

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik
für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

Hepatozelluläres Karzinom und eingeschränkte Leberfunktion: Risikostratifizierung in Bezug auf Resektion oder Thermoablation

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Carla Dewald, geb. Hoffmann
aus Düren, Deutschland

promoviert am 10. Juni 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. R. Wahba
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. C. Neumann-Haefelin

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Privatdozent Dr. med. R. Wahba
Herr Universitätsprofessor Dr. med. D. Stippel
Frau Dr. med. D. Buchner
Frau Dr. rer. nat. Diplom-Biologin P. Schiller

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Betreuung erfolgte durch Herrn Professor Dr. med. Wahba, Herrn Professor Dr. med. Stippel und Frau Dr. med. Buchner. Herr Professor Dr. med. Wahba, Herr Professor Dr. med. Stippel und Frau Dr. med. Buchner entwarfen zudem das Studiendesign und -konzept. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich, Herrn Professor Dr. med. Stippel und Frau Dr. med. Buchner nach einer allgemeinen Beratung zur Datenextraktion und Variablenauswahl aus RedCap zu SPSS durch Frau Dr. rer. nat. Diplom-Biologin Schiller vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 10.06.2026

Unterschrift:

Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. Christiane Bruns, Klinikdirektorin der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln und Herrn Prof. Dr. med. Roger Wahba für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die Ermöglichung dieser Promotion.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dirk Stippel, stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Universität zu Köln und meiner Betreuerin Frau Dr. med. Denise Buchner für die konstruktiven Anregungen und die Hilfsbereitschaft bei der Durchführung meiner Doktorarbeit. Auch für die Durchsicht und Korrektur möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt vor allem meinen Eltern, Margret und Walter, sowie meiner Schwester Hanna und ihrem Verlobten Titus und meinem Mann Felix für ihre unermüdliche Unterstützung, ihre Geduld, die ständige Ermutigung und ihren Rückhalt. Ebenso danke ich meinen Brüdern Max und Felix für den Austausch, ihre Unterstützung und ihr Verständnis.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms	9
2.2. Ätiologie und Risikofaktoren	10
2.2.1. Alkohol	10
2.2.2. MASLD	11
2.2.3. Hepatitis-B-Virus	11
2.2.4. Hepatitis-C-Virus	12
2.2.5. Weitere Risikofaktoren	12
2.3. Klinik	12
2.4. Diagnostik	13
2.5. Klassifikationssysteme	15
2.5.1. Barcelona-Klassifikation (BCLC)	15
2.5.2. Milan-Kriterien	15
2.6. Therapie	16
2.6.1. Chirurgische Therapieansätze	16
2.6.2. Interventionelle Therapieansätze	19
2.6.3. Systemtherapie	20
2.7. Bridging-Therapie	20
2.8. Perioperatives Management	21
2.9. Fragestellungen und Ziele der Arbeit	21
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. Patient*innenkollektiv und Datenerfassung	23
3.2. Therapiegruppen	23
3.3. Methoden der chirurgischen Resektion und Thermoablation	24

3.4. Scoring-Systeme	25
3.4.1. MELD-Score	25
3.4.2. ALBI-Grad	26
3.4.3. Thrombozytenzahl	26
3.4.4. Child-Pugh-Klassifikation	27
3.4. Statistische Analyse	27
3.4.1. Endpunkte	27
3.4.2. Deskriptive Statistik	27
3.4.3. Inteleferentielle Statistik	28
3.5. Software	28
3.6. Ethikvotum	28
4. ERGEBNISSE	29
4.1. Deskriptive Statistiken zu Vorerkrankungen und Risikofaktoren	29
4.2. Primäre Endpunkte: Überleben je nach Therapieform	31
4.3. Primäre Endpunkte: Überleben abhängig von Leberfunktion-Risiko-Scores	32
4.4. Sekundäre Endpunkte: 30-/90-Tages-Mortalität nach Intervention	36
4.5. Sekundäre Endpunkte: Postinterventionelle Komplikationen	37
4.6. Sekundäre Endpunkte: Perioperative Risikobewertung	38
5. DISKUSSION	40
5.1. Kohorte	40
5.2. Mortalität	40
5.3. Postoperatives Management	41
5.4. Einschränkungen der Arbeit	42
5.5. Zusammenfassung/Abschließende Bewertung	42
6. LITERATURVERZEICHNIS	44
7. ANHANG	49

