelets	Plättchen	G/l
Ibi	Inflammation based index	

Ks	King's Score	Continuous Scale (1 Kommastelle)
Meld	MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease)	6 - 40 Punkte
Mgps	modified Glasgow Prognostic Scale	Continuous Scale (1 Kommastelle)

Tabelle 2. Verwendete Abkürzungen und Variablen.

6.4 Inflammationscores

Mittels der oben genannten Variablen, die für die LR und LT erfasst wurden, konnten klinische sowie laborchemische Scores berechnet werden. Folgende Scores wurden, basierend auf den oben aufgeführten Werten, kalkuliert:

- Der *Inflammation-Based-Index* (IBI) ist ein ordinal skaliertes Punktwert, welcher aus den Werten von Albumin und dem C-reaktiven Protein (CRP) berechnet wird.
Es gilt Albumin ≥ 35 g/l \rightarrow Score: 0, und Albumin < 35 g/l \rightarrow Score: 1. Analog hierzu CRP < 10 mg/dl \rightarrow Score: 0, und CRP ≥ 10 mg/dl \rightarrow Score: 1.
Laut den Autoren der Originalarbeit, in welcher der IBI eingeführt wird, spricht ein IBI von 0 für ein niedriges, ein IBI von 1 für ein mittleres und ein IBI von 2 für ein hohes Mortalitätsrisiko nach Leberresektion.[102]
- Der modifizierte *Glasgow Prognostic Score* (mGPS) ist ebenfalls ein ordinal skaliertes Inflammationsscore. In der Erstbeschreibung wurde er verwendet als Surrogatmarker der Tumorummunologie. Der mGPS setzt sich zusammen aus:[103, 104]
CRP ≤ 10 mg/l und Albumin ≥ 35 g/l: 0
CRP > 10 mg/l und Albumin ≥ 35 g/l: 1
CRP > 10 mg/l und Albumin < 35 g/l: 2
- Die *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) ist ein errechneter Zahlenwert auf der sogenannten Intervallskala, welcher sich aus dem Verhältnis zwischen Neutrophilen und Lymphozyten errechnet.
- Der *King's-Score*[105], ebenfalls ein Intervallwert, beschreibt die Leberfunktion und wurde ursprünglich zur Vorhersage der Zirrhose von HCV-Patienten entworfen. Der King's-Score errechnet sich wie folgt: Alter bei Diagnose x INR x AST / Thrombozytenzahl.

- Der *MELD*-Score wird zur Einstufung der Schwere einer Lebererkrankung verwendet. Er dient der Priorisierung von Patienten für eine Lebertransplantation. Je höher der Score, desto schlechter ist die Prognose.

$$\begin{aligned}
 MELD &= 3.78 \times \ln[\text{Serumbilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[INR] \\
 &+ 9.57 \times \ln[\text{Serumkreatinin (mg/dL)}] \\
 &+ 6.43 \times \text{Ätiologie (0: cholestatisch oder alkoholisch, 1: anderweitig)}
 \end{aligned}$$

Aufgrund des komplexen Problems der Leberzirrhose wurden folgende Annahmen hinzugefügt: Falls der Patient in den letzten sieben Tagen zweimal dialysiert wurde, wird das Serumkreatinin mit 4.0 angegeben. Jeder Wert unter 1 erhält den Wert 1 (z.B. falls das Bilirubin 0.8 ist, wird ein Wert von 1.0 benutzt), um das Auftreten von Werten unter 0 zu vermeiden. Der natürliche Logarithmus von 1 ist nämlich 0 und jeder positive Wert unter 1 würde zu einem negativen Wert führen.

- Der *ECOG Performance Status* gibt, ähnlich dem Karnofsky Performance Status, mit Hilfe von sechs Punkten den Aktivitätsstatus des Patienten wieder, wobei 0 einer normalen, uneingeschränkten Aktivität und 5 dem Tod des Patienten entspricht. Somit ist dieser Score ebenfalls ordinalskaliert.

6.5 Standardisiertes Management der HCC-Patienten

Die Diagnose des HCC beruht auf den nationalen Richtlinien für Lebertransplantation des HCC. Dazu gehört sowohl die Bestimmung des AFP (>400 ng/ml) als auch die Verwendung von Kontrastmittelverstärkter Bildgebung (CT/MRT/Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall (CEUS)) zur Darstellung und morphologischen Einschätzung von Läsionen in den einzelnen Lebersegmenten. Die charakteristische Vaskularisation des HCC dient dabei als wesentliches diagnostisches Kriterium. Es wird insbesondere die arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym als hinreichend sicherer Nachweis eines HCC gewertet.[70]

Patienten mit unklarem Befund unter 1 cm wurden nach 3 Monaten nochmalig bildmorphologisch kontrolliert. Bei entsprechender kompensierter Leberfunktion und hinreichend großem unklarem Befund wurden vereinzelt Biopsien entnommen.

Patienten mit einer gesicherten HCC-Diagnose wurden regelhaft in einem organspezifischen (gastrointestinalen) Tumorboard besprochen, wo die Therapie interdisziplinär festgelegt wurde. Das interdisziplinäre Transplantationsgremium stimmte allen Listungen für eine Lebertransplantation sowie der Priorisierung anhand der „Standard Exception Criteria“ für das HCC zu. Diese „Standard Exception Criteria“ basieren auf der Größe und Anzahl der HCC-Läsionen, auch als T2-Kriterien bekannt, und dem AFP-Wert. Sie unterscheiden sich nur geringfügig von den zuvor besprochenen Milan-Kriterien. Dabei werden die Kriterien erfüllt, wenn:

- AFP < 1000 ng/ml und eine Läsion zwischen 2 und 5 cm groß ist, oder drei Läsionen vorliegen, welche jeweils zwischen 1 und 3 cm groß sind.

Patienten mit einer nach den Münchener Kriterien guten Tumorbiologie konnten nach diesem zentrumspezifischen dynamischen Prozess zusätzlich auch außerhalb der SE-Kriterien im Sinne einer Zentrumslistung gemeldet werden. Sie wurden mit Lebern, die als Zentrumsangebote alloziert wurden, transplantiert.[106]

Die Leberresektion wurde allen Patienten angeboten, welche eine gleichbleibende Leberfunktion, keine Zirrhose oder Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP) A oder B+, keine ösophagealen Varizen, keine klinisch oder radiologisch nachweisbaren Zeichen einer portalen Hypertension (Caput medusae, vergrößerte Milz, Thrombozytopenie) und ein Serum-Bilirubin von ≤ 2 mg/dl aufwiesen. Morphometrische Kriterien wurden hierbei nicht in Betracht gezogen.

Bei allen Patienten, bei denen diese Resektionskriterien nicht erfüllt werden konnten, wurde die Durchführbarkeit einer Lebertransplantation evaluiert.

6.6 Die Biological Resection Criteria (BRC)

Um einen Surrogatmarker der tumorimmunologischen Reaktion und der Leberbiologie zu entwickeln, wurden die in Abschnitt 6.4 genannten Scores entsprechend der genannten Hypothese in Bezug auf das Gesamtüberleben (Overall Survival) nach Resektion mit einer univariaten Kaplan-Meier-Analyse getestet. Die Scores, die das Überleben in einander signifikant unterscheidende Gruppen unterteilen konnten, wurden für die „biologischen Resektionskriterien“ (BRC) in Betracht gezogen. Zudem wurde nach folgender Heuristik ausgewählt: Es wurde darauf geachtet, dass viele standardmäßig verfügbare klinische sowie Laborparameter einbezogen werden konnten. Es wurde ebenfalls darauf Wert gelegt, dass keine Faktoren, die in die jeweiligen Scores einfließen, doppelt in die neuen BRC aufgenommen werden, um einen Bias des neuen Scores zu vermeiden.

Entsprechend der Ergebnisse, die in Kapitel 8 nachvollzogen werden können, enthalten die BRC sowohl den sog. King's-Score als auch den mGPS. Dabei erfasst der King's-Score die Leberfunktion und der mGPS die individuelle Tumormimmunologie/-biologie des Patienten.[105]

Die Formel für die BRC lautet:

$$BRC = IF(AST \times Alter \times INR / Thrombozyten > 20; "1"; "0") + IF(CRP \leq 10; "0"; "1") + IF(Albumin > 35mg/dl; "0"; "1")$$

Dabei gilt:

- _{in}BRC wurde für Patienten definiert, die sowohl unter dem Cut-off des mGPS als auch demjenigen des King's-Scores liegen (d.h. unter 20)
- _{out}BRC-Patienten sind Patienten, die entweder über dem mGPS oder dem King's-Score-Cut-off liegen.

7 Statistik

Zum Vergleich von kontinuierlichen und kategorischen Daten wurden, wo jeweils sinnvoll anwendbar, der t-Test, der Wilcoxon-Rangsummentest, auch Mann-Whitney-U-Test genannt, der χ^2 -Test sowie der Fisher's exact Test verwendet.

Es folgt eine kurze Erläuterung der sich in diesem Kapitel bedienten Begriffe:

Der t-Test kann für eine („Einstichproben-t-Test“) oder zwei („Zweistichproben-t-Test“, oder auch „Doppelter t-Test“) Stichproben bei normalverteilten Daten angewendet werden und untersucht anhand des Mittelwertes einer bzw. zweier unabhängiger Stichproben, ob ein Unterschied zwischen dem Mittelwert einer Grundgesamtheit von einem vorgegebenen Sollwert besteht bzw. wie die Mittelwerte zweier Grundgesamtheiten zueinander in Beziehung stehen.

Bei nicht normalverteilten Daten gilt es, sich des Wilcoxon-Rangsummentests zu bedienen. Bei diesem Begriff (bzw. seinem Synonym) handelt es sich um einen zusammenfassenden Terminus für zwei nicht parametrische statistische Tests für ordinalskalierte Daten, also Rangdaten. Diese beiden Tests untersuchen, ob es bei zwei Populationen gleich wahrscheinlich ist, dass ein willkürlich selektierter Wert aus der einen Population kleiner oder größer ist als ein willkürlich selektierter Wert aus der anderen. Wird die Hypothese verworfen, ist davon auszugehen, dass die Werte der einen Population dazu neigen, kleiner bzw. größer zu sein als die der anderen. Der Wilcoxon-Rangsummentest ist nicht a priori ein Test zur Gleichheit zweier Mediane, sondern nur unter der Prämisse, dass die abhängige Variable in beiden Populationen gleich verteilt und gestreut ist.

Der 1900 erstmals von Karl Pearson beschriebene χ^2 -Test (Chi-Quadrat-Test) beinhaltet insbesondere den Unabhängigkeitstest, den Homogenitätstest und den Anpassungstest (auch Verteilungstest). Dabei untersucht der Unabhängigkeitstest, ob eine stochastische Unabhängigkeit zwischen zwei Merkmalen vorliegt. Mithilfe des Homogenitätstests kann herausgefunden werden, ob zwei oder mehr Stichproben aus derselben homogenen Grundgesamtheit hervorgehen.

Um Überlebenszeiten zu analysieren, kann man sich der 1972 von David Cox beschriebenen multivariaten Cox-Regression bedienen.[107] Damit zählt sie zu den ereigniszeitanalytischen Methoden und dient der annäherungsweisen Schätzung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die „Überlebenszeit“, also die Zeitspanne bis zum Auftreten von Ereignissen. Dabei gilt zu bedenken, dass die multivariate Cox-Regression ein semiparametrisches Verfahren darstellt.

Das Gesamtüberleben wurde aus dem Zeitraum zwischen der Listung für eine Transplantation oder Aufnahme zur Resektion und dem Zeitpunkt des Todes errechnet. Das rezidivfreie Überleben wurde

ebenfalls ab dem Zeitpunkt der Listung erfasst und wurde durch das Auftreten eines Rezidivs oder den Tod begrenzt. Alle Patienten wurden bei der letzten bekannten Untersuchung (Kontakt) zensiert, falls sie jeweils noch am Leben oder rezidivfrei waren.

Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit geschätzt und mit dem Log-rank-Test verglichen [95% Confidence Intervall (CI)] werden.

Die Variablen für die multivariate Analyse wurden mit dem „Collett’s model for selection“ ausgesucht. Dieses sequenzielles Modell hat zum Ziel, relevante nicht korrelierende Variablen für die multivariable Analyse zu selektionieren.[108] Deshalb wurden für maximale Sensitivität und Spezifität optimale Cutpoints aus kontinuierlichen Daten errechnet[109], was für die Cox-Regression notwendig ist. Im „Collett’s model for selection“ wird ein Kovariaten-Screening angewandt. In dieser schrittweisen Analyse werden Kovariaten mit $p_1 < 0,200$ in der univariaten Analyse in die multivariate Analyse mit einbezogen.

Nach dieser Integration werden die Kovariaten beseitigt, wenn $p_2 > 0,100$ war. Zur doppelten Kontrolle aller anderen Kovariaten wird eine Vorauswahl in der multivariaten Analyse mit nicht-prädiktiven Variablen durchgeführt (p_3). Wenn diese Variablen $p_3 < 0,100$ erreichen, können sie in die finale multivariate Analyse einbezogen werden. Im letzten Schritt sind Kovariaten unabhängig prädiktiv, wenn $p_4 < 0,05$.

Während der gesamten Analyse wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt.

Alle statistischen Analysen wurden mit der R-Studio-Software (RStudio, Version 0.99.489, RStudio Inc., Boston USA) durchgeführt.

8 Ergebnisse

Die Studienpopulation wird detailliert in den Tabellen 3 und 4 beschrieben.

Die Basis für die Intention-to-treat-Analyse war die geplante Therapie bei der Diagnosestellung des HCC. Im klinischen Verlauf gab es nur wenige Überschneidungen. Zehn Patienten erhielten eine Rescue-Transplantation und drei Patienten wurden mit einer überbrückenden Leberresektion (während des Wartens auf eine Lebertransplantation) versorgt. Darüber hinaus wurden vier Patienten ausgeschlossen, bei denen ein fibrolamelläres Karzinom vorlag (Abbildung 6).

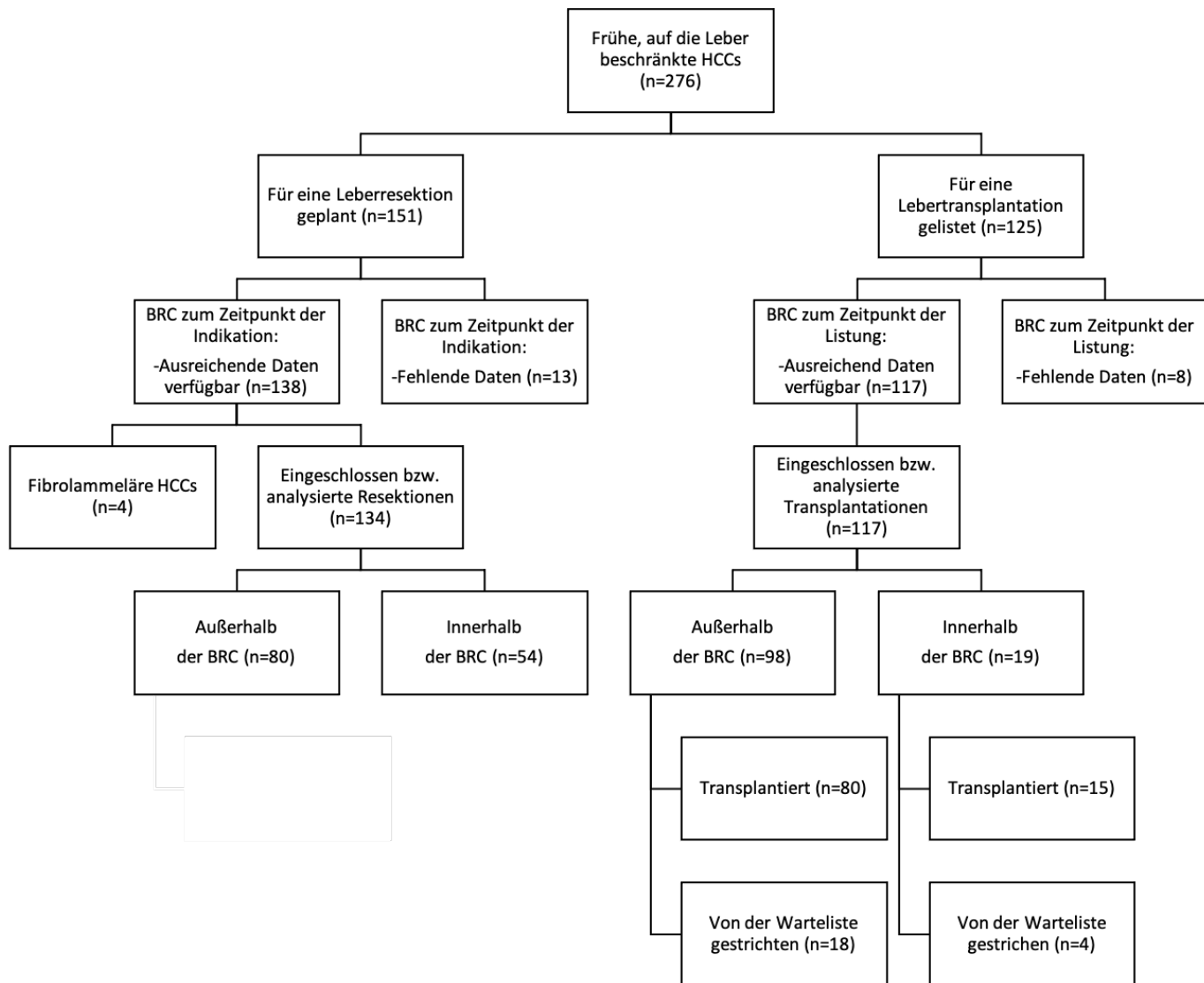


Abbildung 6. Flussdiagramm der Patienten mit einem frühen, auf die Leber begrenzten hepatozellulären Karzinom (HCC). BRC = Biological Resection Criteria. HCCs = Hepatozelluläre Karzinome.

Das mediane Follow-up nach Leberresektion entsprach 33.5 Monate und nach Lebertransplantation 53.5 Monate. Die durchschnittliche Wartezeit auf ein Spenderorgan bei den lebertransplantierten Patienten lag bei 11.1 Monaten. Das am häufigsten allein angewendete Bridging-Verfahren war die TACE mit 42.88%. Kombinierte Ablationsverfahren wurden in 47.3% benutzt.

Patienten, die mittels einer Leberresektion therapiert wurden, waren zwar signifikant älter als lebertransplantierte Patienten, hatten dafür aber eine bessere Leberfunktion.

8.1 Demographische Charakteristika der Studiengruppen

8.1.1 Demographische Unterschiede zwischen den Patientengruppen der Leberresektion und Lebertransplantation

Das durchschnittliche Alter der Resektionspatienten betrug 66.98 (9.90) Jahre, das der Lebertransplantationspatienten 56 (8.03) Jahre. Dieser Unterschied war hoch signifikant ($p < 0.001$). Die Geschlechterverteilung sowie auch die Ätiologie der Erkrankung unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht (Tabelle 5). Aufgrund der schlechteren Leberfunktion der Transplantationspatienten war der MELD-Score signifikant höher in dieser Gruppe (7.36 (2.18) vs. Resektion: 11.56 (5.88); $p < 0.001$).

In Bezug auf das BCLC-Stadium unterschieden sich Resektion und Transplantation nicht, obgleich Resektionspatienten häufiger mehr als einen Tumor hatten (Resektion: 75% vs. Transplantation: 56.67%; $p = 0.004$). Auch der Durchmesser des größten gemessenen Tumors war größer in der Resektionsgruppe (71.55 mm (40.94)) im Vergleich zur Transplantationsgruppe (28.33 mm (13.92); $p < 0.001$). Das pathologische Grading hingegen unterschied sich nicht. Die detaillierten Werte können in den Tabellen 3, 4 und 5 eingesehen werden.

8.1.2 Demographische Unterschiede zwischen Patienten innerhalb und außerhalb der BRC vor Leberresektion und Lebertransplantation

8.1.2.1 Resektionspatienten

Patienten innerhalb und außerhalb der BRC unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters, der Ätiologie der Erkrankung oder dem BCLC-Tumor-Stadium. Da die BRC die Leberfunktion

miteinschließen, fand sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der CTP- und MELD-Scores (MELD: $_{in}BRC$: 6.67 (1.37) vs. $_{out}BRC$: 7.84 (2.48); $p=0.002$) (Tabelle 3). Das postoperative Tumorstaging der pathologischen Präparate zeigte bei Patienten, welche innerhalb der BRC reseziert wurden, ein niedrigeres Tumorstadium ($p=0.033$). Des Weiteren konnten bei den resezierten Patienten keine Unterschiede zwischen der Tumervielfalt, dem Durchmesser der größten Läsion und dem Tumordifferenzierungsgrad festgestellt werden.