7.3.	Abbildungsverzeichnis	49
7.4.	Tabellenverzeichnis	49
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	50

Abkürzungsverzeichnis

ALBI	Albumin-Bilirubin-Score
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CT	Computertomographie
CTLA4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4
ESAL	European Association for the Study of the Liver
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HPVG	Lebervenenverschlussdruck (hepatic venous pressure gradient)
IARC	International Agency for Research on Cancer
LHH	Hemihepatektomie links
MASLD	Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	non alcoholic fatty liver disease
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PHLF	Posthepatektomie-Leberversagen
PSR	Parenchym sparende Resektion
RFA	Radiofrequenzablation
RHH	Hemihepatektomie rechts
ROC	Receiver Operating Characteristic
SIRT	selektive interne Radiotherapie
TACE	transarterielle Chemoembolisation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

1. Zusammenfassung

Beim hepatozellulären Karzinom (HCC) handelt es sich um die sechsthäufigste Krebserkrankung weltweit und gleichzeitig um die dritthäufigste karzinombedingte Todesursache, deren Inzidenz in den letzten Jahren stetig zunahm. Therapeutisch stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Oft ist die eingeschränkte Leberfunktion aufgrund der Leberzirrhose der limitierende Faktor bei der Therapie des HCC. Ausgedehnte Operationen im Sinne einer Hemihepatektomie können daher nur bei einem selektiven Patient*innenkollektiv zur Anwendung kommen. Alternative Therapiemöglichkeiten sind die Minor-Resektion und Thermoablation einzelner HCC-Tumorknoten. Postoperativ stellt insbesondere das Posthepatektomie-Leberversagen eine gefürchtete Komplikation dar.

Die Behandlung des HCC in einer Leberzirrhose richtet sich vor allem nach der BCLC-Klassifikation. Wenn es um die Auswahl zwischen Resektion und Thermoablation geht, ist die Evidenz eingeschränkt. Darüber hinaus bestehen Limitationen bei der postoperativen Risikostratifizierung von Patient*innen, da keine standardmäßigen Biomarker oder Scores etabliert sind.

Aus diesem Grund befasst sich diese Arbeit mit der Forschungsfrage, ob die Therapieoptionen Resektion und Thermoablation, nach Leberfunktion mittels ALBI-Score, CHILD-Pugh-Klassifikation, MELD-Score und Thrombozytenzahl stratifiziert werden kann und so mit einer Verbesserung des Überlebens assoziiert sind. Darüber hinaus hat diese Arbeit zum Ziel, die Möglichkeit der prä- und postoperativen Verwendung des MELD-Scores zu bewerten.

Dafür wurde eine retrospektive Analyse von HCC-Patient*innen der Universitätsklinik Köln aus den Jahren 2003-2019, die mittels Resektion oder Thermoablation behandelt wurden, durchgeführt. Mit Hilfe von Cox-Regression und Stratifizierung nach ALBI-Score, CHILD-Pugh-Klassifikation, MELD-Score und Thrombozytenzahl wurden die 5-Jahres-Überlebensraten als primärem Endpunkt verglichen. Um die Möglichkeit der Verwendung des MELD-Scores für eine postoperative Risikostratifizierung zu nutzen, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt.