8.1.2.2 Transplantationspatienten

Wie auch die Resektionspatienten unterschieden sich die Transplantationspatienten hinsichtlich ihres Alters nicht. Ebenso unterschieden sich Ätiologie und BCLC-Tumor-Stadium nicht. Der CTP-Score hingegen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen $_{in}BRC$ und $_{out}BRC$ ($p=0.017$). Die jeweiligen Einteilungen sind detailliert Tabelle 4 zu entnehmen. Logischerweise unterschied sich auch der MELD-Score zwischen $_{in}BRC$ (8.45 (3.90)) und $_{out}BRC$ (12.09 (5.66)) ($p=0.001$). Die Transplantationspatienten zeigten im Unterschied zu den Resektionspatienten bei der Untersuchung der postoperativen pathologischen Berichte keine Unterschiede zwischen den Gruppen $_{in}BRC$ und $_{out}BRC$. Auch der Durchmesser des größten Tumors sowie der Tumordifferenzierungsgrad waren zwischen den Gruppen gleich. Diese Daten werden in Tabelle 3, 4 und 5 gezeigt.

Leberresektion	Gesamt n=134	Innerhalb BRC n=54	Außerhalb BRC n=80	p-Wert
Patientencharakteristika				
Alter in Jahren (Mittelwert; ±SD)	66.98 (9.90)	66.42 (11.21)	67.88 (8.65)	0.401
Geschlecht m/f (n)	104/30	41/13	63/17	0.862
ECOG (n)				
0	96	36	60	0.3638
1	36	17	19	
2	1	1	0	
3	1	0	1	
Bilirubin (in mg/dl) (Mittelwert; ±SD)	1.06 (2.44)	0.71 (2.43)	1.29 (2.45)	0.006
Ätiologie				
HCV (n)	27	9	18	0.212
HBV (n)	17	2	15	
ETOH (n)	23	8	15	
Zirrhose (CTP) (n)				
- Keine	72	37	35	0.012
- A	56	15	41	
- B	6	2	4	
- C	0	0	0	
MELD (Mittelwert; ±SD)	7.36 (2.18)	6.67 (1.37)	7.84 (2.48)	0.002
Tumor-Staging nach Bildgebung				
BCLC (n)				
0	0	0	0	0.575
A	102	43	59	
B	25	9	16	
C	0	0	0	
D	0	0	0	
Tumor-Staging nach Pathologie				
AJCC (n)				
-Stadium I	63	34	29	0.033
-Stadium II	32	8	24	
-Stadium III	28	9	19	
-Stadium IV	4	2	2	

Tumor-Anzahl (n)	96/32	41/11	55/21	0.406
Größter Tumordurchmesser in mm (Mittelwert; ±SD)	71.55 (40.94)	63.48 (31.51)	77.24 (47.12)	0.077
Tumor-Grading (n)				
G1	15	5	10	0.599
G2	75	33	42	
G3	31	11	20	
G4	1	1	0	

Tabelle 3. Leberresektion. Patientencharakteristika, Ätiologie, Tumor-Staging nach Bildgebung, Tumorstaging nach Pathologie, Tumor-Grading. AJCC = American Joint Committee on Cancer. BRC = Biological Resection Criteria. BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System. CTP = Child-Turcotte-Pugh-Kriterien. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. ETOH = Ethanol (Alkohol). F = weiblich. HBV = Hepatitis B-Virus. HCV = Hepatitis C-Virus. M = männlich. MELD = Model of End Stage Liver Disease. n = Anzahl. SD = Standardabweichung.

Lebertransplantation	Gesamt n=117	Innerhalb BRC n=19	Außerhalb BRC n=98	p-Wert
Patientencharakteristika				
Alter in Jahren (Mittelwert; ±SD)	56 (8.03)	54.47 (10.33)	56.35 (6.66)	0.636
Geschlecht m/f (n)	96/21	16/3	80/18	0.900
ECOG				
0	82	14	68	0.922
1	30	4	26	
2	5	1	4	
3	0	0	0	
Bilirubin (in mg/dl) (Mittelwert; ±SD)	2.61 (3.59)	2.46 (3.07)	2.64 (3.68)	<0.001
Ätiologie				
HCV (n)	63	6	57	0.277
HBV (n)	34	7	27	
ETOH (n)	61	7	54	
Zirrhose (CTP) (n)				0.017
- Keine	0	0	0	
- A	49	13	36	
- B	51	4	47	
- C	16	0	16	
MELD (Mittelwert; ±SD)	11.56 (5.88)	8.45 (3.90)	12.09 (5.66)	0.001
Tumor-Staging nach Bildgebung				
BCLC				0.999
0	5	1	4	
A	88	16	72	
B	24	2	22	
C	0	0	0	
D	0	0	0	
Tumor-Staging nach Pathologie				
AJCC (n)				0.656
-Stadium I	46	8	38	
-Stadium II	43	6	37	
-Stadium III	3	0	3	
-Stadium IV	0	0	0	

Tumor-Anzahl (n)	51/39	8/6	43/33	0.969
Größter Tumordurchmesser in mm (Mittelwert; ±SD)	28.33 (13.92)	27.79 (9.68)	28.44 (14.62)	0.436
Tumor-Grading (n)				
G1	10	1	9	0.694
G2	43	7	36	
G3	8	2	6	
G4	0	0	0	

Tabelle 4. Lebertransplantation. Patientencharakteristika, Ätiologie, Tumor-Staging nach Bildgebung, Tumorstaging nach Pathologie, Tumor-Grading. AJCC = American Joint Committee on Cancer. BRC = Biological Resection Criteria. BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System. CTP = Child-Turcotte-Pugh-Kriterien. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. ETOH = Ethanol (Alkohol) F = weiblich. HBV = Hepatitis B-Virus. HCV = Hepatitis C-Virus. M = männlich. MELD = Model of End Stage Liver Disease. n = Anzahl. SD = Standardabweichung.

Studiendaten der Population	Leberresektion n=134	Lebertransplantation n n=117	p-Wert LR vs. LT
Patientencharakteristika			
Alter in Jahren (Mittelwert; ±SD)	66.98 (9.90)	56 (8.03)	<0.001
Geschlecht m/f (n)	104/30	96/21	0.383
ECOG			
0	96	82	0.243
1	36	30	
2	1	5	
3	1	0	
Bilirubin (in mg/dl) (Mittelwert; ±SD)	1.06 (2.44)	2.61 (3.59)	<0.001
Ätiologie (n)			
HCV (n)	27	63	0.763
HBV (n)	17	34	
ETOH (n)	23	61	
Zirrhose (CTP) (n)			<0.001
- Keine	72	0	
- A	56	49	
- B	6	51	
- C	0	16	
MELD (Mittelwert; ±SD)	7.36 (2.18)	11.56 (5.88)	<0.001
Tumor-Staging nach Bildgebung			
BCLC (n)			0.211
0	0	5	
A	102	88	
B	25	24	
C	0	0	
D	0	0	
Tumor-Staging nach Pathologie			
AJCC (n)			<0.001
-Stadium I	63	46	
-Stadium II	32	43	
-Stadium III	28	3	
-Stadium IV	4	0	

Tumor-Anzahl (n)	96/32	51/39	0.004
Größter Tumordurchmesser in mm (Mittelwert; ±SD)	71.55 (40.94)	28.33 (13.92)	<0.001
Tumor-Grading (n)			
G1	15	10	0.143
G2	75	43	
G3	31	8	
G4	1	0	

Tabelle 5. p-Werte Leberresektion vs. Lebertransplantation. Patientencharakteristika, Ätiologie, Tumor-Staging nach Bildgebung, Tumorstaging nach Pathologie, Tumor-Grading. AJCC = American Joint Committee on Cancer. BRC = Biological Resection Criteria. BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System. CTP = Child-Turcotte-Pugh-Kriterien. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. ETOH = Ethanol (Alkohol). F = weiblich. HBV = Hepatitis B-Virus. HCV = Hepatitis C-Virus. LR = Leberresektion. LT = Lebertransplantation. M = männlich. MELD = Model of End Stage Liver Disease. n = Anzahl. SD = Standardabweichung. vs. = versus.

8.2 Gesamtüberleben nach Resektion und Transplantation (*Intention to treat, ITT*)

Im Allgemeinen war das Überleben nach Lebertransplantation besser als nach Leberresektion.

Im ersten Jahr lag das Überleben im Follow-up bei 86.3% nach Lebertransplantation und bei 72.9% nach Leberresektion. Nach drei Jahren zeigten sich signifikante Unterschiede mit einem 3- bzw. 5-Jahresüberleben von 78.9% bzw. 71.8% nach Lebertransplantation und 57.7% bzw. 44.1% nach Leberresektion ($p < 0.001$) (Abbildung 7.A).

Die Unterschiede im rezidivfreien Überleben waren noch deutlicher.

Das 5-Jahres-rezidivfreie-Überleben nach Lebertransplantation betrug 56.8%, nach Leberresektion 29.9% ($p < 0.001$) (Abbildung 7.B).

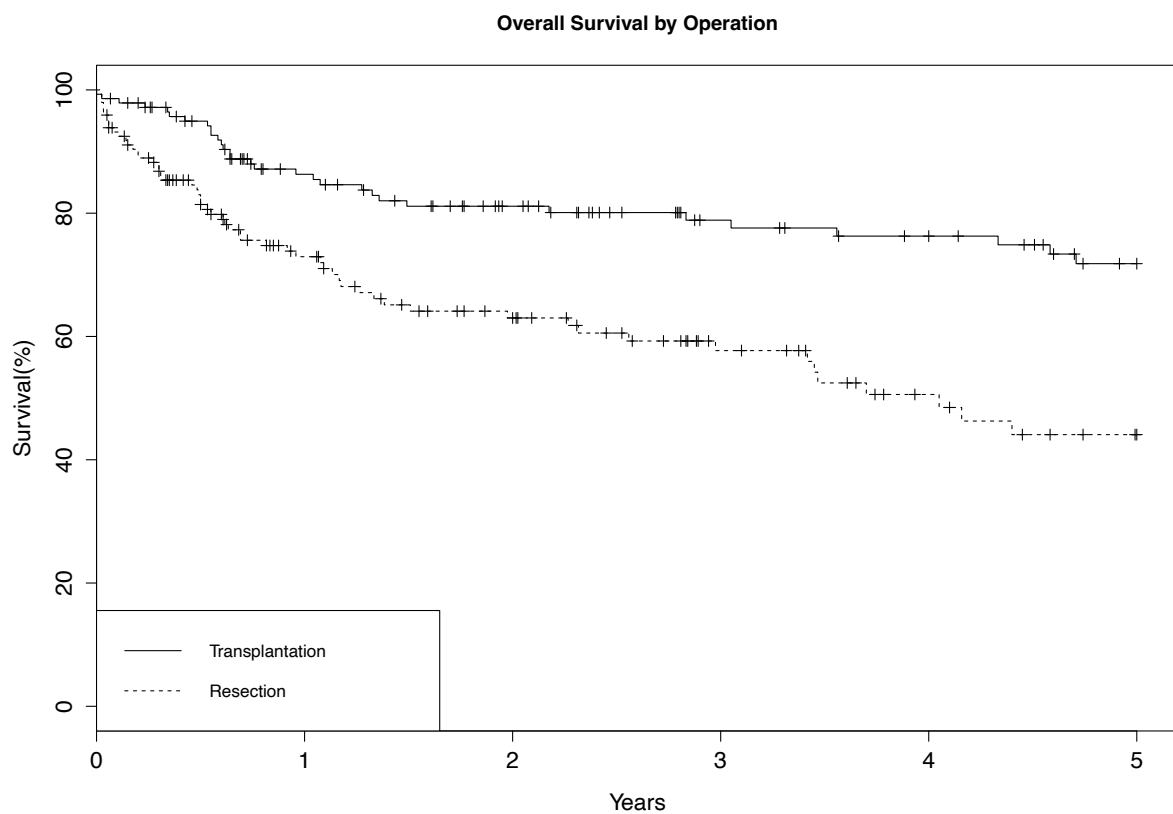


Abbildung 7.A: Gesamtüberleben nach Leberresektion und Transplantation. Overall Survival by Operation = Gesamtüberleben nach Operation. Resection = Resektion. Survival = Überleben.[110]

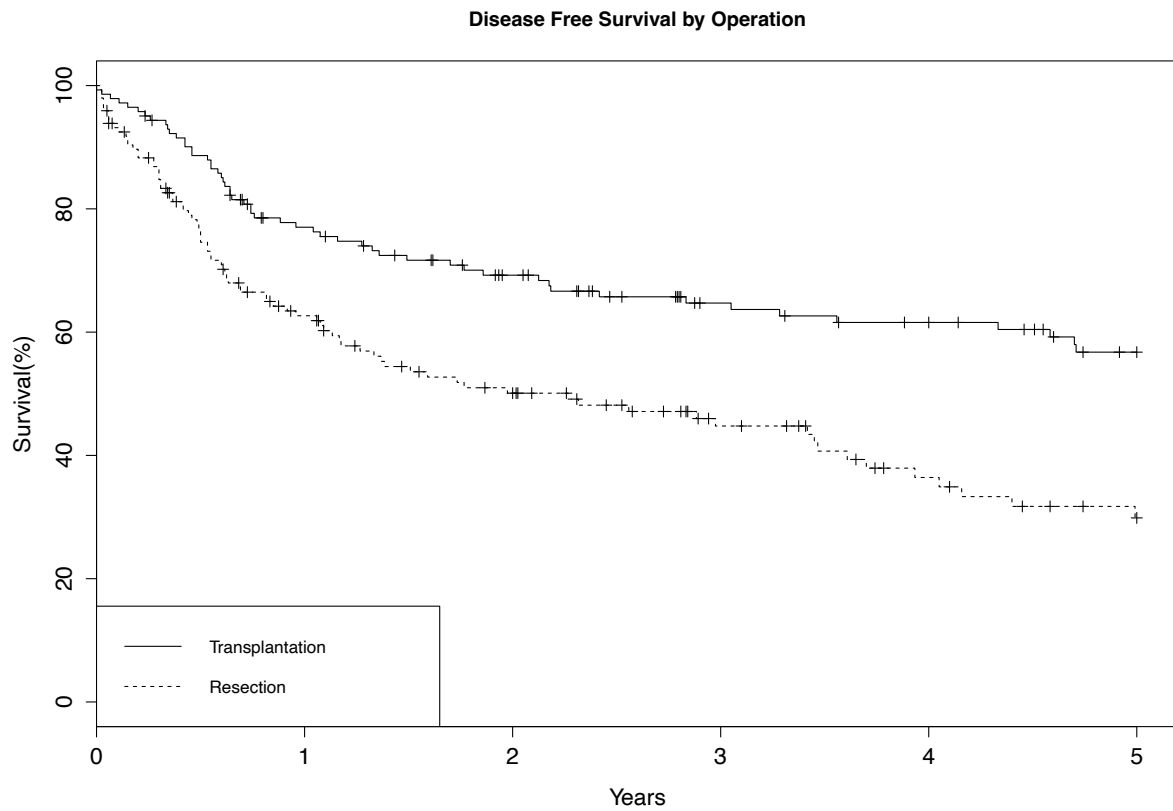


Abbildung 7.B: Rezidivfreies Überleben nach Leberresektion und Transplantation (Intention-to-treat-Analyse). Survival = Überleben. Disease Free Survival by Operation = Krankheitsfreies Überleben durch Operation. Resection = Resektion.[110]

8.3 Die „biologischen Resektionskriterien“ (BRC)

Zunächst führten wir Voranalysen zur Ermittlung derjenigen Scores durch, die das Überleben der wegen eines HCC resezierten Patienten vorhersagen konnten. In der Analyse konnten weder der IBI ($p=0.700$), noch die NLR ($p=0.500$) oder der ECOG Performance Status ($p=0.090$) signifikant bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten unterscheiden. Statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben der Patienten ließen sich für den mGPS ($p=0.006$), den King's Score ($p<0.001$) und den MELD Score ($p=0.004$) nachweisen.

Daher erstellten wir aufgrund der Ergebnisse unserer Voranalysen und der in den Material und Methoden beschriebenen Heuristik die BRC auf Grundlage des King's Scores und des mGPS.

8.4 Das Überleben der Patienten innerhalb und außerhalb der BRC

8.4.1 Leberresektion

Fünzig Resektionspatienten waren außerhalb der BRC und 84 Patienten innerhalb der BRC.

Bei 13 der 151 für eine Leberresektion geplanten Patienten war eine Berechnung der BRC aufgrund fehlender Laborergebnisse nicht möglich (Abbildung 6). Somit konnten die Daten von 138 Patienten mit Leberresektion analysiert werden.

Die Patienten innerhalb der BRC hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als die Patienten außerhalb der BRC ($p<0.001$) (Abbildung 8.A). Das Gesamtüberleben im Follow-up der Patienten innerhalb der BRC betrug im ersten Jahr 94.3%, im dritten Jahr 78.2% und im fünften Jahr 73.6%. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit den Ergebnissen nach Lebertransplantation ($p=0.114$) (Abbildung 9.A). Wie bereits oben erwähnt, überlebten 71.8% der Lebertransplantationspatienten die ersten fünf Jahre post-OP. Nach Leberresektion in BRC war das Überleben mit 73.6% vergleichbar (siehe oben).

Das Gesamtüberleben im Follow-up der Patienten außerhalb der BRC betrug im ersten Jahr 73.14%, im dritten Jahr 48.49% und im fünften Jahr 35.38%. Der Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten innerhalb und außerhalb der BRC war signifikant ($p<0.0001$).

Im krankheitsfreien Überleben war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen deutlich größer. Im ersten Jahr des Follow-ups waren 82.3% der Patienten innerhalb BRC und nur 51.60% außerhalb der BRC rezidivfrei. Nach fünf Jahren hatten die Patienten innerhalb BRC noch ein rezidivfreies Überleben von 54.7%, Patienten außerhalb der BRC hingegen nur von 17.2% ($p<0.001$) (Abbildung 8.B).

Im Vergleich zu resezierten Patienten innerhalb BRC war das rezidivfreie Überleben der transplantierten Patienten signifikant höher (Abbildung 9.B). Wie bereits oben erwähnt, überlebten 71.8% der Lebertransplantationspatienten 5 Jahre. Nach Leberresektion _{in}BRC war das Überleben vergleichbar mit 73.6% (siehe oben). Wie bereits oben dargelegt, überlebten 56.8% der Lebertransplantationspatienten fünf Jahre lang rezidivfrei. Nach Leberresektion _{in}BRC war das rezidivfreie Überleben niedriger mit 54.7% ($p < 0.001$) (siehe oben).

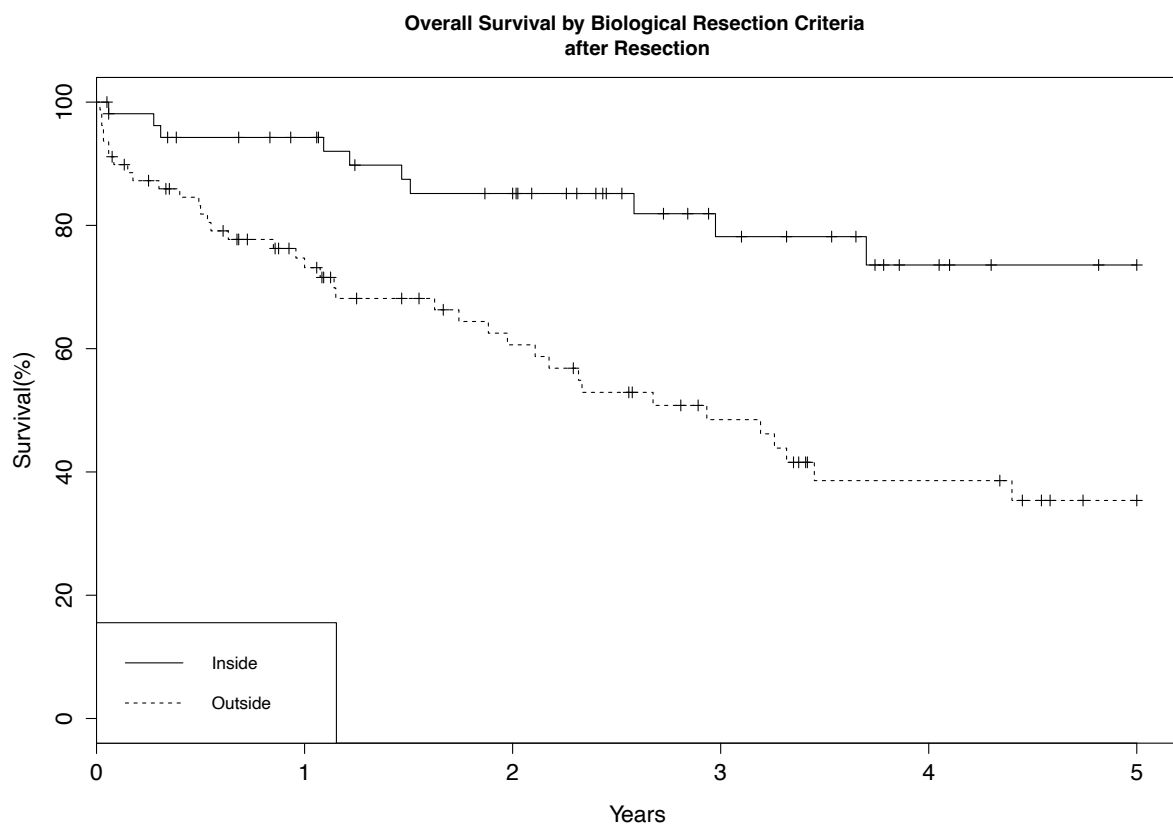


Abbildung 8.A: Gesamtüberleben von Patienten innerhalb und außerhalb der Biological Resection Criteria (BRC) nach Leberresektion. Survival = Überleben. Overall Survival by Biological Resection Criteria after Resection = Gesamtüberleben in Bezug auf die Biological Resection Criteria (BRC) nach Resektion. Inside = Innerhalb. Outside = Außerhalb. Years = Jahre.[110]

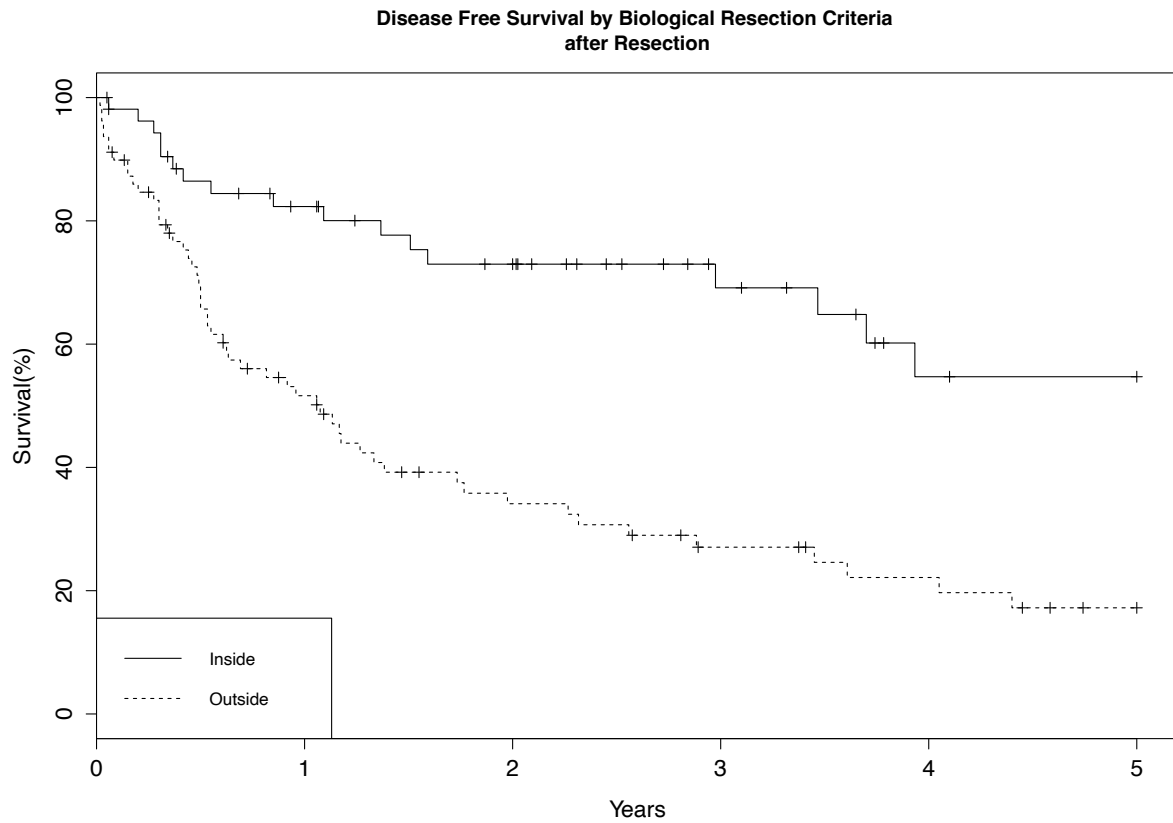


Abbildung 8.B: Rezidivfreies Überleben von Patienten innerhalb und außerhalb der BRC nach Leberresektion (Intention-to-treat-Analyse). Survival = Überleben. Disease Free Survival by Biological Resection Criteria after Resection = Krankheitsfreies Überleben in Bezug auf die Biological Resection Criteria (BRC) nach Resektion. Inside = Innerhalb. Outside = Außerhalb. Years = Jahre.[110]

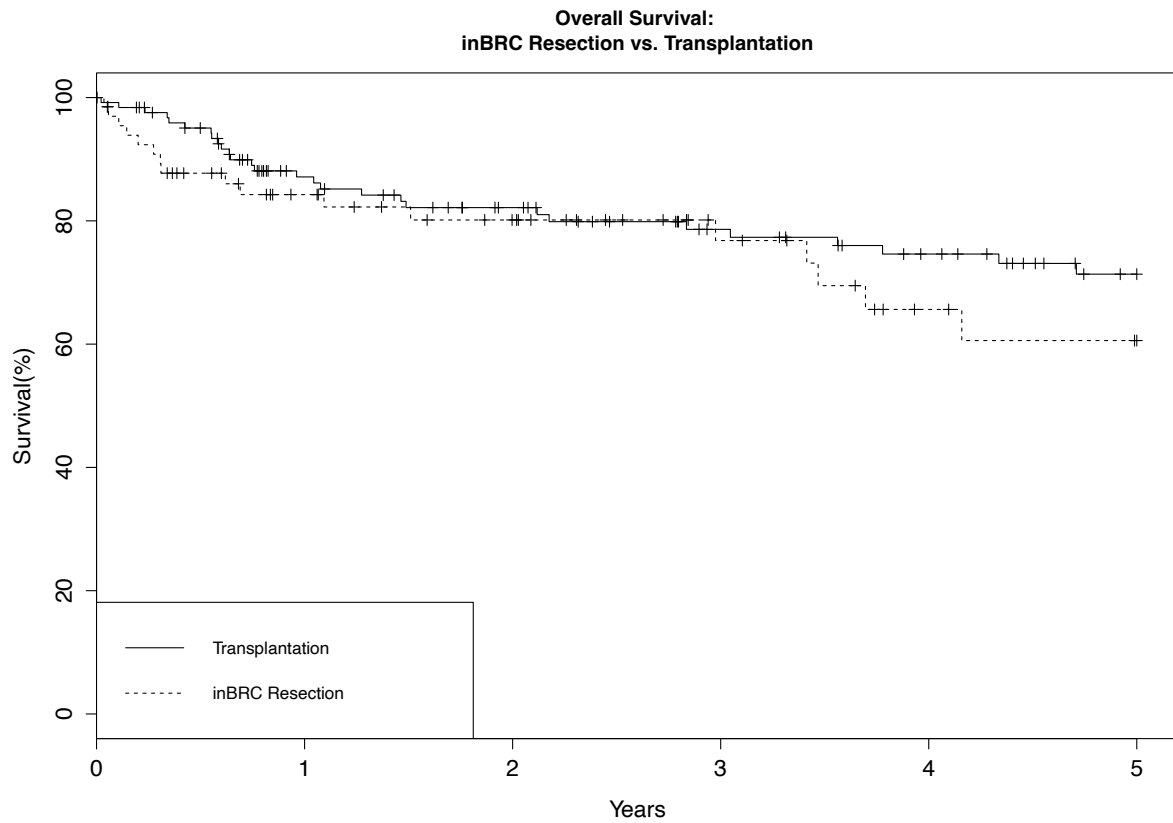


Abbildung 9.A: Gesamtüberleben von Patienten innerhalb der Biologischen Resektionskriterien (BRC), die eine Leberresektion oder eine Lebertransplantation erhalten haben. Survival = Überleben. Overall Survival: inBRC Resection vs. Transplantation = Gesamtüberleben innerhalb der Biological Resection Criteria (BRC) Resektion vs. Transplantation. inBRC Resection = Resektion bei Patienten innerhalb der BRC. Years = Jahre.[110]

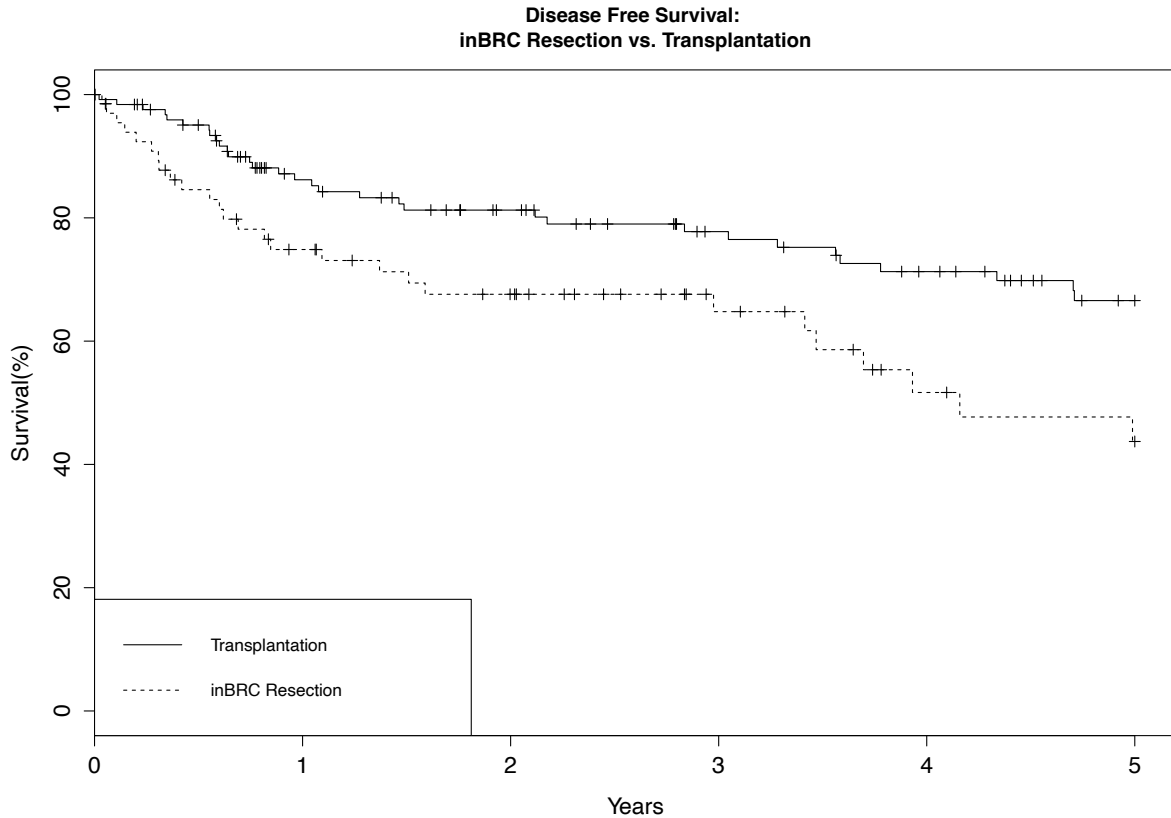


Abbildung 9.B: Rezidivfreies Überleben von Patienten innerhalb der Biologischen Resektionskriterien (BRC), die eine Leberresektion oder eine Lebertransplantation erhalten haben. Survival = Überleben. Disease Free Survival: inBRC Resection vs. Transplantation = Krankheitsfreies Überleben innerhalb der Biological Resection Criteria (BRC) Resektion vs. Transplantation. inBRC Resection = Resektion bei Patienten innerhalb der BRC. Years = Jahre.[110]

8.4.1.1 Das Überleben der Patienten innerhalb und außerhalb der BRC im Verhältnis zu den Milan-Kriterien

Die Milan-Kriterien[46] hatten im Gegensatz zu den BRC keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Patienten innerhalb und außerhalb der Milan-Kriterien hatten ein 5-Jahres-Überleben von 58.5% und 43.7% ($p=0.214$). Das rezidivfreie Überleben hingegen war innerhalb und außerhalb der Milan-Kriterien signifikant unterschiedlich nach fünf Jahren (innerhalb: 42.3%; außerhalb 23.6%) ($p=0.012$).

Unabhängig von den Milan-Kriterien war mit Hilfe der BRC eine Vorhersage über das Gesamtüberleben nach Resektion möglich. Bei Patienten innerhalb der Milan-Kriterien zeigten die BRC einen signifikanten Einfluss auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben (Abbildung 10.A). So überlebten die Patienten innerhalb BRC in 70.2%, im Gegensatz zu außerhalb BRC in 43.2% der Fälle ($p=0.017$). Dies galt auch

für das rezidivfreie Überleben der Patienten innerhalb der Milan-Kriterien. Patienten innerhalb der Milan-Kriterien und innerhalb BRC hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60.4%, wohingegen Patienten innerhalb der Milan-Kriterien, aber außerhalb BRC nur ein rezidivfreies Überleben von 24.2% erreichten ($p=0.001$).

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten außerhalb der Milan-Kriterien wurde ebenfalls durch die BRC beeinflusst (innerhalb BRC 80.8%; außerhalb BRC 30.3%) ($p=0.002$) (Abbildung 10.B).

Das 5-Jahres-rezidivfreie-Überleben der Patienten außerhalb der Milan-Kriterien, welche auch außerhalb BRC waren (19.8%), war signifikant schlechter als das Überleben der Patienten, welche zwar außerhalb der Milan-Kriterien, aber innerhalb der BRC (54.4%) ($p=0.003$) operiert wurden.

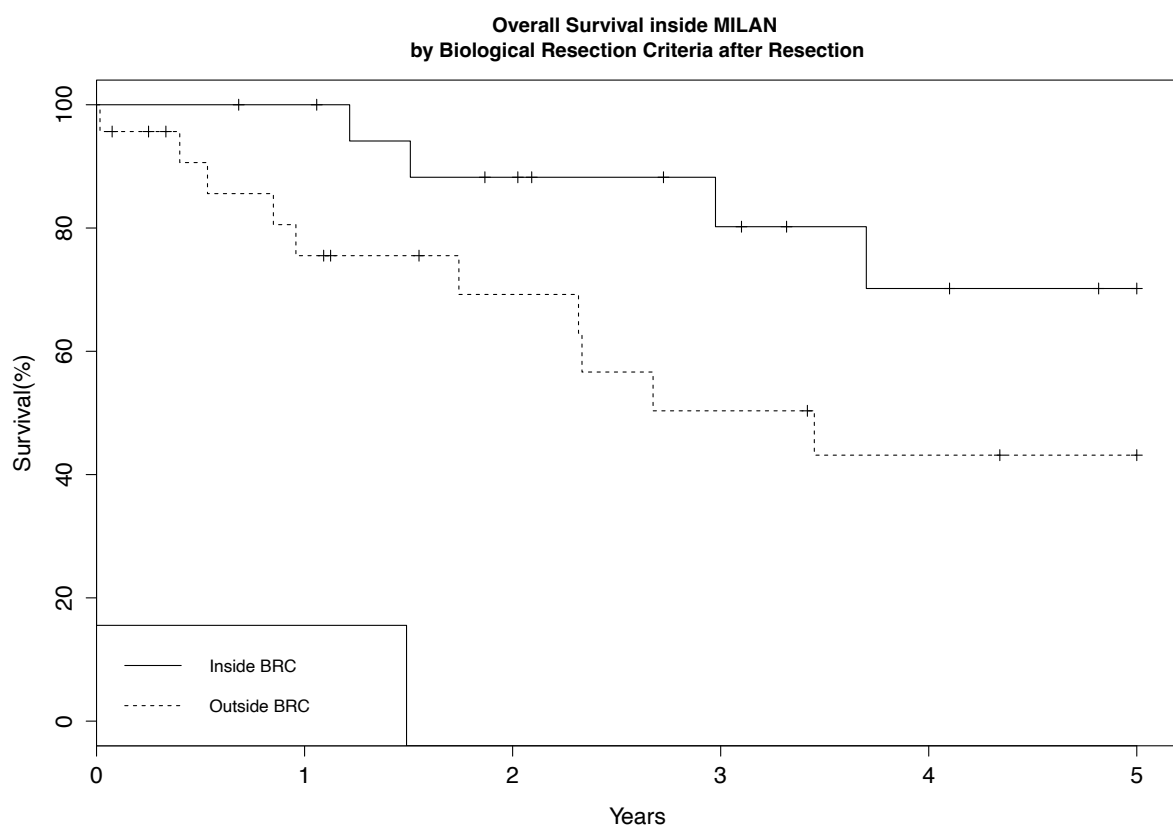


Abbildung 10.A: Gesamtüberleben nach Resektion von Tumoren innerhalb der Milan-Kriterien innerhalb vs. außerhalb der BRC. Survival = Überleben. Overall Survival Inside Milan by Biological Resection Criteria after Resection = Gesamtüberleben innerhalb der Milan-Kriterien nach den Biological Resection Criteria (BRC) nach Resektion. Inside BRC = innerhalb der BRC. Outside BRC = außerhalb der BRC. Years = Jahre.[110]

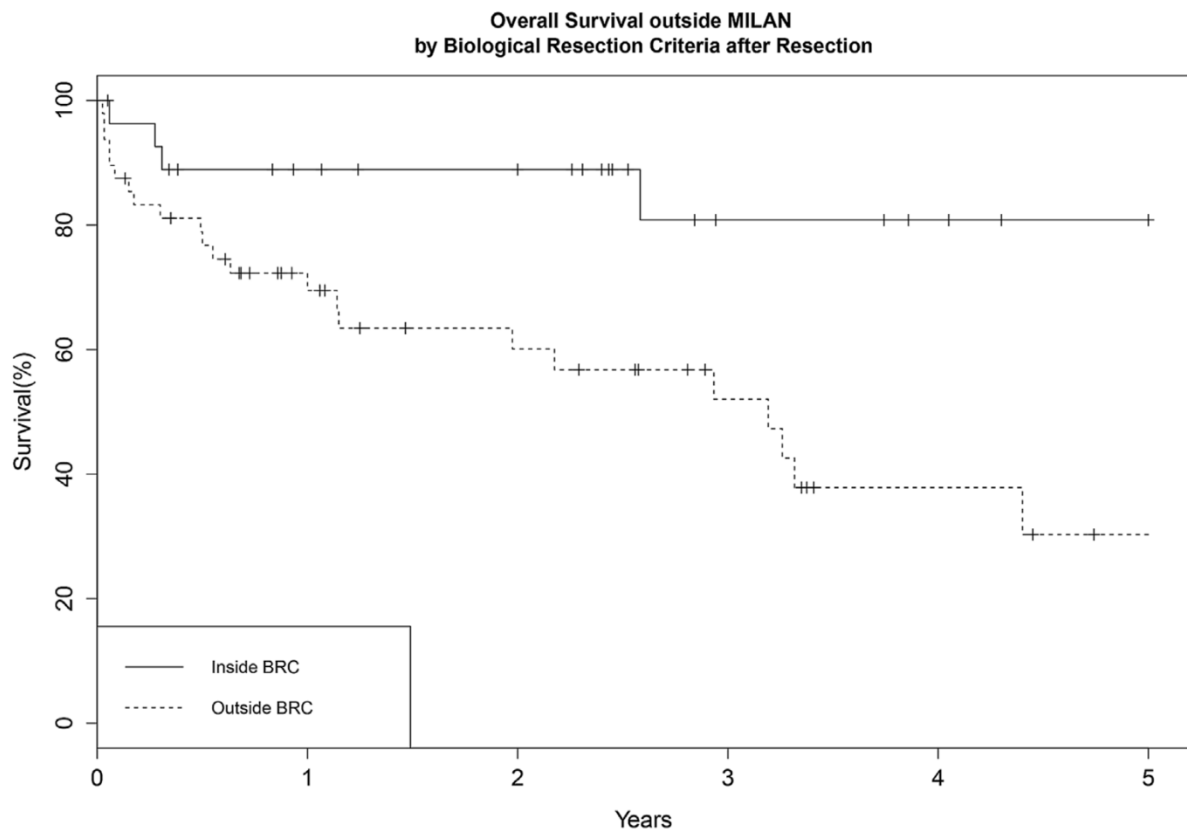


Abbildung 10.B: Gesamtüberleben nach Resektion von Tumoren außerhalb der Milan-Kriterien innerhalb vs. außerhalb der BRC. Survival = Überleben. Overall Survival Outside Milan by Biological Resection Criteria after Resection = Gesamtüberleben außerhalb der Milan-Kriterien nach den Biological Resection Criteria (BRC) nach Resektion. Inside BRC = innerhalb der BRC. Outside BRC = außerhalb der BRC. Years = Jahre.[110]

8.4.1.2 Das Überleben der Patienten innerhalb und außerhalb der BRC im Verhältnis zum Resektionsausmaß

Bei den Patienten innerhalb der BRC hatte das Ausmaß der Resektion keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Insgesamt lag das 5-Jahres-Überleben innerhalb der BRC bei 73.8% nach kleineren Resektionen und bei 72.9% nach ausgedehnten Resektionen (Abbildung 11.A).