Insgesamt wurden 277 Patient*innen eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug $67,3 \pm 10,03$ Jahre, 75,5 % waren männlich, 24,5 % waren weiblich. 171 Patient*innen erhielten eine Resektion und 106 eine Thermoablation. Die Analysen zeigen, dass die 5 Jahres-Überlebensrate in der Resektionsgruppe höher ist als in der Thermoablationsgruppe ($p=0,04$). Nach Stratifizierung nach ALBI-Score, CHILD-Pugh-Klassifikation, MELD-Score und

Thrombozytenzahl zeigte sich, dass in der Subgruppe der Patient*innen mit ALBI-Grad 2/3 5 Jahres-Überlebensrate der Patient*innen, die eine Resektion erhielten, signifikant höher war, als bei den Thermoablationspatient*innen ($p=0,01$). Bei der Stratifizierung nach CHILD-Pugh-Klassifikation, MELD-Score und Thrombozytenzahl zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit. Bei der Betrachtung der prä- und postoperativen Differenz des MELD-Scores zeigte sich, dass ein Anstieg des MELD-Scores von >5 Punkte mit einer deutlich erhöhten 30- und 90-Tage-Mortalität einherging (Spezifität 79,4 %, Sensitivität von 84,6 %).

Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass ungeachtet der Leberfunktion die Resektion mit einem höheren Überleben assoziiert ist. Bei Patient*innen mit einer eingeschränkten Leberfunktion (ALBI-Grad 2/3), war die Resektion im Vergleich zur Thermoablation mit einem höheren Überleben assoziiert als die Thermoablation, während hingegen bei Stratifizierung nach den anderen genannten Leberfunktionsscores keine signifikanten Unterschiede zwischen Resektion und Thermoablation bestanden. Es konnten darüber hinaus Hinweise generiert werden, dass sich die Erhebung des prä- und postoperativen MELD-Scores möglicherweise als Instrument der postoperativen Risikostratifizierung nutzen lässt. Prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien könnten diesbezüglich einen kausalen Zusammenhang herstellen und gegebenenfalls praxisverändernde Implikationen für Therapie- und Managementkonzepte bei HCC haben.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms

Die Anzahl an Krebserkrankungen nimmt seit Jahren global stetig zu. 2020 wurden nach Angaben der International Agency for Research on Cancer (IARC) weltweit etwa 19,3 Millionen neue Krebserkrankungen diagnostiziert und knapp 10 Millionen Todesfälle durch Krebserkrankungen registriert.^{1,2}

Beim hepatozellulären Karzinom (HCC) handelt es sich um die sechsthäufigste Krebserkrankung weltweit und gleichzeitig um die dritthäufigste karzinombedingte Todesursache. 2020 wurden 830.180 Todesfälle durch HCC dokumentiert. Damit gehörte es in 46 Ländern zu den drei häufigsten Krebstodesursachen.³ In Nordeuropa, einschließlich Deutschland, Nord- und Südamerika und Ozeanien beträgt die Inzidenz bis zu 5/100.000 Einwohner jährlich, in Subsahara-Afrika sowie in Ostasien ist die Inzidenz deutlich höher und liegt bei mehr als 20/100.000 Einwohner jährlich.⁴

Zwischen 1990 und 2015 stieg die HCC-Inzidenz weltweit um 75 %. Diesem Anstieg liegen Veränderungen der Ätiologie des HCC sowie Einflüsse des demographischen Wandels zugrunde.⁵ Beim Wandel der Ätiologie ist insbesondere das vermehrte Auftreten der *Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Diseases* (MASLD) im Rahmen der ebenfalls zunehmenden Prävalenz vom metabolischen Syndrom zu nennen. Verbesserte diagnostische Methoden sowie gezielte Screeninguntersuchungen Leberkranker wirken sich durch das frühe Erkennen von hepatozelluläre Karzinomen ebenfalls auf die steigende Inzidenz aus.⁶