Das krankheitsfreie Überleben innerhalb der BRC lag nach fünf Jahren bei kleinen Resektionen bei 50.5% und nach ausgedehnten Resektionen bei 67.7%.

Interessanterweise gab es bei den Patienten außerhalb BRC einen Unterschied im Gesamtüberleben abhängig vom Ausmaß der Resektion. Nach kleinen Resektionen lag das Überleben dieser Patienten bei

49.5%. Dies war signifikant besser als bei den Patienten außerhalb BRC mit einer ausgedehnten Resektion mit nur 20.9% Gesamtüberleben ($p=0.005$) (Abbildung 11.B).

Allerdings wurde das krankheitsfreie Überleben der Patienten außerhalb der BRC nicht vom Resektionsausmaß beeinflusst. Von den Patienten mit einer kleinen Resektion überlebten 20.8%, von denen mit einer ausgedehnten Resektion 15.5%, ohne ein Wiederauftreten des HCC ($p=0.113$).

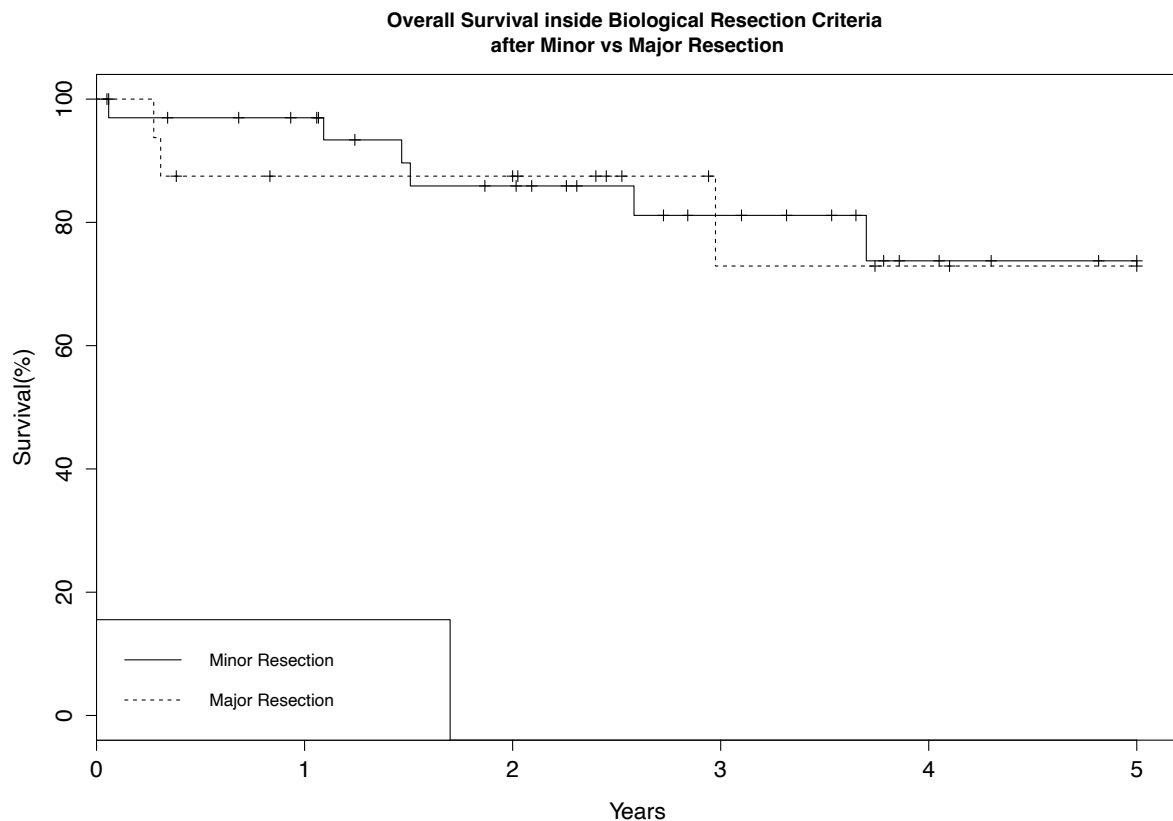


Abbildung 11.A: Gesamtüberleben nach kleiner vs. ausgedehnter Resektion innerhalb BRC. Survival = Überleben. Overall Survival inside Biological Resection Criteria after Minor vs. Major Resection = Gesamtüberleben innerhalb der Biological Resection Criteria (BRC) nach Minor- vs. Major-Resektion. Minor Resection = Minor-Resektion. Major Resection = Major-Resektion. Years = Jahre.[110]

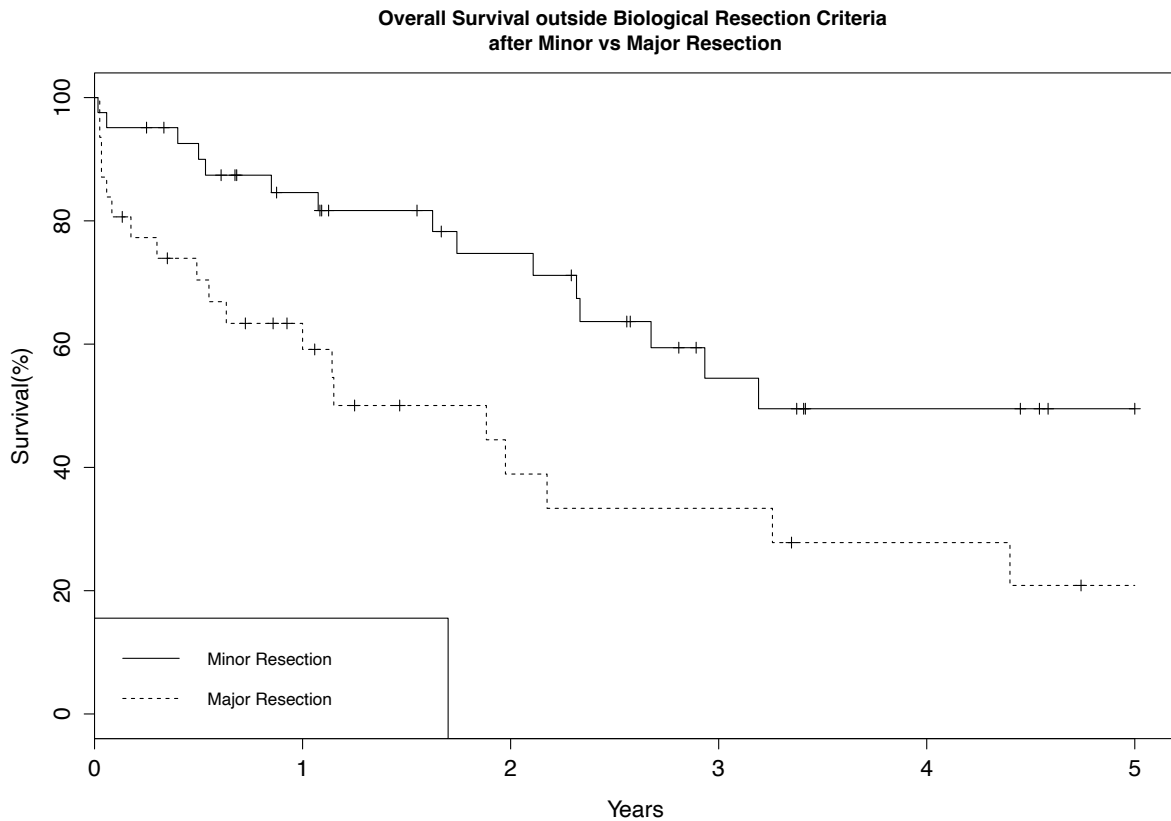


Abbildung 11.B: Gesamtüberleben nach kleiner vs. ausgedehnter Resektion außerhalb BRC. Survival = Überleben. Overall Survival outside Biological Resection Criteria after Minor vs. Major Resection = Gesamtüberleben außerhalb der Biological Resection Criteria (BRC) nach Minor- vs. Major-Resektion. Minor Resection = Minor-Resektion. Major Resection = Major-Resektion. Years = Jahre.[110]

8.4.2 Überleben der Patienten innerhalb und außerhalb der BRC nach Transplantation

Vor der Listung für eine Lebertransplantation waren 19 Patienten innerhalb und 98 Patienten außerhalb der BRC. Bei acht Patienten konnten aufgrund fehlender Laborwerte die BRC nicht berechnet werden. Während der Wartezeit auf ein Organ wurden 21.1% (n=4) der Patienten innerhalb BRC und 18.4% (n=18) der Lebertransplantationen außerhalb BRC von der Liste entfernt (p=0.784).

Im Gegensatz zu den Patienten, die mit einer Resektion behandelt wurden, zeigten die BRC keinen signifikanten Effekt auf das Gesamt- und das krankheitsfreie Überleben in der Lebertransplantationskohorte. Das Gesamtüberleben während des Langzeit-Follow-ups zeigte sich nach fünf Jahren sehr gut für beide Gruppen: 61.1% bei Lebertransplantation innerhalb BRC und 73.2% bei Lebertransplantation außerhalb BRC (p=0.787) (Abbildung 13.A).

Ähnlich verhielt es sich beim rezidivfreien Überleben. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied durch die BRC (innerhalb BRC lebertransplantiert 45.0%; außerhalb BRC lebertransplantiert 70.2% (p=0.320) (Abbildung 13.B)).

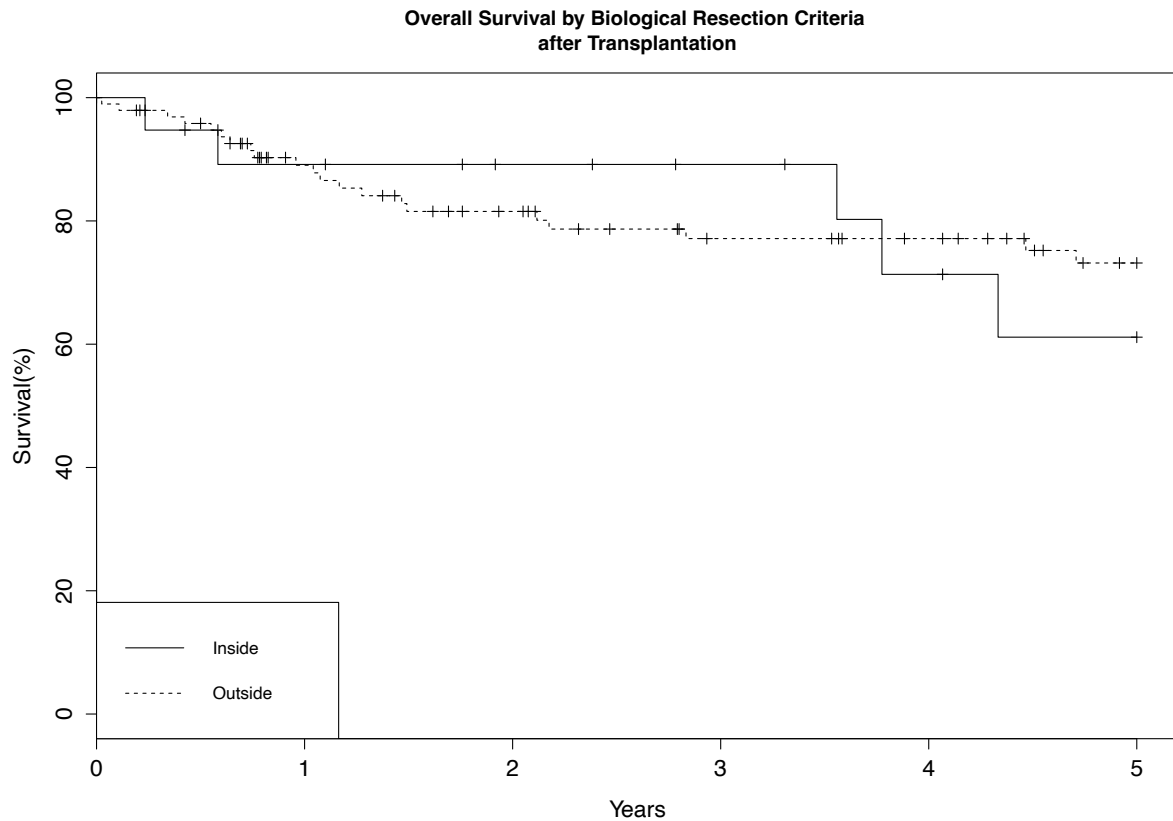


Abbildung 12.A: Gesamtüberleben von Patienten innerhalb und außerhalb der Biological Resection Criteria (BRC) nach Lebertransplantation. Survival = Überleben. Overall Survival by Biological Resection Criteria after Transplantation = Gesamtüberleben in Bezug auf die Biological Resection Criteria nach Transplantation. Inside = Innerhalb. Outside = Außerhalb. Years = Jahre.[110]

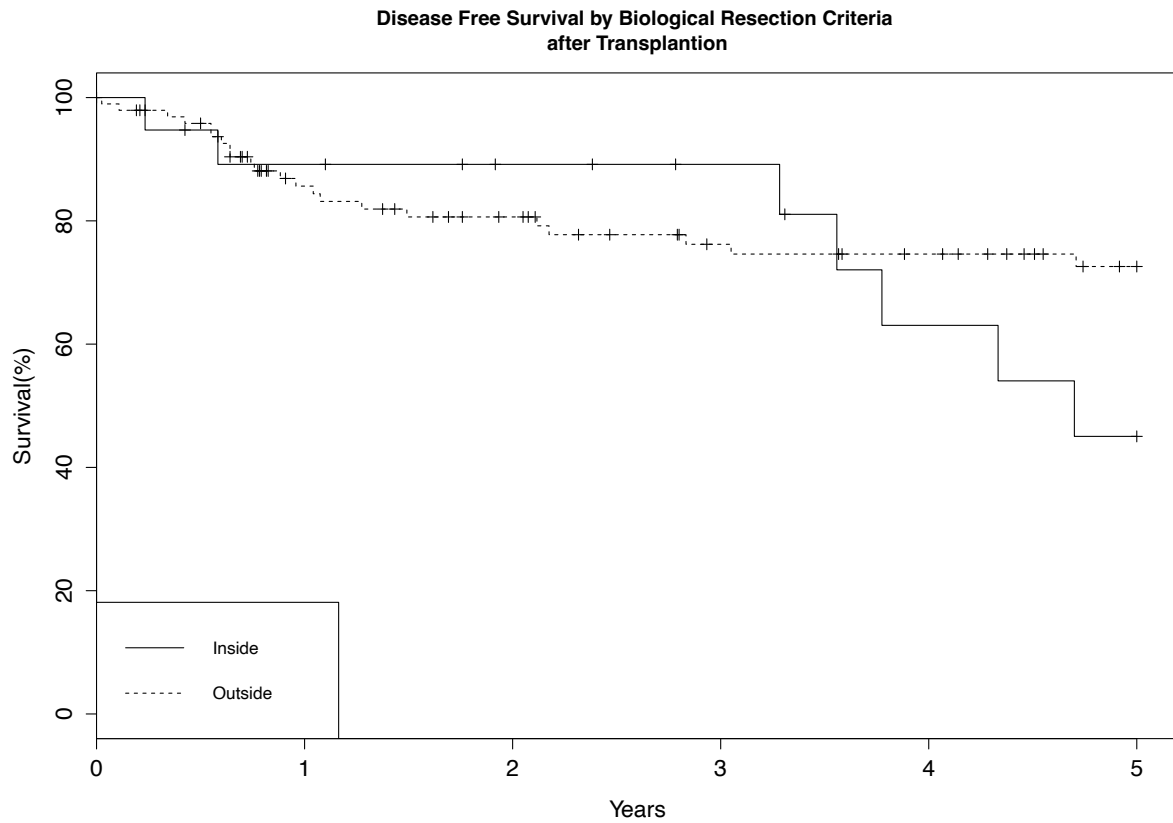


Abbildung 12.B: Rezidivfreies Überleben von Patienten innerhalb und außerhalb der Biological Resection Criteria (BRC) nach Lebertransplantation. Survival = Überleben. Disease Free Survival by Biological Resection Criteria after Transplantation = Krankheitsfreies Überleben in Bezug auf die Biological Resection Criteria nach Transplantation. Inside = Innerhalb. Outside = Außerhalb. Years = Jahre.[110]

8.5 Multivariatenanalyse

Die Multivariatenanalyse wurde nach dem Selektionsmodell nach Collet durchgeführt. Hierbei wurden schrittweise Variablen initial univariat $p1 < 0.2$ in die erste multivariate Analyse eingefügt (p2). Hier wurden lediglich die Variablen für p4 (finale multivariate Analyse) zugelassen, die in p2 < 0.100 erreichten. In p3 für die Leberresektionspatienten konnte keine der übrig gebliebenen Variablen $p < 0.100$ erreichen. Zur besseren Übersicht wurden die Ergebnisse von $p1 < 0.2$ und $p2 < 0.1$ zur Resektion in der supplementären Tabelle 1 auf Seite 88 zusammengefasst.

In den Tabellen 6 und 7 wurden die Ergebnisse der p4 (multivariate Analyse) des Gesamt- und des krankheitsfreien Überlebens der Resektion gelistet. In beiden multivariaten Analysen zeigten sich die BRC als eine unabhängige Vorhersage.

Bezüglich der Transplantationspatienten wurde das selbe Selektionsmodell verwendet. In der supplementären Tabelle 2 (Seite 88) wurden die relevanten Ergebnisse der p1 und p2 zusammengefasst. Interessanterweise konnte p3 weitere relevante Variablen identifizieren (siehe Ergänzende Tabelle 3, Seite 88). In Tabellen 8 und 9 wurden die Ergebnisse der p4 nach Transplantation zusammengefasst. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnten die Milan-Kriterien unabhängig das Überleben vorhersagen. Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zeigte keine der Variablen eine unabhängige statistische Signifikanz.

Gesamtüberleben Resektion				
	Univariate Analyse	Multivariate Analyse		
	p-Wert	HR	Konfidenz- Intervall	p-Wert
Zeit bis Operation <0.9 Monate	0.039	0.423	0.233-0.764	0.004
Bilirubin >1.0	0.012	1.574	0.885-2.800	0.122
ECOG >1	0.013	1.849	1.053-3.248	0.032
BRC	<0.001	3.950	1.922-8.119	<0.001

Tabelle 6. Univariate und multivariate Analyse der Variablen in Bezug auf das Gesamtüberleben der Resektions-Patienten. Multivariate Analyse nach Selektionsmodell nach Collet. BRC = Biological Resection Criteria (biologische Resektionskriterien). ECOG Performance Status Scale = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale. HR = Hazard Ratio. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

Krankheitsfreies Überleben Resektion				
	Univariate Analyse	Multivariate Analyse		
	p-Wert	HR	Konfidenz- Intervall	p-Wert
Zeit bis Operation <0.9 Monate	0.105	0.629	0.390-1.013	0.056
Bilirubin >1.0	0.083	1.032	0.632-1.686	0.899
ECOG >1	0.035	1.331	0.825-2.147	0.241
BRC	<0.001	3.444	1.969-6.023	<0.001

Tabelle 7. Univariate und multivariate Analyse der Variablen „Zeit bis Operation“, „Bilirubin“, „ECOG“ und „BRC“ in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben der Resektions-Patienten. Multivariate Analyse nach Selektionsmodell nach Collet. BRC = Biological Resection Criteria (biologische Resektionskriterien). ECOG Performance Status Scale = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale. HR = Hazard Ratio. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

Gesamtüberleben Transplantation				
	Univariate Analyse	Multivariate Analyse		
	p-Wert	HR	Konfidenz- Intervall	p-Wert
HCV	0.158	2.161	0.903-5.170	0.083
Außerhalb Milan in der Bildgebung MELD-Score >6	0.129 0.032	3.379 3.493	1.178-9.696 0.903-13.517	0.023 0.070
Ascites	0.575	0.949	0.357-2.526	0.917
Geschlecht	0.385	1.342	0.453-3.979	0.596
Anzahl von Läsionen	0.883	0.907	0.597-1.378	0.646
Bilirubin >0.1 mg/dl	0.469	0.876	0.273-2.805	0.823
AST >44 U/l	0.360	0.882	0.268-2.909	0.837
aPTT >28 s	0.233	1.664	0.540-5.132	0.375
Kreatinin >1.0 mg/dl	0.627	1.108	0.406-3.026	0.842
Leukozyten >6700/µl	0.899	1.035	0.353-3.037	0.950
Thrombozyten >200/µl	0.896	1.059	0.120-9.369	0.957

Tabelle 8. Univariate und multivariate Analyse der Variablen in Bezug auf das Gesamtüberleben der Transplantations-Patienten. Multivariate Analyse nach Selektionsmodell nach Collet. AST = Aspartat-Aminotransferase. aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit. ECOG Performance Status Scale = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale. GPS = Glasgow Prognostic Score. HCV = Hepatitis C-Virus. MELD = Model of End Stage Liver Disease. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

Krankheitsfreies Überleben Transplantation				
	Univariate Analyse	Multivariate Analyse		
	p-Wert	HR	Konfidenz- Intervall	p-Wert
HCV	0.195	2.128	0.922-4.914	0.077
Außerhalb Milan in der Bildgebung	0.087	2.693	0.963-7.526	0.059
MELD-Score >6	0.049	3.622	0.930-14.098	0.064
Aszites	0.324	0.691	0.267-1.788	0.446
Geschlecht	0.274	1.456	0.495-4.287	0.495
Anzahl der Läsionen	0.534	1.076	0.733-1.578	0.708
Bilirubin >0.1 mg/dl	0.270	1.013	0.320-3.205	0.982
AST >44 U/l	0.623	0.765	0.251-2.338	0.639
aPTT >28 s	0.127	1.839	0.599-5.645	0.287
Kreatinin >1.0 mg/dl	0.538	1.233	0.470-3.236	0.671
Leukozyten >6700/µl	0.765	0.827	0.283-2.412	0.728
Thrombozyten >200/µl	0.850	1.139	0.127-10.193	0.908

Tabelle 9. Univariate und multivariate Analyse der Variablen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben der Transplantations-Patienten. Multivariate Analyse nach Selektionsmodell nach Collet. AST = Aspartat-Aminotransferase. aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit. ECOG Performance Status Scale = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale. GPS = Glasgow Prognostic Score. HCV = Hepatitis C-Virus. MELD = Model of End Stage Liver Disease. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt.

9 Diskussion

Das HCC ist der häufigste primäre Lebertumor mit einer weltweiten Inzidenz von ca. 841.000 Fällen 2018 und einem letalen Verlauf bei 782.000 Patienten.[5] Aufgrund von Chemoresistenz, einer häufig zugrundeliegenden Leberzirrhose und eines in manchen Fällen aggressiven Wachstumsverhaltens ist das HCC durch eine hohe und frühe Mortalität nach der Diagnose gekennzeichnet. Karzinome der Leber allgemein stellten in der globalen Krebsstatistik 2020 die 6. häufigste Krebserkrankung (mit 905.677 Fällen) und die 3. häufigste Todesursache (mit 830.180 Todesfällen) dar.[111] Häufig bleibt nach später Diagnosestellung nur noch die palliative „best-supportive care“ (BSC) als einzige mögliche Behandlungsoption übrig. Bis jetzt können nur frühe HCCs kurativ behandelt werden. Dabei können aktuell nur sehr kleine, frühe Raumforderungen (<2 cm) mit der Thermoablation in kurativer Absicht behandelt werden.[6, 28, 112] Für größere und auf die Leber begrenzte HCCs (frühe HCCs) sind die LR und LT aktuell noch die einzigen kurativen Therapien.[6, 70, 84] Tatsächlich ist das HCC die einzige solide Malignität, die leitliniengerecht entweder reseziert oder transplantiert werden kann. Neue Immuntherapeutika versprechen allerdings einen Quantensprung in der Therapie des fortgeschrittenen HCC, in Zukunft jedoch wahrscheinlich auch des frühen HCC. Aufgrund der beeindruckenden anti-Tumor-Wirkung der vor Kurzem neu zugelassenen Therapeutika sind mittlerweile auch adjuvante oder neoadjuvante Konzepte zur Behandlung des frühen HCC, das reseziert bzw. transplantiert wurde bzw. wird, denkbar. Hierfür bleibt es jedoch noch festzustellen, ob ähnlich erfolgreiche Konzepte wie beim Magen- oder Kolonkarzinom erreicht werden können. Ebenso gilt es herauszufinden, wann eine solche Therapie eingesetzt werden könnte. Es scheint, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren nach Lebertransplantationen mit einer erhöhten Rate an Abstoßungen vergesellschaftet sind.[113-115] Auch ist es unklar, bis wann die operativ bedingte Immunsuppression eine adjuvante Immuntherapie bei HCC erschwert bzw. die Ergebnisse dieser beeinflusst.

Generell sind, wie oben beschrieben, die Überlebensraten nach der Transplantation im Langzeit-Follow-up signifikant besser.[6] Dies wird durch zahlreiche Einzelpublikationen sowie Kohortenanalysen belegt und ist einleuchtend, da eine Lebertransplantation die Präkanzerose reseziert und die Leberfunktion unmittelbar wiederherstellt. Es entstehen weniger frühe Rezidive, jedoch de-novo HCCs. Dies wird möglicherweise durch die Immunsuppressiva, die der Patient lebenslang nehmen muss, beeinflusst. Hierbei konnte experimentell gezeigt werden, dass die Therapie mit antiproliferativen mTOR-Inhibitoren vorteilhaft für das Tumorüberleben sein kann. mTOR-Inhibitoren bieten einen vergleichbaren immunsuppressiven Schutz wie Calcineurininhibitoren, schonen jedoch die Nierenfunktion und führen zu einer geringen Rate an de-novo Tumoren.[116] Somit sind trotz

dekompensierten zirrhotischen Lebern die onkologischen Ergebnisse der Lebertransplantation einer Resektion überlegen.[42] Retrospektive Analysen sind jedoch einem großem Selektionsbias unterworfen, da in den meisten Fällen kein sogenanntes *Propensity Score Matching* durchgeführt wurde. Somit sind die Gruppen der resezierten und transplantierten Patienten nicht vergleichbar. In der bereits beschriebenen, 2017 erschienenen Meta-Analyse[6] wurde, um eine Vergleichbarkeit der Patienten zu schaffen, eine Subgruppe an Studien analysiert, die nur über Patienten mit einem frühen HCC berichteten. Einschlusskriterien umfassten zum einen die Leberfunktion (Child-A und Child-B+), die Einschätzung der klinischen Untersucher und die Größe und Anzahl der Tumoren (innerhalb/außerhalb der Milan-Kriterien). Hier wurde gezeigt, dass in 20–30% der Patienten beide Operationen vergleichbare Ergebnisse erzielen. Diese Meta-Analyse konnte zeigen, dass in adäquat selektionierten Patienten die LR sicher und verfügbar ist und mittelfristig onkologisch zufriedenstellende Ergebnisse erzielen kann. Des Weiteren konnte jedoch auch gezeigt werden, dass bei einer groben Unterteilung der Patienten weiterhin die Lebertransplantation im langfristigen Verlauf bessere Ergebnisse erzielt.[6] Somit erscheint die Lebertransplantation auf den ersten Blick als die beste Behandlung für Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose. Allerdings kann die Lebertransplantation aufgrund des Spendermangels nicht jedem Patienten angeboten werden. Der Umgang mit dem Spendermangel wird weiterhin stark diskutiert. In der Vergangenheit durchlief die Allokation von Lebern verschiedene Phasen. In den Anfängen basierte die Leberzuteilung im Wesentlichen auf dem klinischen Urteil und der Priorisierung der Transplantationsärzte eines jeden Zentrums.[117] Um den Bedenken der Intransparenz und Nicht-Standardisierung im Entscheidungsprozess entgegen zu wirken, wurde eine auf Wartezeit basierte Priorisierung eingeführt.[117] Da es kein Organersatzverfahren der Leber gibt, ist dies jedoch kaum möglich und priorisiert die Patienten, die am besten informiert sind bzw. die besten Verbindungen haben. Außerdem stehen für die Transplantation der Lebern die Fragen der Dringlichkeit und der Erfolgswahrscheinlichkeit im Vordergrund. Aus diesem Grund wurde 2006 nach dem deutschen Transplantationsgesetz und im Einklang mit anderen Ländern die Allokation weitgehend auf das dringlichkeitsbasierte MELD-System umgestellt[118], in der Erwartung, die Wartelistensterblichkeit zu reduzieren.[118, 119] Der MELD-Score wurde zwar so konzipiert, dass er die Wartelistensterblichkeit der meisten Patienten mit Leberversagen und Leberzirrhose im Endstadium angemessen beschreibt, jedoch gibt es eine Reihe von Indikationen, z. B. das HCC, bei denen die Wartelistensterblichkeit nicht richtig erfasst wird. Somit wurden sogenannte „Standard Exceptions“ geschaffen, die zwar den an HCC erkrankten Patienten einen Vorteil verschafften, jedoch auch zahlreiche Patienten von der Transplantation ausschlossen bzw. Patienten zur Transplantation zuließen, die möglicherweise auch ausreichend gut mit einer Resektion behandelt worden wären. Diese Ineffizienz der

Behandlungsallokation erhöht den Druck auf der Warteliste, ohne dass höhere Überlebensraten oder eine bessere Lebensqualität für die Patienten erreicht werden können. Somit bleibt weiterhin, trotz zahlreicher Untersuchungen in der Literatur, die zentrale Frage unbeantwortet:

„Welcher HCC-Patient soll einer Resektion und welcher einer Transplantation zugeführt werden?“

Um sich der Beantwortung diese Frage anzunähern, muss zunächst herausgefunden werden, welche Patienten mit der breiter verfügbaren, ohne Immunsuppression und Wartezeit auskommenden Leberresektion ausreichend gut versorgt sind, d.h. ebenso so gut wie mit einer Lebertransplantation.

Dies ist die Fragestellung der vorliegenden Dissertation.

Die Ergebnisse nach Leberresektion sind abhängig von zahlreichen Faktoren, die nicht nur die Resektabilität, sondern auch den Krankheitsverlauf einschließlich der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit beeinflussen. Einer der wichtigsten Faktoren ist hierbei die Leberfunktion. Da das HCC meist in einer Zirrhose als Präkanzerose entsteht, ist das Outcome im Wesentlichen von der Schwere der zugrundeliegenden Lebererkrankung und der daraus resultierenden Leberfunktionsstörung abhängig. Eine Resektion in einer florierend dekompensierten zirrhotischen Leber verbietet sich. Diese Patienten haben eine deutlich höhere Rate an Leberversagen. Ab Child-B+ kann nur im Ausnahmefall eine sogenannte Minor-Resektion in Betracht gezogen werden. Denn dies führt meist zu erhöhtem Blutverlust und einem nicht kontrollierbaren Aszites, der die Heilung negativ beeinflusst und den abdominellen Verschluss gefährdet. Darüber hinaus leiden die Patienten unter einem Eiweißverlust über die intraoperativ eingebrachte Drainage. Dies alles zusammen führt letztlich zu höherer perioperativer Morbidität und Mortalität. Es konnte festgestellt werden, dass Komplikationen an sich bereits die Wahrscheinlichkeit für frühe und späte Rezidive beeinflussen.[120] In einer Untersuchung von 184 Patienten konnte nach perioperativen Komplikationen eine Erhöhung von 12% der Rezidive verzeichnet werden. Eine genauere Analyse und der Ausschluss von perioperativen Mortalitätseffekten zeigten ebenso einen unabhängigen Einfluss von vorbestehenden Komorbiditäten auf das langfristige Gesamt- und rezidivfreie Überleben.[120] Dies wurde bereits bestätigt. Postoperatives Leberversagen und eine verlängerte Leberregeneration haben einen Einfluss auf die Rate der Tumorrezidive.[121, 122] Es wird diskutiert, ob der regenerative Reiz ein Wachstum von Mikrometastasen fördert. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Schwere der Zirrhose als Präkanzerose positiv mit der Tumor-Rezidivrate und negativ mit dem Gesamtüberleben korreliert. Dieser Effekt ist unabhängig von einer Hepatitis vorhanden, wird von dieser jedoch verstärkt.[123-126]

Ist hingegen die Leberfunktion (noch) erhalten, das HCC oligofokal und keine extrahepatische Begleiterkrankung vorliegend, so kann eine Leberresektion zufriedenstellende Ergebnisse erzielen.[6]

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit der King's-Score als Surrogat für die Leberfunktion in die Entwicklung der BRC aufgenommen. Der King's-Score wurde ursprünglich als ein Prognose-Index für Patienten mit Hepatitis C entwickelt[105], konnte jedoch in einer retrospektiven klinischen Untersuchung auch seine Bedeutung bei Hepatitis B-Leberzirrhose-assoziierten HCCs erweisen.[127] In dieser Arbeit wurden insgesamt 319 Hepatitis B-assoziierte HCCs reseziert. Insgesamt trat bei 144 (45,1%) Patienten ein Rezidiv auf und es starben 199 (62,4%) Patienten. Patienten mit niedrigem King's-Score hatten eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine Zirrhose. In der multivariaten Analyse wurde neben dem Alter und der Tumorgroße der King's-Score als signifikant beeinflussender Faktor für die Vorhersage eines schlechten OS und krankheitsfreien Überlebens (disease free survival, DFS) identifiziert.[127]

Ein weiterer errechneter Zahlenwert für die Leberfunktion ist der bekannte MELD-Score.[20, 58]

Obwohl der MELD-Score ebenso wie der King's-Score signifikant zwischen überlebenden und nicht überlebenden Patienten unterscheiden konnte, entschieden wir uns nach der in den Material und Methoden beschriebenen Heuristik für die Inklusion des King's-Scores anstatt des MELD-Scores. Der MELD-Score ist sehr von der Gerinnung und der Nierenfunktion des Patienten abhängig. Es werden darin relevante Faktoren wie das Alter der Patienten ignoriert.[20, 58, 110] Eine Inklusion aller drei Scores (mGPS, King's Score und MELD) wäre denkbar gewesen, hätte jedoch eine zu intensive Gewichtung der Leberfunktion, insbesondere der Gerinnung zur Folge gehabt.

Für Hepatitis B-assoziierte HCCs konnte der King's-Score bereits einen prognostischen Wert nachweisen.[127] Zwar sind diese Ergebnisse interessant und vielversprechend, allerdings ist die Leberfunktion nicht der einzige relevante Faktor für das postoperative Überleben der HCC-Patienten. Denn neben der Leberfunktion spielt die Inflammation, die durch den Tumor und die vorgeschädigte Leber hervorgerufen wird, eine entscheidende Rolle. In experimentellen Arbeiten wurde diese Inflammation in Leber und Tumor bereits detailliert in kleinen Kohorten beschrieben. Das HCC geht mit chronischen Entzündungen und Fibrose einher, die auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sind, darunter Hepatitis B und C sowie alkoholische und nichtalkoholische Fettlebererkrankungen. In einer Arbeit von Chew und Kollegen, die über 80% Hepatitis-Patienten einschloss, fanden die Forscher einen immunsuppressiven Gradienten und eine erhebliche Erschöpfung der den Tumor infiltrierenden Immunzellen.[128] Dies wurde auch durch eine andere, im Jahre 2020 veröffentlichte Studie bestätigt, die nur Hepatitis-Patienten einschloss.[129] Eigene experimentelle Studien in nicht-HBV/HCV-Patienten zeigten eine relevante Immunaktivierung im Tumor durch eine signifikant höhere Infiltrationsrate von immunaktivierenden Zellen. Vor allem die immunsuppressiven CD66b+ Neutrophilen sind im Tumor weniger häufig.[130] Allein dadurch war der relative Anteil der T-Zellen

im Tumor deutlich höher.[131] Die Zellen, die den Tumor selbst infiltrierten, konnten noch aktiviert werden. CD45+, CD3+, CD4+, CD8+ Zellen sezernierten IFN- γ als Zeichen ihrer Reaktionsfähigkeit. Diese Unterschiede zu den bemerkenswerten Arbeiten von Chew et al. und Chaoul et al. könnten wiederum mit dem Fehlen einer viralen Grunderkrankung und einer messbaren Zirrhose zusammenhängen. Andere Arbeiten wiesen bereits darauf hin, dass HBV-bedingte HCCs ein stärker immunsuppressives Milieu als nicht-HBV-/nicht-HCV-HCCs induzieren.[132] Dies scheint auch für den so genannten invasiven Rand (oder "Nicht-Tumor-Mikroumgebung (NTME)") des HCC zu gelten. In der zuvor besprochenen Kohorte von Patienten mit Hepatitis zeigten sowohl der invasive Rand als auch der Tumor eine relevante Immunerschöpfung, wenn auch nicht in gleichem Maße.[128] In einer früheren Studie zu Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) haben wir die perivaskuläre Region als eine potenziell relevantere Grenze für das Immunsystem der Patienten vorgestellt.[133] Aufgrund des hohen Grades der Angiogenese beim HCC ist die Gefäßoberfläche die größte Grenze zwischen Tumor und Immunsystem.[134] Wir konnten zeigen, dass die Menge der perivaskulär infiltrierenden CD3⁺-Zellen ein unabhängiger Prädiktor für ein besseres OS ist. Auch sagen perivaskulär infiltrierende CD3⁺- und CD8⁺-Zellen unabhängig voneinander ein längeres DFS voraus. Mit diesen Ergebnissen führten wir das „Perivaskuläre Immunoscoring“ (PVIS) ein, das sowohl das DFS als auch das OS bei resezierten HCC-Patienten unabhängig vorhersagen kann. Diese experimentellen Untersuchungen sind interessant und unterstreichen den prognostischen Einfluss des Immunsystems, sind jedoch nicht vor der Therapieentscheidung verfügbar und können somit lediglich post-hoc mit erheblichen wissenschaftlichem Aufwand erhoben werden.[133] Ziel ist es, einen standardisierten, weit verfügbaren Surrogat-Parameter zu finden, der eine Vorhersage über den wahrscheinlichsten Verlauf der Tumorerkrankung nach Resektion angibt.[6] Hierzu wurden zahlreiche einfache klinische Scores zur Bestimmung des Grades der Inflammation (z.B. IBI, mGPS und NLR etc.) entwickelt.

Die wohl traditionellste Einschätzung der Tumoraggressivität ist die Beurteilung der Größe und Anzahl der HCCs in der Leber zum Zeitpunkt der Diagnose. Aus der Arbeit von Mazzaferro und Kollegen aus dem Jahr 2009 ließ sich schließlich extrapolieren, dass Patienten mit mehreren größeren Tumoren aufgrund einer wahrscheinlich schlechteren Tumorbiologie heraus selbst bei der Lebertransplantation schlechte Chancen auf die Heilung hatten.[67] Mit der Einführung der sogenannten Milan-Kriterien konnten somit die Ergebnisse der Lebertransplantation in HCC-Patienten signifikant verbessert werden. Diese eindeutigen Effekte bestehen bei der Leberresektion nicht.[110, 135] Diese Einteilung ist zudem willkürlich und wurde bereits in zahlreichen nationalen sowie supranationalen Organ-Allokations-Systemen verlassen. So erlaubt Scandiatransplant Tumore bis zu 6,5 cm und folgt den sogenannten

UCSF-Kriterien, die schon bald nach der ersten Publikation der Milan-Kriterien veröffentlicht wurden. Über die Jahre hinweg wurden immer mehr die Indikation faktisch erweiternde Systeme untersucht. Zwar zeigte sich mit steigender Größe oder Anzahl ein Abnehmen der Ergebnisse, jedoch waren diese häufig noch in einem akzeptablen Rahmen. Dennoch werden viele Patienten aufgrund des vermuteten schlechteren Ergebnisses im Eurotransplant-Raum von einer Transplantation ausgeschlossen. Daher wurden in den letzten Jahren Versuche unternommen, die Grenzen für die akzeptable Anzahl und Größe von Tumoren zu verschieben bzw. dynamische Kriterien für die Tumoraggressivität zu finden.[50] Dies bedeutet, dass morphometrische Kriterien ein vernünftiges Instrument sein können, um die Grenze in großen Kohorten zu ziehen, sie aber nicht unbedingt auf den einzelnen Patienten zutreffen. Um eine Vorhersage für den einzelnen Patienten zu treffen, muss die individuelle Tumorbiologie berücksichtigt werden.[69, 136-139] Inzwischen sind einige Surrogate für die Tumorbiologie des HCC im Kontext der Lebertransplantation anerkannt. Die prognostische Bedeutung des AFP-Wertes vor der Lebertransplantation wurde in mehreren Studien festgestellt.[140] In einer Studie konnte gezeigt werden, dass AFP unabhängig das Tumorrezidiv voraussagte und mit Gefäßinvasion sowie Differenzierung korrelierte. Ein Modell aus AFP, Tumorgröße und -anzahl war hochgradig prädiktiv für Tumorrezidive und Überleben. Bei den Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien waren, konnte mithilfe dieses Modells die Gruppe mit einem Rezidiv von der Gruppe ohne Rezidiv unterschieden werden ($14,4\% \pm 5,3\%$ vs. $47,6\% \pm 11,1\%$; $p=0.006$). Interessanterweise war dies auch in der Gruppe innerhalb der Milan-Kriterien möglich. Dies unterstreicht nochmals die geringe Bedeutung von Größe und Anzahl als Marker für Aggressivität. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Modelle, die das Ansprechen auf LRT-Verfahren mit einbeziehen.