In einer aktuellen Studie von 2022 wird von einem weiteren Anstieg neuer HCC-Fälle und Todesfälle durch das HCC von mehr als 55 % bis 2040 ausgegangen.³ Andererseits senkt eine suffiziente HCV-Therapie das HCC-Risiko um 70-80 % im Vergleich zu einer unbehandelten HCV-Infektion.⁷

Männer erkranken etwa drei Mal häufiger am HCC als Frauen, so war der Anteil der neu erkrankten Männer im Jahr 2020 mit 69,8 % (632.320 Fälle bei Männern und 273.357 Fälle bei Frauen) sowie die Mortalität der Männer im Jahr 2020 mit 69,6 % (577.522 Fälle bei Männern und 252.658 Fälle bei Frauen) deutlich größer.¹

Die Erkrankung tritt in Europa und den USA am häufigsten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf, in Afrika und Asien bereits zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr.⁸

2.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Mehr als 90 % der HCC werden bei Patient*innen mit bereits vorbestehender Leberzirrhose diagnostiziert. Jedes Jahr wird bei etwa 4 % aller Zirrhosepatient*innen ein HCC neu diagnostiziert.⁸

Die häufigsten Ursachen für die Entstehung eines HCC sind Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV), eine alkoholische Steatohepatitis und die MASLD. Seltener Ursachen sind die hereditäre Hämochromatose, α -1-Antitrypsinmangel, Autoimmunhepatitis und Porphyrrien.⁹

2.2.1. Alkohol

Anhaltender Alkoholkonsum von mehr als 50-60 g täglich ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines HCC infolge einer Leberzirrhose.⁹ In seltenen Fällen kann ein HCC auch ohne eine simultan bestehende Zirrhose durch oxidativen Stress und DNA-Schäden infolge von chronischem Alkoholkonsum entstehen.¹⁰

Bei ca. 10-35 % der Patient*innen mit schwerem Alkoholkonsum entsteht eine Steatohepatitis. 10-20 % der Patient*innen dieser entwickeln wiederum eine Leberzirrhose.¹¹

Im Jahr 2019 waren schätzungsweise 25 % der weltweiten Leberzirrhosetodesfälle sowie 20 % der weltweiten HCC-Todesfälle auf einen Alkoholabusus zurückzuführen.¹²

Liegen gleichzeitig zum erhöhten Alkoholkonsum eine HBV- oder HCV-Infektion vor, so ist das HCC-Risiko noch höher als bei alleiniger HBV-Infektion, HCV-Infektion oder alleinigem Alkoholabusus.⁴

2.2.2. Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Diseases (MASLD)

Die MASLD sind ebenfalls eine bedeutende Ursache für die Entstehung von HCC. Zu den MASLD zählen die ehemals sogenannten nicht-alkoholischen Fettleberkrankungen. Eine MASLD liegt per Definition vor, wenn bei Patient*innen mit Steatose der Leber mindestens einer von fünf folgenden kardiometabolischen Risikofaktoren besteht: (Prä-)Diabetes, Adipositas, arterielle Hypertonie, erhöhte Triglyzeride und erhöhtes LDL-Cholesterin. Die Bezeichnung „MASLD“ wurde erst 2023 von der EASL eingeführt, sodass in älteren Studien noch die Begriffe NAFLD und NASH genutzt wurden.¹³

In Studien entwickelten etwa 3-15 % der übergewichtigen NASH-Patient*innen jährlich eine Zirrhose. Etwa 4-27 % der NASH-Patient*innen mit Zirrhose entwickelten wiederum ein HCC. HCC treten außerdem auch bei Vorliegen einer NASH ohne begleitende Zirrhose auf. Für die Entwicklung nicht-alkoholischer Fettlebererkrankungen sind folgende Risikofaktoren bekannt: das metabolische Syndrom, eine Insulinresistenz, eine veränderte Darmflora sowie chronische Entzündungsprozesse des Körpers.¹⁴⁻¹⁷