Zu den Toronto-Kriterien gehörte neben dem Ansprechen auf die Therapie auch das Tumorgrading, da schlecht differenzierte Tumore bei HCC auch nach Transplantation mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden sind.[53] In die gleiche Richtung geht die Bestimmung des FDG-PET-Bildes, wobei PET-positive Tumore durch eine schlechte Differenzierung und damit eine höhere Rezidivrate gekennzeichnet sind.[65] Darüber hinaus scheint der Grad der Entzündung die Rezidivrate von HCCs zu beeinflussen, was sich im Neutrophilen/Lymphozyten-Verhältnis, den tumorinfiltrierenden Leukozyten oder dem CRP-Wert ausdrückt.[110, 141] Diese Maße sind jedoch statisch und werden nur zu einem Zeitpunkt vor, oder im Falle der tumorinfiltrierenden Leukozyten auch nach, der Transplantation angewandt. Deshalb wurde immer wieder darauf hingewiesen, dass es auch wichtig ist, das "natürliche" Verhalten des Tumors über eine gewisse Zeit zu verfolgen, um sich ein Bild von seiner Tumorbiologie zu machen. Hier hat sich eine 6-monatige Nachbeobachtung als vorteilhaft erwiesen.[137, 139] Um der individuellen Tumorbiologie so nahe wie möglich zu kommen, erscheint

es daher sinnvoll, das (wahrscheinliche) Tumorverhalten mit verschiedenen Surrogatmarkern zu triangulieren. Dabei haben wir in einer ähnlichen Arbeit bereits drei der oben genannten prädiktiven Aspekte einbezogen: 1. Ansprechen auf die Therapie, 2. Test of Time (also das „natürliche Tumorverhalten“ während einer Beobachtungsperiode) und 3. AFP. Daraus wurden in München erweiterte Kriterien für die Transplantation von Patienten außerhalb der Milan-Kriterien mit einer hohen Chance auf einen Transplantationsnutzen definiert. Die Ergebnisse von 23 Patienten, die die Auswahlkriterien erfüllten und transplantiert wurden, zeigten, dass das Gesamtüberleben der Patienten außerhalb der Milan-Kriterien ebenso hoch war wie das derjenigen innerhalb der Milan-Kriterien ($p=0,552$). Mit einer dynamischen Auswahl der Transplantationskandidaten konnte das Rezidiv auch für die Patienten innerhalb der Milan-Kriterien als interne Validierungskohorte vorhergesagt werden (c-Index: 0,896; CI 0,588-0,981, $p=0,005$). Somit konnten wir anhand der Arbeit feststellen, dass dynamische Auswahlkriterien für die Stratifizierung von Patienten mit HCCs hervorragende Langzeitergebnisse und akzeptable Tumor-Rezidivraten erreichen können. Diese Parameter finden sich zumindest teilweise in den neuesten klinischen Praxisleitlinien der EASL und den aktuellen OPTN-Zuteilungsrichtlinien für HCC wieder.[142] Diese Daten zeigen, dass die Patientenselektion bei auf die Leber begrenzten HCCs anhand von Surrogatmarkern der Tumorbiologie in Kombination mit morphometrischen Kriterien eine bessere Einschätzung des individuellen Risikos eines HCC-Tumorrezidivs nach Transplantation ermöglichen kann. Da die Leberresektion idealerweise innerhalb eines kürzeren Intervalls verfügbar ist, spielen solche Überlegungen bei der Prädiktion des Tumorrezidivs nach Resektion eine untergeordnete Rolle. Um das individuelle Tumorrisiko für Patienten, die sich einer LR unterziehen, zu bestimmen, haben wir die BRC entwickelt, die die Leberfunktion und immunologische Tumorvariablen umfassen. Die BRC spiegeln die Leberfunktion wider, indem sie den oben erwähnten King's-Score mit einbeziehen.[105] Die individuelle Tumorimmunologie wird durch die Kombination von CRP und Albumin im mGPS erfasst.

Mittels des Albumin- und des CRP-Wertes lassen sich der Inflammation Based Index (IBI) und der modified Glasgow Prognostic Scale (mGPS) berechnen. In kleineren Kohorten konnten all diese Scores zumindest eine univariate Korrelation mit dem tumorspezifischen Ergebnis zeigen.[102-104, 143] Der IBI ist in der Literatur ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben nach der Behandlung des HCC. Der IBI und seine dynamischen Veränderungen konnten in unserer Kohorte nicht validiert werden.[144] In unseren Voranalysen konnte der IBI nicht signifikant das Überleben vorhersagen ($p=0,700$). Dies resultiert unter anderem daraus, dass die meisten Patienten, die einer Leberresektion zugeführt werden, einen niedrigen IBI-Score von 0 haben.

In der vorliegenden Arbeit wird die individuelle Tumorummunologie mittels CRP und Albumin kombiniert im mGPS erfasst. Es konnte gezeigt werden, dass der mGPS allein mit einem Tumor-Rezidiv nach Resektion eines HCC korreliert.[103] In einer Meta-Analyse konnte in sieben Studien mit 2047 HCC-Patienten gezeigt werden, dass der mGPS unabhängig ein Tumorrezidiv vorhersagt (HR=2.21). Bei Patienten mit resektablem HCC und hohem mGPS war das OS kürzer (HR=2.33). Es sollte diskutiert werden, ob eine Hypalbuminämie bei Patienten mit HCC eine Folge einer Zirrhose, oder eine Folge einer tumorinduzierten Inflammation ist, oder aber den Ernährungszustand des Patienten widerspiegelt.[143] In der Tat kann das Vorhandensein einer Entzündungsreaktion ein Anzeichen für die Entwicklung einer krebsbedingten Mangelernährung sein. Allerdings ist der Rückgang des Serum-Albuminspiegels allein ein schlechter Prädiktor für das langfristige Überleben von Patienten. Dies konnte in verschiedenen Krebsarten dargestellt werden[145, 146], jedoch führt gerade beim HCC eine Hypalbuminämie aufgrund entweder einer Inflammation oder einer fehlenden Leberfunktion zu einem signifikanten Anstieg der postoperativen Komplikationen und beeinflusst direkt das Überleben. Aus diesem Grund konnte der mGPS wie oben erwähnt mit der Kombination aus CRP und Albumin einen prädiktiven Wert für die Vorhersage der Rezidive nach Resektion des HCC erreichen. All dies führt schließlich zu einem schlechteren onkologischen Ergebnis.

Das Verhältnis zwischen Neutrophilen und Lymphozyten (NLR (Neutrophil-Lymphocyte Ratio)) ist die größte Messung des komplexen Zusammenspiels zwischen den immunsuppressiven und immunaktivierenden Achsen, die durch das HCC beeinflusst werden. Die NLR konnte bei unterschiedlichen malignen Erkrankungen bereits einen prognostischen Einfluss zeigen.[147, 148] In Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe konnte mittels einer hoch differenzierten Darstellung (hDIF) der Immunzellsubgruppen gezeigt werden, welchen Einfluss das HCC auf das Immunsystem des Patienten hat. Mit dem hDIF wurden 39 Subgruppen zirkulierender Immunzellen in HCC-Patienten ohne Hepatitis-Anamnese gemessen und mit den Ergebnissen von gesunden Spendern verglichen. Die hDIF zeigte eine Aktivierung der Subgruppen von T-, B-, Natürlichen Killerzellen (NK)- und dendritischen Zellen und eine Inhibition von sogenannten *Myeloid-Derived-Suppressorzellen* sowie T- und B-regulatorischen Zellen. Dies kann als Antitumorreaktion ohne das Vorliegen einer Hepatitis interpretiert werden. Im Gegensatz zur bereits oben erwähnten Arbeit von Chew et al. zeigte sich ein Aktivierungsgradient hin zum Tumor, nicht vom Tumor weg.[128] Darüber hinaus zeigte eine funktionelle Untersuchung der Tumor infiltrierenden Leukozyten eine funktionelle Aktivität durch die Sekretion von IFN- γ . [149] Diese Ergebnisse sind jedoch nur mit erheblichen experimentellen Aufwand messbar und konnten noch nicht ihren prädiktiven Wert unter Beweis stellen. Die NLR trianguliert geschickt den Abfall der in ihrer Antitumorwirkung kontraproduktiven neutrophilen Granulozyten mit

dem Anstieg der zu größeren Teilen aus zytotoxischen T-Zellen bestehenden Lymphozyten. Somit werden die beiden Achsen durch eine einfache Messung und Rechnung gegeneinander ausgespielt. In unserer Kohorte jedoch wurden bei den wenigsten Patienten die Neutrophilen- und Lymphozytenwerte abgenommen und somit konnte dieses Verhältnis nicht für genügend Patienten errechnet werden. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass bei Patienten auf einer chirurgischen Station in unserem Universitätsklinikum präoperativ nicht standardmäßig ein Differentialblutbild erstellt wird. Somit erreichten die NLR keine Signifikanz bezüglich des Überlebens ($p=0.500$).

Der erwähnte ECOG Performance Status bezieht sich auf den Aktivitätsstatus des Patienten. Er beschreibt das Leistungsniveau eines Patienten im Hinblick auf seine Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, seine täglichen Aktivitäten und seine körperliche Leistungsfähigkeit (Gehen, Arbeiten usw.). Er wurde von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), heute ECOG-ACRIN Cancer Research Group (American College of Radiology Imaging Network), entwickelt und 1982 veröffentlicht. Der ECOG Performance Status wurde für Krebspatienten allgemein entwickelt, nicht für Patienten mit Lebertumoren im Speziellen. Eine Leberresektion ist nur bei Patienten mit ECOG 0 oder ECOG 1 möglich. Allerdings ist die Unterscheidung von ECOG 0 und ECOG 1 einer gewissen Subjektivität unterworfen. Daher konnte der ECOG Performance Status in dieser Arbeit nicht als Unterscheidungstool von operationsfähigen Patienten verwendet werden. Eine weitere Limitation des ECOG Performance Status ist zudem die eindimensionale funktionale Bewertung. Er wird außerdem größtenteils vom behandelnden Arzt beurteilt, ist subjektiv und daher anfällig für Voreingenommenheit. Auch Multimorbidität, Gebrechlichkeit oder Kognition werden durch ihn nicht berücksichtigt. Wir haben ihn nicht bei der Erstellung der BRC einbezogen, da die Patienten ohnehin eine gewisse Operationsfähigkeit aufweisen müssen, egal, ob sie eine Leberresektion oder eine Lebertransplantation erhalten. Dies spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider, in denen der ECOG Performance Status nicht zwischen Patienten mit einem guten und einem schlechten Überleben unterscheiden konnte ($p=0.09$).

Aus den oben erwähnten Gründen flossen mGPS und King's Score zur Darstellung der Leberfunktion und Tumorimmunologie in die BRC ein.

Die neu entwickelten BRC differenzieren in unseren Ergebnissen gut und unabhängig zwischen LR-Patienten mit guten und schlechten Gesamt- und onkologischen Ergebnissen. Auch zeigte sich in der pathologischen Untersuchung, dass Patienten außerhalb der BRC ($_{out}BRC$) ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hatten. Dies war aus den durch die Bildgebung verfügbaren Daten nicht ersichtlich. Im Allgemeinen hatten Patienten innerhalb der BRC ($_{in}BRC$) ein ausgezeichnetes OS und DFS im Vergleich zu Patienten $_{out}BRC$. Das 5-Jahres-OS war $_{in}BRC$ 73.6% und 35.38% nach LR in $_{out}BRC$

Patienten. Der Unterschied in DFS war noch ausgeprägter: $_{in}BRC$ Patienten überlebten zu 54.7% ohne Rezidiv, wohingegen $_{out}BRC$ Patienten zu 82.8% entweder ein Rezidiv entwickelten oder verstarben.

In der Tat erzielten Patienten $_{in}BRC$ vergleichbare Ergebnisse wie Patienten, die eine LT erhielten. Somit ist die LR für Patienten $_{in}BRC$ eine "echte" kurative Behandlungsoption. Darüber hinaus scheinen die Ergebnisse der $_{in}BRC$ nachhaltig zu sein, da sich das 5-Jahres-OS nicht von den Patienten, die eine Transplantation erhielten, unterschied ($p=0.114$).

Im Gegensatz dazu sind Patienten, die $_{out}BRC$ erkrankt sind, in der Regel nicht gut mit einer LR behandelt. Die Ergebnisse $_{out}BRC$ waren sowohl bezüglich OS als auch DFS weit derer $_{in}BRC$ unterlegen. So erreichten z.B. nur 17.2% der $_{out}BRC$ ein 5-Jahresüberleben.

Interessanterweise hatten die weit verbreiteten Milan-Kriterien als Surrogat für eine aggressive Tumorbiologie keinen Einfluss auf die Ergebnisse nach Resektion. Das DFS unterschied sich in Abhängigkeit der Milan-Kriterien jedoch signifikant. Unabhängig von den Milan-Kriterien konnte der BRC-Status das OS nach der Resektion vorhersagen. In einer Subgruppenanalyse von $_{in}BRC$ - und $_{out}BRC$ -Patienten konnte bei Patienten sowohl innerhalb als auch außerhalb Milan das OS und DFS vorhergesagt werden. Dies unterstreicht, dass die Größe und die Anzahl der Tumoren keine guten Surrogatmarker für die Tumorbiologie/-aggressivität sind.[150]

Es wurde ebenfalls gezeigt, dass $_{in}BRC$ -Patienten unabhängig vom Resektionsausmaß ein akzeptables Ergebnis zeigten. Hier waren jedoch die verglichenen Gruppen klein und somit ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse gering. Auffällig ist jedoch, dass bei Patienten $_{out}BRC$ das OS von der Ausdehnung der Resektion abhängig war (Tabelle 3). Obwohl das OS im Vergleich zu $_{in}BRC$ -Patienten schlechter war, hatten $_{out}BRC$ -Patienten, die eine kleine Resektion erhielten, eine OS-Rate von 49.5%. Eine große Resektion senkte das OS auf 20.9%. Die Ursache liegt vermutlich in der schlechteren Leberfunktion der $_{out}BRC$ Patienten. Diese Patienten hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit an einem Leberversagen zu sterben und darüber hinaus führte die Induktion einer Regenerationsantwort zu einer möglichen Induktion von HCC-Herden.

Der starke Einfluss der BRC auf die LR konnte in der LT nicht repliziert werden. Die BRC hatten keinen Einfluss auf OS und DFS nach LT. Dieses Ergebnis kommt möglicherweise dadurch zustande, dass die LT, wie oben erwähnt, die Leberfunktion rekonstituiert und die gesamte Präkanzerose reseziert. Es kann postuliert werden, dass es jedoch die Validität als Surrogatmarker für Resektion bestätigt, da die Einflüsse von Leberfunktion und Tumormimmunologie nicht im gleichen Maße in der Lebertransplantation zum Tragen kommen.[106, 110]

Angesichts der großen Konfidenzintervalle ist die Schätzung der 5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation jedoch ungenau. Dies liegt zum einen daran, dass nur 16.2% der

Lebertransplantierten Patienten die BRC erfüllten und somit zu wenig Patienten für das Follow-up zur Verfügung standen. Zum anderen ist es dem Umstand geschuldet, dass Patienten, die sich in Deutschland einer Lebertransplantation unterziehen, durch die langen Wartezeiten vor einer Transplantation bereits automatisch selektioniert sind, da sie eine günstige Tumorbilologie aufweisen. Somit verfehlten die BRC das Ziel, eine allumfassende Risiko-Stratifizierung aller chirurgischen HCC-Patienten zu bieten, da die Vorhersage des Überlebens nach Transplantation nicht gelang. Da, wie oben erwähnt, sich die beiden Operationen so grundlegend unterscheiden, erscheint ein stufenweiser Algorithmus mit verschiedenen relevanten Variablen notwendig, um eine Entscheidungsgrundlage unter Einbeziehung aller möglichen Therapieoptionen zu bieten. Dies wird bereits in der täglichen Klinik praktiziert, auch wenn kein fest definierter, objektiver Maßstab zugrunde liegt. In unserer Studie war im Kollektiv der Leberresektion der maximale Tumordurchmesser größer (n=134; Mittelwert: 71.55±40.94 mm) als in der Gruppe der Lebertransplantationen (n=117; Mittelwert: 28.33±13.92 mm). Dies spiegelt die allgemeine klinische Realität wider. Es ist bekannt, dass Patienten außerhalb der Milan-Kriterien eher eine Resektion erhalten als Patienten innerhalb der Milan-Kriterien.[41, 151-153] Für gewöhnlich sind die Patienten, die einer Leberresektion unterzogen werden, auch älter, da für dieses Kollektiv aufgrund des Organspendemangels keine Transplantation möglich ist.[154, 155] Auch werden Resektionen bei Tumoren durchgeführt, die größer sind, oder bei Patienten mit einer höheren Anzahl an Tumoren als in den Barcelona-Kriterien dargestellt werden.

Es gibt gute Daten, dass eine Resektion außerhalb BCLC einen Überlebensvorteil für den Patienten bietet. So konnten Vitale et al. 2015 in ihrer Studie zeigen, dass die Resektion bei HCC-Patienten unabhängig von ihrem BCLC-Stadium zu einem Überlebensvorteil gegenüber LRT führen könnte, vorausgesetzt, keine Leberfunktionsstörung (Child B oder MELD>9) und kein PS>1 (PS = Performance Status) sind vorliegend.[156]

Auch die aktuelle deutsche HCC-Leitlinie unterstreicht, dass „multiple HCC-Knoten oder größere HCC-Knoten in (einer) Leberzirrhose außerhalb der Mailand-Kriterien oder außerhalb des Stadiums 0-A der BCLC-Klassifikation (...) aufgrund der neuen Daten per se keine Kontraindikation zur Resektion dar(stellten), sofern diese technisch durchführbar“ sei und „ausreichend funktionelles Lebergewebe erhalten werden“ könne. Aufgrund der präziseren präoperativen (Operations)Planung dank der verbesserten radiologischen Bildgebung, der Weiterentwicklung chirurgischer Techniken (z.B. Einführung minimalinvasiver Methoden), der Optimierung des intraoperativen Vena cava inferior-Druckmanagements sowie der verbesserten postoperativen Therapie hätten sich die Früh- und Langzeitergebnisse nach HCC-Resektion bei Zirrhosepatienten in den BCLC-Stadien B (Intermediate Stage) oder C (Advanced Stage) in den vergangenen zehn Jahren deutlich verbessert.[101, 157-159] Die

Autoren der Leitlinie resümieren, dass die erwähnten Daten dafür sprechen, dass eine Leberresektion mitunter auch („in Einzelfällen“) bei HCC-Patienten im BCLC-Stadium B oder C oder bei Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien durchgeführt werden könne. Mehrere Autoren wünschten dezidiert eine Überarbeitung des BCLC-Algorithmus.[101, 157-159] Eine in den Leitlinien zitierte Arbeit von Torzilli et al. konnte eine 90-Tages-Mortalitätsrate für die BCLC-Stadien B und C von 3.0% bzw. 3.0% nach Resektion beobachten.[159] Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben lag für Patienten im BCLC-Stadium B bei 88%, 71% und 57% und im BCLC-Stadium C bei 76%, 49% und 38%.[159] Untersuchungen zum Rezidivmuster nach Resektionen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die im Stadium 0-A nach der BCLC Klassifikation operiert wurden gegenüber Patienten im Stadium B oder C.[160] Die Rezidive waren in beiden Stadien am häufigsten intrahepatisch und lagen im Stadium 0-A bei 74,3% und im Stadium B/C bei 70,8%.[160]

Basierend auf den vorgelegten Ergebnissen hätte die Therapieallokation angepasst werden können. Wie bereits oben erwähnt, gab es 80 Patienten, die eine Resektion außerhalb der BRC erhielten (59.70%). Diese Patienten hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein Wiederauftreten des Tumors und ein Versterben nach der Resektion. Von den als außerhalb BRC klassifizierten Patienten, die ein Rezidiv hatten und noch lebten, kamen nur 11.1% für eine Rettungstransplantation in Frage.

Vor Resektion und ohne Rezidiv waren 64/80 (80%) der außerhalb der BRC befindlichen Patienten innerhalb der MILAN-Kriterien und damit nach den Regeln von Eurotransplant geeignet für eine SE-MELD-Lebertransplantation. Diese Patienten erreichen ein 5-Jahres-Überleben von 73.1% (gegenüber 38.55% nach Resektion). Wie oben erwähnt, befanden sich 16.2% der Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten (n=19), innerhalb der BRC. Bei der Analyse dieser Fälle waren 70.59% resektabel, mit der Aussicht auf eine gute 5-Jahres-Überlebensrate (siehe oben). Mit Hilfe der BRC hätten 76/255 aller chirurgisch behandelten Patienten (29.80%) anders eingeteilt werden können, entweder für eine Resektion oder eine Transplantation, wodurch ein gleiches oder sogar besseres Ergebnis hätte erzielt werden können. Dies bestätigen die Ergebnisse der 2017 publizierten Meta-Analyse sowie zahlreiche Arbeiten, die eine patientenindividuelle Stratifikation zur Vergleichbarkeit von Resektion und Transplantation durchführten. Es wird postuliert, dass 20–30% der Patienten durch sowohl Resektion als auch Transplantation im kurzfristigen Verlauf vergleichbare Ergebnisse erzielen können. Eine solche, wie oben beschriebene Neuordnung der Patienten hätte jedoch die Anzahl der Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten hätten, um 15.87% erhöht. Solche komplexen, stufenweise aufgebauten Algorithmen, die möglicherweise auch den Druck durch das Fehlen geeigneter Spender mit einbeziehen, bedürfen neuer und komplexerer Methoden.

Die Verwendung künstlicher Intelligenz (artificial intelligence, AI) entwickelt sich rasant und stellt dabei zunehmend eine Ergänzung zu herkömmlichen (Statistik-)Methoden (konventionelle lineare Analysesysteme) zur Vorhersage des Überlebens nach Therapie eines HCC dar. Vielversprechend ist dabei die Fähigkeit, ausgedehnte Datenmengen zu verarbeiten und versteckte Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen zu untersuchen. AI und „deep learning“ werden mehr und mehr für verschiedene Bereiche der Leberkarzinomforschung, wie Diagnostik, Pathologie und Prognose, zurate gezogen. So werden Programme entwickelt, die anhand von CT- oder MRT-Sequenzen eine höhere Trefferquote als ausgebildete Radiologen bei der Erkennung eines HCC erzielen können. AI-Methoden können beispielsweise sogenannte *artificial neural networks* (ANN), *support vector machines*, *artificial plant optimisation(s)* oder *peritumorale randomics* umfassen. Ein aktueller Review von Lai et al. zeigte, dass die AI-Modelle bei allen untersuchten Studien (n=9), acht von ihnen innerhalb der letzten 10 Jahre publiziert, den herkömmlichen statistischen Methoden (konventionelle lineare Analysesysteme) überlegen waren (mit signifikant verbesserten Areas under the curve). Die AI-Methoden zeigten eine größere Präzision, eine höhere Übertragbarkeit und eine verbesserte Reproduzierbarkeit, was das zunehmende Interesse und die bereits weite Verbreitung der AI-Methoden mitbedingt.[161]

Nachteile der AI-Methode sind die Undurchsichtigkeit (black box) der Analysen und die fehlende Fähigkeit von Algorithmen, die Gesamtheit der klinischen Situation über die Datenlage hinaus zu verstehen. Dies kann im schlimmsten Fall zu unbeabsichtigten Diskriminierungen führen, die auch für einen geneigten Betrachter nicht sofort ersichtlich sind. In einer von unserer Gruppe publizierten Arbeit konnte eine sehr gute Prädiktion mit Hilfe von *Random Forest Machine Learning* erreicht werden. Diese Ergebnisse konnten ebenso wie mit den BRC nicht in den Transplantationspatienten erreicht werden. Die alleinige Vorhersage der Resektionspatienten jedoch hat insofern einen Vorhersagewert gegenüber der Transplantation, als dass die Reduktion an transplantationswürdigen oder -nötigen Patienten bereits einen Einfluss auf die Menge der transplantierten Patienten hat und somit die Ergebnisse aller Patienten beeinflusst.[106, 110]

Die Studie hat Limitation, die sich inhärent durch die Methodik und die erhobenen Daten ergeben. Zum einen handelt es sich um eine retrospektive Analyse, die mit einem gewissen Selektionsbias versehen ist. Es wurden lediglich die Patienten analysiert, die im Endeffekt wirklich nur reseziert wurden oder zur Resektion zugelassen wurden. Ein weiteres Beispiel für die Selektionsverzerrung könnte, wie oben erwähnt, sein, dass Patienten, die sich in Deutschland einer Lebertransplantation unterziehen, durch die langen Wartezeiten bereits automatisch selektioniert sind, da sie eine günstige Tumorbiologie aufweisen.

In Anbetracht dieser potenziellen Selektionsverzerrung von lebertransplantierten Patienten könnten Patienten innerhalb der BRC in vergleichbaren Kohorten nach einer Leberresektion sogar bessere Ergebnisse erzielen.

Es wäre wünschenswert gewesen, noch mehr Patienten einzuschließen, jedoch konnten über den großen Zeitraum dieser Erhebung nicht mehr Patienten identifiziert werden. Die Chirurgische Klinik Großhadern ist eines der größten leberchirurgischen Zentren in Deutschland und bietet jede Form der chirurgischen Behandlung eines HCC an. Durch die enge Zusammenarbeit mit den exzellenten Spezialisten der anderen Fachrichtungen (allen voran Hepatologie und Radiologie) wird im Klinikum Großhadern auf höchstem Niveau die Erkrankung in allen Stadien behandelt. Die retrospektive Analyse weiter in die Vergangenheit auszuweiten, hätte bedeutet, neue Biases bezüglich Behandlungsmöglichkeiten und Nachverfolgung einzuführen, dies wurde nach bewusster Risikoanalyse als unrealistisch und problematisch ausgeschlossen. Eine weitere Limitation ist, dass Patienten mit fehlenden Daten in einem unzureichenden Maße repräsentiert wurden. Dies hätte mit Hilfe eines Imputationsalgorithmus verhindert werden können. „Imputation“ beschreibt das Ersetzen von fehlenden Werten mit errechneten Werten. Einfache Imputationen verwenden zum Beispiel den Durchschnitt aller Werte einer Variablen. Dies verzerrt jedoch die Varianz der Einzelwerte insbesondere in Bezug auf die Beobachtung. Somit kann das Ergebnis einer Analyse oder sogar einer Prädiktion negativ beeinflusst werden. Mit Hilfe moderner Imputationsalgorithmen können Biases weitestgehend vermieden werden, da das Fehlen von Daten häufig nicht auf einen Zufall zurückzuführen ist. In dieser Arbeit war der Anteil der fehlenden Daten gering, sodass ein Bias aufgrund fehlender Daten nicht zu erwarten war.

Eine weitere Limitation ist, dass für die BRC keine Validierungskohorte rekrutiert werden konnte. Das bedeutet, dass unsere Kriterien für die Implementierung der BRC in die echte klinische Entscheidungsfindung in einer externen multizentrischen Patientenkohorte validiert werden müssen. Es gibt Techniken, die Validierung intern durchzuführen. Sobald man jedoch die Kohorte in zwei Teile teilt, läuft man Gefahr, ein sogenanntes Overfitting auf den Entwicklungsdatensatz zu betreiben. Bei der Validierung aus der gleichen Patientenkohorte ist sodann zu erwarten, dass bei gleicher Varianz das Overfitting nicht erkannt werden kann. Dennoch sollte eine weitere Patientenkohorte bezüglich der BRC untersucht werden, um die Generalisierbarkeit dieser Arbeit unter Beweis zu stellen. Diese Studie befindet sich aktuell in Planung.

9.2 Fazit

Es gibt keinen einheitlichen Ansatz („one size fits all approach“), um die heterogene Gruppe der HCC-Erkrankten zu behandeln. Dies wird bereits durch die Komplexität des BCLC-Systems, das lediglich auf klinischen Parametern beruht, klar. Auch die Untergruppe der frühen HCCs, die noch nicht metastasiert sind und in Patienten wachsen, die noch die notwendige physische Resilienz für einen großen chirurgischen Eingriff haben, weist eine große Heterogenität auf. Mit den hier vorgestellten Ergebnissen scheinen die BRC das Potenzial zu haben, einen wichtigen Beitrag zur Risiko-Stratifizierung der operationsfähigen Patienten leisten zu können. Die BRC helfen den behandelnden Ärzten, schnell mit verfügbaren Werten diejenigen Patienten, die ausreichend gut mit einer Leberresektion behandelt wären, zu erkennen. Somit kann die Lebertransplantationsliste von Patienten mit einer ohnehin guten Prognose befreit werden und die Patienten können schnell einer immunsuppressionsfreien definitiven Behandlung zugeführt werden. Hierbei sollen die BRC nur als Entscheidungshilfe dienen, denn die ärztliche Autonomie zu entscheiden, wer reseziert werden kann und wer transplantiert werden muss, sollte idealerweise unangetastet bleiben.

9.3 Zusammenfassung

Das HCC, der häufigste primäre maligne Lebertumor, weist eine hohe und frühe Mortalität nach Diagnose auf. Bisher können lediglich frühe HCCs kurativ behandelt werden. Dabei stehen bisher für größere und auf die Leber begrenzte HCCs (frühe HCCs) nur die LR und die LT als kurative Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Vergleicht man diese beiden Verfahren, so sind die Überlebensraten nach der LT im Langzeit-Follow-up signifikant besser als die nach LR. Auch in Studien, in denen darauf Wert gelegt wurde, eine Vergleichbarkeit der Patientengruppen zu schaffen, konnten für eine LT im langfristigen Verlauf bessere Ergebnisse gezeigt werden. Dies erklärt man sich dadurch, dass eine LT die in der kranken Leber bestehende Präkanzerose mit entfernt und die Leberfunktion direkt wiederherstellt. Zwar treten nach einer LT weniger frühe Rezidive auf, dafür jedoch de-novo HCCs, beispielsweise durch die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva. Auf den ersten Blick scheint also eine LT die beste Behandlung eines auf einer Leberzirrhose entstandenen HCCs zu sein. Der ubiquitäre Spendermangel schließt diese Behandlungsoption jedoch für einen Teil der Patienten aus. Ein weiteres Problem ist die Verteilung der Spenderlebern. Ein standardisiertes faires Vergabeverfahren einzuführen, ist schwierig und die Wartelistensterblichkeit stellt noch immer ein ernstzunehmendes Problem dar. Um die Wartelistensterblichkeit zu senken, wurden sogenannte Standard Exceptions eingeführt. Diese verschafften den Patienten mit HCC einen Vorteil. Aufgrund der strengen Regeln zum Erhalt von Standard Exception-Punkten wurden viele Patienten von der LT ausgeschlossen. Zudem erhielten Patienten auf Grundlage der Standard Exceptions eine LT, die eventuell auch ausreichend gut mit einer LR behandelt worden wären.

Die Hypothese dieser retrospektiven klinischen Kohortenanalyse war, dass in einer Subgruppe von HCC-Patienten die LR ähnlich gute Ergebnisse wie die LT erreichen kann. Die Auswahl dieser Patienten kann basierend auf einfach zugänglichen Surrogat-Parametern der Tumorimmunologie und der Leberbiologie erfolgen.

Wir verwendeten in dieser Arbeit den King's-Score als Leberfunktionssurrogat in der BRC-Entwicklung. Patienten mit niedrigem King's-Score wiesen in zuvor publizierten Arbeiten eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine Zirrhose auf. Wir konnten in der multivariaten Analyse den King's-Score neben dem Alter und der Tumorgröße als signifikant beeinflussenden Faktor für die Vorhersage eines schlechten OS und DFS identifizieren.

Um die Tumormimmunologie darzustellen, wurden viele einfache klinische Scores entwickelt (z.B. mGPS, IBI, NLR, etc.). In dieser Arbeit erfassten wir die individuelle Tumormimmunologie mittels CRP und Albumin, kombiniert im mGPS, und konnte zeigen, dass der mGPS allein mit einem Tumorrezidiv nach HCC-LR korreliert. Eine Meta-Analyse unterstrich, dass der mGPS unabhängig ein Tumorrezidiv vorhersagt. Patienten mit resektablem HCC und hohem mGPS wiesen ein kürzeres OS auf. Nach Durchführung von Voranalysen im Hinblick auf die beste Vorhersagbarkeit entwickelten wir aus der Kombination des Kings-Score und des mGPS die biologischen Resektionkriterien (BRC).

Patienten innerhalb der BRC hatten nach Resektion ein ähnliches Ergebnis wie solche nach Lebertransplantation. Dieser Effekt war unabhängig vom Ausmaß der Resektion. Patienten außerhalb der BRC können möglicherweise nur einer geringfügigen Resektion zugeführt werden. Da eine Vorhersage des Überlebens nach LT nicht gelang, verfehlten die BRC das Ziel, eine allumfassende Risiko-Stratifizierung für alle chirurgischen HCC-Patienten zu ermöglichen.

Mithilfe der BRC könnten Patienten, die sich einer chirurgischen Behandlung unterziehen müssten, vorteilhafter eingeteilt werden (Richtung LR oder LT), sodass ein gleich gutes oder sogar besseres Ergebnis erzielt werden könnte. Weiterhin sollte unterstrichen werden, dass die BRC auf Routinelaborwerten basieren und eine gute Vorhersage für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben bei Patienten ermöglichen, die sich einer Leberresektion aufgrund eines HCC unterziehen.

Trotz der zumindest für die Leberresektion vielversprechenden Ergebnisse bietet auch dieser Algorithmus keinen „one fits all approach“ für die äußerst heterogene Gruppe der HCC-Patienten. Daher sind sinnvolle Surrogatparameter zur Risikostratifizierung essentiell, um jeden Patienten der jeweils richtigen Therapie zuzuführen, der Organknappheit angemessen zu begegnen und die Wartelistensterblichkeit zu reduzieren.

Unsere in dieser Arbeit dargelegten Daten unterstützen einen Ansatz, bei dem Patienten innerhalb der BRC eine Leberresektion angeboten bekommen, während Patienten außerhalb der BRC für eine Lebertransplantation gelistet werden.

10 Ergänzende Tabellen

	Variablen mit initial $p1 < 0.2$ in der Gruppe der Resektionspatienten	Ergebnisse der Resektionspatienten in p2
	Univariate Analyse	1. Multivariate Analyse
	p-Wert	p-Wert
Zeit bis Operation <0.9 Monate	0.039	0.004
HBV vorhanden	0.172	0.738
Bilirubin >1.0	0.012	0.053
ECOG >1	0.013	0.006
Biological Resection Criteria	<0.001	<0.001
Mikrovaskuläre Invasion	0.002	0.303
AST	0.001	0.937
Leukozyten	0.124	0.940

Ergänzende Tabelle 1. Univariate Analyse der Variablen mit initial $p1 < 0.2$ in der Gruppe der Resektionspatienten und Ergebnisse der Resektionspatienten in p2 (1. multivariate Analyse). AST = Aspartat-Aminotransferase. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. HBV = Hepatitis B-Virus.

	Variablen mit initial $p1 < 0.2$ in Transplantationspatienten	Ergebnisse der Transplantationspatienten in p2
	Univariate Analyse	1. Multivariate Analyse
	p-Wert	p-Wert
HCV	0.1576	0.09
Außerhalb Milan in der Bildgebung	0.129	0.020
MELD-Score > 6	0.032	0.042

Ergänzende Tabelle 2. Univariate Analyse der Variablen mit initial $p1 < 0.2$ in der Gruppe der Transplantationspatienten und Ergebnisse der Transplantationspatienten in p2 (1. multivariate Analyse). HCV = Hepatitis C-Virus. Milan = Mailand-Kriterien. MELD-Score = Model for End Stage Liver Disease (Modell für Lebererkrankungen im Endstadium).

Variablen mit initial p1>0.2 in Transplantationspatienten (p3 Analyse)	
2. Multivariate Analyse	
p-Wert	
Aszites	0.001
Geschlecht	<0.001
Anzahl von Läsionen	<0.001
Bilirubin > 1.0 mg/dl	<0.001
AST >44 U/l	<0.001
aPTT >28 s	<0.001
Kreatinin >1.0	<0.001
Leukozyten 6700/μl	<0.001
Thrombozyten>200/μl	<0.001

Ergänzende Tabelle 3. Zweite multivariate Analyse der Variablen mit initial p1>0.2 in der Gruppe der Transplantationspatienten. AST = Aspartat-Aminotransferase. aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hubertus Johann Wolfgang Anger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten werden von mir verantwortet. Ich versichere ferner, dass ich die Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt und bewusst.“

Düsseldorf, 14.06.2024

Hubertus Anger

Ort, Datum

Unterschrift

12 Literaturverzeichnis

1. Schoenberg, M.B., et al., *Liver Transplantation for Extended Criteria Hepatocellular Carcinoma Using Stable Response to Locoregional Therapy and Alpha-Fetoprotein as Selection Criteria*. *Visc Med*, 2020. **36**(6): p. 506-515.
2. Llovet, J.M., C. Brú, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. *Semin Liver Dis*, 1999. **19**(3): p. 329-38.
3. Aumüller G, A.G., Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, *Duale Reihe Anatomie*. Vol. 5. 2020, Stuttgart: Thieme.
4. Birth, M., T. Ittel, and P. Pereira, *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. 2010.
5. Rawla, P., et al., *Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma*. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2018. **22**(3): p. 141-150.
6. Schoenberg, M.B., et al., *Resection or Transplant in Early Hepatocellular Carcinoma*. *Dtsch Arztebl Int*, 2017. **114**(31-32): p. 519-526.
7. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*, 2018. **68**(6): p. 394-424.
8. London, W.P., JL; McGlynn, KA, *Liver cancer*. *Cancer Epidemiology and Prevention*, ed. M.L. Thun, MS; Cerhan, JR; Haiman, CA; Schottenfeld, D. Vol. 4th. 2018, New York: Oxford University Press.
9. McGlynn, K.A., J.L. Petrick, and W.T. London, *Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability*. *Clin Liver Dis*, 2015. **19**(2): p. 223-38.
10. Marengo, A., C. Rosso, and E. Bugianesi, *Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis*. *Annu Rev Med*, 2016. **67**: p. 103-17.
11. Organization, W.H. *Global Health Observatory (GHO) data: Hepatitis B 3rd Dose (HepB3) Immunization Coverage*. 2018 [cited 2020 15.04.2020]; Available from: <https://www.who.int/gho/immunization/hepatitis/en/>.
12. Chang, M.H., et al., *Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children*. *Taiwan Childhood Hepatoma Study Group*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(26): p. 1855-9.

13. Thursz, M. and A. Fontanet, *HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014. **11**(1): p. 28-35.
14. Arruda, R.M., et al., *Remission of long-term hepatic and renal disease induced by HCV after direct-acting antivirals therapy*. *J Bras Nefrol*, 2020.
15. Kish, T., A. Aziz, and M. Sorio, *Hepatitis C in a New Era: A Review of Current Therapies*. *P t*, 2017. **42**(5): p. 316-329.
16. Li, C.F., et al., *Treatment of chronic hepatitis C regimens containing with recombinant interferon in patients with sustained virological response predicts risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2020. **99**(40): p. e22435.
17. Cancer., W.H.O.W.I.A.f.R.o., 2016.
18. Kulik, L., et al., *Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis*. *Hepatology*, 2018. **67**(1): p. 381-400.
19. Chimed, T., et al., *Cancer incidence and cancer control in Mongolia: Results from the National Cancer Registry 2008-12*. *Int J Cancer*, 2017. **140**(2): p. 302-309.
20. Schlitt, H.J., et al., *[Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]*. *Z Gastroenterol*, 2011. **49**(1): p. 30-8.
21. Weiss, J., M. Rau, and A. Geier, *Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment*. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. **111**(26): p. 447-52.
22. Bugianesi, E., *Non-alcoholic steatohepatitis and cancer*. *Clin Liver Dis*, 2007. **11**(1): p. 191-207, x-xi.
23. Peng, Z.W., et al., *Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study*. *Radiology*, 2012. **262**(3): p. 1022-33.
24. Pezzati, D., et al., *Strategies to optimize the use of marginal donors in liver transplantation*. *World journal of hepatology*, 2015. **7**(26): p. 2636-2647.
25. Ascione, A., et al., *Mortality from cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Western Europe over the last 40 years*. *Liver Int*, 2017. **37**(8): p. 1193-1201.
26. Yang, J.D., et al., *A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management*. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019. **16**(10): p. 589-604.