Adipositas und Diabetes gelten auch ohne das gleichzeitige Vorliegen einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung als unabhängige Risikofaktoren für ein HCC. Bei Patient*innen mit HCC und gleichzeitig höherem Body-Mass-Index ist die Mortalitätsrate höher als bei Patient*innen mit einem normalen Body-Mass-Index.¹⁸⁻²⁰

2.2.3. Hepatitis-B-Virus

Weltweit ist eine Infektion mit HBV die häufigste Ursache des HCC. Es tritt vor allem in Asien und Subsahara-Afrika auf und ist dort für mehr als 50 % der HCC-Fälle ursächlich.²¹

Bis zu 10 % der HBV-Infizierten erleiden einen chronischen Verlauf. Infolge einer chronischen HBV-Infektion können sowohl eine Leberzirrhose als auch ein HCC entstehen.²² Die jährliche Leberzirrhose-Inzidenzrate unter den Patient*innen mit chronischer Hepatitis beträgt 2 %.²³ In 70-90 % der Fälle entsteht das HCC bei HBV-Infizierten auf dem Boden einer Leberzirrhose.⁹ Bei einer chronischen HBV-Infektion ist das Risiko für ein HCC im Vergleich zur Normalbevölkerung etwa um den Faktor 100 erhöht.²² HBV-Träger*innen weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 5- bis 15-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC auf.⁹

Weitere Risikofaktoren, die bei HBV-Träger*innen das HCC-Risiko zusätzlich steigern, sind männliches Geschlecht, höheres Lebensalter bzw. längere Infektionsdauer, asiatische oder afrikanische Abstammung, Zirrhose, eine positive Familienanamnese für das HCC, Exposition gegenüber Aflatoxin, Alkohol oder Tabak sowie Koinfektionen mit Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Hepatitis-D-Virus (HDV). Ebenso geht eine hohe Viruslast (HBV-DNA im Blut) sowie der Nachweis von HBeAg mit einem höheren HCC-Risiko einher.⁹

2.2.4. Hepatitis-C-Virus

Hepatitis C ist ein weiterer Risikofaktor für das HCC und ist vor allem in Europa und den USA von großer Bedeutung. Etwa 60-85 % der HCV-Infizierten haben einen chronischen Verlauf.²⁴ Hiervon entwickeln 14-19 % innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose, nach 30 Jahren wird der Anteil auf 41 % geschätzt.²⁵ Wie auch bei HBV können weitere Faktoren wie höheres Lebensalter, höheres Lebensalter bei Ansteckung mit HCV, männliches Geschlecht, schwerer Alkoholkonsum (> 50 g/Tag), Diabetes mellitus, Adipositas sowie Koinfektionen mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) oder HBV die Entstehung eines HCC zusätzlich begünstigen.^{9,25} Insgesamt haben HCV-Infizierte im Vergleich zu HCV-negativen Kontrollgruppen ein 17fach höheres Risiko, an einem HCC zu erkranken.²⁶ Die mittlerweile zur Verfügung stehenden Therapien für HCV-Infektionen, vor allem die direkt wirkenden antiviralen Substanzen, haben die Häufigkeit und Entstehung des HCC signifikant reduziert. Bei behandelter HCV-Infektion ist das Risiko eines HCC im Vergleich zu unbehandelter HCV-Infektion um 70-80 % reduziert.^{7,27-30}

2.2.5. Weitere Risikofaktoren

Weitere Risikofaktoren für die Entstehung des HCC sind z.B. Aflatoxin und einige genetische Erkrankungen. Aflatoxin B₁ ist ein von Aspergillus-Schimmelpilzen produziertes hepatokarzinogenes Toxin, welches vor allem im asiatischen Raum bei Getreide und Nüssen vorkommt.^{9,31} Zu den genetischen Erkrankungen zählen der α -1-Antitrypsinmangel³², die hereditäre Hämochromatose³³, Glykogenspeichererkrankungen³⁴ und Porphyrien³⁵.