27. Group, E.-A.C.R., *ECOG Performance Status Scale*. 2023.
28. Malek, N.P., et al., *The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. **111**(7): p. 101-6.
29. Raoul, J.L., et al., *Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence*. *Cancer Treat Rev*, 2019. **72**: p. 28-36.
30. Couinaud, C., *Le foie - études anatomiques et chirurgicales*. 1957, Paris: Masson.
31. Sutherland, F. and J. Harris, *Claude Couinaud: a passion for the liver*. *Arch Surg*, 2002. **137**(11): p. 1305-10.
32. Bismuth, H., *Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver*. *World Journal of Surgery*, 1982. **6**(1): p. 3-9.
33. Bruns, C.J., *Komplikationen in der Leberchirurgie*. *Der Chirurg*, 2015. **86**(2): p. 112-113.
34. Lang, H., et al., *Chirurgische Therapie bei Lebertumoren – Leberresektion und -transplantation*. *Der Internist*, 2020. **61**(2): p. 147-157.
35. Kaibori, M., et al., *Update on perioperative management of patients undergoing surgery for liver cancer*. *Ann Gastroenterol Surg*, 2022. **6**(3): p. 344-354.
36. Roulin, D. and N. Demartines, *Principles of enhanced recovery in gastrointestinal surgery*. *Langenbecks Arch Surg*, 2022.
37. Reccia, I., et al., *The journey of radiofrequency-assisted liver resection*. *Surg Oncol*, 2018. **27**(2): p. A16-a18.
38. Prodeau, M., et al., *An ordinal model to predict the risk of symptomatic liver failure in patients with cirrhosis undergoing hepatectomy*. *J Hepatol*, 2019. **71**(5): p. 920-929.
39. Henne-Bruns, D., *Duale Reihe Chirurgie*. Vol. 4., überarbeitete Auflage. 2012, Stuttgart: Thieme Verlag.
40. Schwarzbach, M. *Leberzentrum - Operationstechniken*. 2020 [cited 2020 14.04.2020]; Available from: <https://www.klinikumfrankfurt.de/kliniken-und-institute/klinik-fuer-allgemein-viszeral-gefaess-und-thoraxchirurgie/leberzentrum/operationstechniken.html>.
41. Kow, A.W.C., *Transplantation versus liver resection in patients with hepatocellular carcinoma*. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2019. **4**: p. 33.
42. Zheng, Z., et al., *Liver transplantation versus liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies*. *Transplantation*, 2014. **97**(2): p. 227-34.

43. Yen Y, H.C., Cheng AL, *Hepatocellular cancer*. Emerg Cancer Ther 2010. **91**.
44. Ringe, B., et al., *Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Experience with liver resection and transplantation in 198 patients*. World Journal of Surgery, 1991. **15**(2): p. 270-285.
45. Cunningham, S.C., et al., *Management of early hepatocellular carcinoma in patients with well-compensated cirrhosis*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(7): p. 1820-31.
46. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. **334**(11): p. 693-9.
47. Turcotte, S. and R.P. Dematteo, *Resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: more art than science*. Ann Surg, 2012. **256**(6): p. 892-3.
48. Poon, R.T., et al., *Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation*. Ann Surg, 2002. **235**(3): p. 373-82.
49. Broelsch, C.E., A. Frilling, and M. Malago, *Should we expand the criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma--yes, of course!* J Hepatol, 2005. **43**(4): p. 569-73.
50. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival*. Hepatology, 2001. **33**(6): p. 1394-403.
51. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging*. Am J Transplant, 2007. **7**(11): p. 2587-96.
52. Otto, G., et al., *How to decide about liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: size and number of lesions or response to TACE?* J Hepatol, 2013. **59**(2): p. 279-84.
53. DuBay, D., et al., *Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion*. Ann Surg, 2011. **253**(1): p. 166-72.
54. Aufklärung, B.f.g. *Statistiken zur Organspende für Deutschland und Europa*. 2020 [cited 2020 13.04.2020]; Available from: <https://www.organspende-info.de/zahlen-und-fakten/statistiken.html>.
55. (BZgA), B.f.g.A., *Statistiken zur Organspende für Deutschland und Europa*. 2023.

56. Organtransplantation, D.S., *Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland*. 2019, Patricia Waage: Frankfurt am Main.
57. Malinchoc, M., et al., *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. *Hepatology*, 2000. **31**(4): p. 864-71.
58. Lang, H. *Der MELD-Score und seine Auswirkungen auf die Leberallokation*. 2020 [cited 2020 16.04.2020]; Available from: <http://www.unimedizin-mainz.de/avtc/patienten/informationen-zur-transplantation/lebertransplantation/meld-score-und-leberallokation.html>.
59. Tacke, F., et al., *Liver transplantation in Germany*. *Liver Transpl*, 2016. **22**(8): p. 1136-42.
60. Heimbach, J.K., et al., *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2018. **67**(1): p. 358-380.
61. Shindoh, J., et al., *Risk factors of post-operative recurrence and adequate surgical approach to improve long-term outcomes of hepatocellular carcinoma*. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2013. **15**(1): p. 31-39.
62. Xiao, W.K., et al., *Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 117.
63. Vitale, A., et al., *The concept of therapeutic hierarchy for patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort study*. *Liver Int*, 2019. **39**(8): p. 1478-1489.
64. Barbara, L., et al., *Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival*. *Hepatology*, 1992. **16**(1): p. 132-7.
65. Kornberg, A.W., U; Kornberg, J; Müller, K; Friess, H; Thrum, K, *Patienten mit PET-negativem HCC jenseits der Up-to-seven Kriterien haben eine exzellente Prognose nach Lebertransplantation*. *Z Gastroenterol*, 2017. **55**(08).
66. Mazzaferro, V., et al., *Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma*. *Gastroenterology*, 2018. **154**(1): p. 128-139.
67. Mazzaferro, V., et al., *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(1): p. 35-43.

68. Grąt, M., et al., *The Warsaw Proposal for the Use of Extended Selection Criteria in Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2017. **24**(2): p. 526-534.
69. Otto, G., et al., *Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(8): p. 1260-7.
70. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) *Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032/053OL*. 2021.
71. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(4): p. 378-90.
72. König, R., *Hepatozelluläres Karzinom: Ramucirumab bei Leberkrebs*. *Dtsch Arztebl International*, 2019. **116**(49): p. 2309.
73. Chang, Y., et al., *Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(21).
74. Klein, I.G., A. *Leberchirurgie*. 2020 [cited 2020 13.04.2020]; Available from: <http://www.leberzentrum-wuerzburg.de>.
75. Antoch, G., et al., *[Selective internal radiotherapy (SIRT) for hepatocellular carcinoma]*. *Rofo*, 2010. **182**(8): p. 660-70.
76. Bouza, C., et al., *Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma*. *BMC Gastroenterol*, 2009. **9**: p. 31.
77. Mulier, S., et al., *Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours*. *Br J Surg*, 2002. **89**(10): p. 1206-22.
78. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
79. Lo, C.M., et al., *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2002. **35**(5): p. 1164-71.
80. Huppert, P.E., et al., *[Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: which factors determine therapeutic response and survival?]*. *Rofo*, 2004. **176**(3): p. 375-85.
81. Marelli, L., et al., *Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007. **30**(1): p. 6-25.

82. Chen, F., et al., *Evolution in medicinal chemistry of sorafenib derivatives for hepatocellular carcinoma*. Eur J Med Chem, 2019. **179**: p. 916-935.
83. Hartke, J., M. Johnson, and M. Ghabril, *The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Semin Diagn Pathol, 2017. **34**(2): p. 153-159.
84. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 908-43.
85. Abdelgalil, A.A., H.M. Alkahtani, and F.I. Al-Jenoobi, *Sorafenib*. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2019. **44**: p. 239-266.
86. Cheng, A.L., 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, 2009. **10**(1): p. 25-34.
87. Cabral, L.K.D., C. Tiribelli, and C.H.C. Sukowati, *Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma: The Relevance of Genetic Heterogeneity*. Cancers (Basel), 2020. **12**(6).
88. Huang, A., et al., *Targeted therapy for hepatocellular carcinoma*. Signal Transduct Target Ther, 2020. **5**(1): p. 146.
89. Al-Salama, Z.T., Y.Y. Syed, and L.J. Scott, *Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma*. Drugs, 2019. **79**(6): p. 665-674.
90. Kudo, M., *Lenvatinib May Drastically Change the Treatment Landscape of Hepatocellular Carcinoma*. Liver Cancer, 2018. **7**(1): p. 1-19.
91. Tohyama, O., et al., *Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models*. J Thyroid Res, 2014. **2014**: p. 638747.
92. Kudo, M., et al., *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial*. Lancet, 2018. **391**(10126): p. 1163-1173.
93. Vogel, A., et al., *Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021. **6**(8): p. 649-658.
94. Darwin, P., et al., *Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers*. Exp Mol Med, 2018. **50**(12): p. 1-11.
95. Zeng, Z., B. Yang, and Z.Y. Liao, *Current progress and prospect of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma*. Oncol Lett, 2020. **20**(4): p. 45.
96. Himmel, M.E., S.D. Saibil, and A.P. Saltman, *Immune checkpoint inhibitors in cancer immunotherapy*. Cmaj, 2020. **192**(24): p. E651.

97. El-Khoueiry, A.B., et al., *Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial*. *Lancet*, 2017. **389**(10088): p. 2492-2502.
98. Zhu, A.X., et al., *Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(7): p. 940-952.
99. Cheng, A.L., et al., *Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*, 2022. **76**(4): p. 862-873.
100. Lee, M., et al., *LBA39 - Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)*. *Annals of Oncology*, 2019. **30**: p. v875.
101. AWMF, *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome*. 2022. **Version 3.0 - Juli 2022**.
102. Pinato, D.J., et al., *A novel and validated prognostic index in hepatocellular carcinoma: the inflammation based index (IBI)*. *J Hepatol*, 2012. **57**(5): p. 1013-20.
103. Ni, X.C., et al., *Prognostic Value of the Modified Glasgow Prognostic Score in Patients Undergoing Radical Surgery for Hepatocellular Carcinoma*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(36): p. e1486.
104. Proctor, M.J., et al., *An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study*. *Br J Cancer*, 2011. **104**(4): p. 726-34.
105. Pinato, D.J., et al., *The Kings Score refines prognostic prediction in hepatocellular carcinoma: a novel application*. *Liver International*, 2015. **35**(11): p. 2458-2465.
106. Ilmer, M. and M.O. Guba, *Liver Transplant Oncology: Towards Dynamic Tumor-Biology-Oriented Patient Selection*. *Cancers (Basel)*, 2022. **14**(11).
107. Gill, R., *Understanding Cox's regression model*. *Experientia Suppl*, 1982. **41**: p. 187-99.
108. Collett, D., *Modelling survival data in medical research*. 2015: CRC press.
109. López-Ratón, M., et al., *OptimalCutpoints: An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests*. *Journal of Statistical Software*, 2014. **61**(8): p. 1 - 36.

110. Schoenberg, M., et al., *Development of novel biological resection criteria for safe and oncologically satisfying resection of hepatocellular carcinoma*. *Surgical Oncology*, 2018. **27**.
111. Global Cancer Observatory, I.A.f.R.o.C., World Health Organization, *Cancer Today*. 2022.
112. Bruix, J., M. Reig, and M. Sherman, *Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma*. *Gastroenterology*, 2016. **150**(4): p. 835-53.
113. Machairas, N., D.I. Tsilimigras, and T.M. Pawlik, *Current Landscape of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Hepatocellular Carcinoma*. *Cancers (Basel)*, 2022. **14**(8).
114. Fulgenzi, C.A.M., et al., *Novel immunotherapy combinations in clinical trials for hepatocellular carcinoma: will they shape the future treatment landscape?* *Expert Opin Investig Drugs*, 2022: p. 1-11.
115. Munker, S. and E.N. De Toni, *Use of checkpoint inhibitors in liver transplant recipients*. *United European Gastroenterol J*, 2018. **6**(7): p. 970-973.
116. Guba, M., et al., *Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor*. *Nat Med*, 2002. **8**(2): p. 128-35.
117. Schaupp, W., *Herausforderung Transplantationsmedizin*. *Zeitschrift für medizinische Ethik*, 2019(1/2019).
118. Weismüller, T.P., S; Becker, T; Manns, MP; Strassburg, CP, *Einfluss des neuen MELD-basierten Allokationssystems auf das 3-Monatsüberleben nach Lebertransplantation: erste Erfahrungen 1 Jahr nach Umstellung der Kriterien zur Organvergabe*. *Z Gastroenterol*, 2008. **46**(09).
119. Meier, V.O., A; Ramadori, G, *MELD - Folgen für die Lebertransplantation*. *Hepatitis & more online*, 2008(2- 2008).
120. Khandoga, A., et al., *Differential significance of early surgical complications for acute and long-term recurrence-free survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma: do comorbidities play a role?* *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017. **29**(9): p. 1045-1053.
121. Schiergens, T.S., et al., *Time-dependent impact of age and comorbidities on long-term overall survival after liver resection*. *Liver Int*, 2016. **36**(9): p. 1340-50.
122. Thomas, M.N., et al., *Intraoperative simulation of remnant liver function during anatomic liver resection with indocyanine green clearance (LiMON) measurements*. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2015. **17**(6): p. 471-476.

123. Hu, R.-H., et al., *Feasibility of salvage liver transplantation for patients with recurrent hepatocellular carcinoma*. *Clinical Transplantation*, 2005. **19**(2): p. 175-180.
124. Huang, Z.Y., et al., *Severity of cirrhosis should determine the operative modality for patients with early hepatocellular carcinoma and compensated liver function*. *Surgery*, 2016. **159**(2): p. 621-31.
125. Gokcan, H., et al., *Predictors of Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients*. *Ann Transplant*, 2015. **20**: p. 596-603.
126. Kim, J.H., et al., *Factors determining long-term outcomes of hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: liver transplantation versus locoregional therapy: A retrospective cohort study*. *Medicine*, 2016. **95**(35): p. e4735-e4735.
127. Pang, Q., et al., *King's score as a novel prognostic model for patients with hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015. **27**(11): p. 1337-46.
128. Chew, V., et al., *Delineation of an immunosuppressive gradient in hepatocellular carcinoma using high-dimensional proteomic and transcriptomic analyses*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017. **114**(29): p. E5900-e5909.
129. Chaoul, N., et al., *Impaired Anti-Tumor T cell Response in Hepatocellular Carcinoma*. *Cancers (Basel)*, 2020. **12**(3).
130. Li, Y.W., et al., *Intratumoral neutrophils: a poor prognostic factor for hepatocellular carcinoma following resection*. *J Hepatol*, 2011. **54**(3): p. 497-505.
131. Schoenberg, M.B., et al., *The interactions between major immune effector cells and Hepatocellular Carcinoma: A systematic review*. *Int Immunopharmacol*, 2021. **101**(Pt A): p. 108220.
132. Lim, C.J., et al., *Multidimensional analyses reveal distinct immune microenvironment in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma*. *Gut*, 2019. **68**(5): p. 916-927.
133. Schoenberg, M.B., et al., *Perivascular Tumor-Infiltrating Leukocyte Scoring for Prognosis of Resected Hepatocellular Carcinoma Patients*. *Cancers (Basel)*, 2018. **10**(10).
134. Muto, J., et al., *Review of angiogenesis in hepatocellular carcinoma*. *Hepatol Res*, 2015. **45**(1): p. 1-9.
135. Václav, T., *Surgical treatment of hepatocellular carcinoma*. *Klin Onkol*, 2020. **33**(Supplementum 3): p. 30-33.

136. Cillo, U., et al., *Prediction of hepatocellular carcinoma biological behavior in patient selection for liver transplantation*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(1): p. 232-52.
137. Mehta, N., et al., *Wait Time of Less Than 6 and Greater Than 18 Months Predicts Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation: Proposing a Wait Time "Sweet Spot"*. Transplantation, 2017. **101**(9): p. 2071-2078.
138. Parikh, N.D. and A.G. Singal, *The ITA.LI.CA Staging System: A Novel Staging System for Hepatocellular Carcinoma*. PLoS Med, 2016. **13**(4): p. e1002005.
139. Samoylova, M.L., et al., *Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation*. Liver Transpl, 2014. **20**(8): p. 937-44.
140. Duvoux, C., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria*. Gastroenterology, 2012. **143**(4): p. 986-94.e3; quiz e14-5.
141. Unitt, E., et al., *Tumour lymphocytic infiltrate and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation*. J Hepatol, 2006. **45**(2): p. 246-53.
142. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2018. **69**(1): p. 182-236.
143. McMillan, D.C., *The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer*. Cancer Treat Rev, 2013. **39**(5): p. 534-40.
144. Pinato, D.J., et al., *Dynamic changes of the inflammation-based index predict mortality following chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: a prospective study*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **40**(11-12): p. 1270-81.
145. Kobayashi, T., et al., *Inflammation-based prognostic score, prior to neoadjuvant chemoradiotherapy, predicts postoperative outcome in patients with esophageal squamous cell carcinoma*. Surgery, 2008. **144**(5): p. 729-35.
146. McMillan, D.C., et al., *Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer*. Nutr Cancer, 2001. **41**(1-2): p. 64-9.
147. Varim, C., et al., *The role of neutrophil albumin ratio in predicting the stage of non-small cell lung cancer*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022. **26**(8): p. 2900-2905.

148. Origoni, M., et al., *Prognostic Significance of Neutrophil/Lymphocytes Ratio (NLR) in Predicting Recurrence of Cervical Dysplasia*. Biomed Res Int, 2022. **2022**: p. 1149789.
149. Schoenberg, M.B., et al., *Highly differential count of circulating and tumor infiltrating immune cells in patients with non-HCV/non-HBV hepatocellular carcinoma*. Cancer Immunol Immunother, 2022. **71**(5): p. 1103-1113.
150. Hwang, S., et al., *Multiplication of Tumor Volume by Two Tumor Markers Is a Post-Resection Prognostic Predictor for Solitary Hepatocellular Carcinoma*. J Gastrointest Surg, 2016. **20**(11): p. 1807-1820.
151. Costentin, C.E., et al., *Is It Time to Reconsider the Milan Criteria for Selecting Patients With Hepatocellular Carcinoma for Deceased-Donor Liver Transplantation?* Hepatology, 2019. **69**(3): p. 1324-1336.
152. Jarnagin, W., et al., *Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement*. HPB (Oxford), 2010. **12**(5): p. 302-10.
153. Famularo, S., et al., *Treatment of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. A weighted comparative study of surgical resection versus chemoembolization*. HPB (Oxford), 2020. **22**(9): p. 1349-1358.
154. Li, W., et al., *Liver Transplantation Versus Liver Resection for Stage I and II Hepatocellular Carcinoma: Results of an Instrumental Variable Analysis*. Frontiers in Oncology, 2021. **11**.
155. Durand, F., et al., *Age and liver transplantation*. J Hepatol, 2019. **70**(4): p. 745-758.
156. Vitale, A., et al., *Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a multicentre study*. J Hepatol, 2015. **62**(3): p. 617-24.
157. Roayaie, S., et al., *The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer*. Hepatology, 2015. **62**(2): p. 440-51.
158. Ishizawa, T., et al., *Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2008. **134**(7): p. 1908-16.
159. Torzilli, G., 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, 2013. **257**(5): p. 929-37.
160. Tsilimigras, D.I., et al., *Recurrence Patterns and Outcomes after Resection of Hepatocellular Carcinoma within and beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer Criteria*. Ann Surg Oncol, 2020. **27**(7): p. 2321-2331.

161. Lai, Q., et al., *Prognostic role of artificial intelligence among patients with hepatocellular cancer: A systematic review*. World J Gastroenterol, 2020. **26**(42): p. 6679-6688.