2.3. Klinik

In frühen Stadien verursacht das hepatozelluläre Karzinom in der Regel keine spezifischen Beschwerden. Ist die Erkrankung bereits fortgeschritten, so können Oberbauchschmerzen, ungewollter Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Müdigkeit sowie Ikterus auftreten.² Weitere mögliche klinische Symptome sind eine Hepatomegalie und Aszites, welche in der Regel bereits eine fortgeschrittene Tumorerkrankung oder eine Einschränkung der Leberfunktion widerspiegeln und mit einem kürzeren Gesamtüberleben einhergehen.³⁶ Bei bereits

vorbestehender Leberzirrhose kann sich ein HCC durch eine Dekompensation bemerkbar machen. Eine Pfortaderthrombose bei zirrhotischer Leber ist ebenfalls verdächtig für das Vorliegen eines HCC. Liegen bereits extrahepatische Metastasen, z.B. ossär, vor, sind auch Symptome wie Knochenschmerzen möglich.² Paraneoplastische Syndrome mit Fieber und Polyglobulie sind auch möglich.⁸

2.4. Diagnostik

Das HCC ist einer der wenigen bösartigen Tumoren, deren Diagnosesicherung nicht obligat eines histopathologischen Nachweises bedarf, sondern durch alleinige Bildgebung mit Nachweis charakteristischer Merkmale erfolgen kann.

In der zirrhotischen Leber wird das HCC bildgebend mittels seiner typischen Kontrastmitteldynamik diagnostiziert. Eine Raumforderung mit einem Durchmesser von > 1 cm gilt als HCC, wenn sie folgende Dynamik aufweist: eine Hypervaskularisation in der arteriellen Phase, gefolgt von einem Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase. Für die Bildgebung kann entweder eine kontrastmittelgestützte Sonographie (CEUS) oder eine kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie erfolgen. Für die lokale Ausbreitungsdiagnostik wird die dynamische Magnetresonanztomographie empfohlen.^{8,37-43} Bei unklarem MRT-Befund oder Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomographie kann neben der kontrastmittelgestützten Sonographie auch eine triphasische Computertomographie zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.⁴⁴

Eine Biopsie ist nur in folgenden Fällen indiziert:

- (1) Wenn keine Leberzirrhose, aber gleichzeitig ein HCC-verdächtiger Herd vorliegt oder
- (2) wenn eine Leberzirrhose bereits bekannt ist, aber Raumforderungen bestehen, die in zwei Bildgebungen mit Kontrastmittel nicht sicher zu beurteilen sind oder
- (3) wenn differentialdiagnostisch ein cholangiozelluläres Karzinom oder Lebermetastasen eines anderen Primärtumors in Frage kommen.

Die Biopsie erfolgt in der Regel sonographisch gesteuert. Technisch bedingt ist eine Punktion in der Regel ab einer Herdgröße von mindestens 1 cm möglich.⁴³

Finden sich in der Sonographie der zirrhotischen Leber auffällige Herde unter 1 cm Größe, so wird eine engmaschige Kontrolle im Abstand von drei Monaten empfohlen. Bei Größenzunahme soll diese mit Kontrastmittel erfolgen. Bei Größenstabilität über zwölf Monate sind halbjährliche sonographische Kontrollen ausreichend. Um fokale Leberläsionen je nach Wahrscheinlichkeit für ein HCC zu kategorisieren, kommen die *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS)-Kriterien zum Einsatz. Es werden folgende Stufen unterschieden:

- LR-1: Sicher benigne Läsion
- LR-2: Wahrscheinlich benigne Läsion
- LR-3: Unklare Malignitätswahrscheinlichkeit
- LR-4: Wahrscheinlich HCC
- LR-5: Sicheres HCC
- LR-M: Malignität, nicht spezifisch für HCC
- LR-TIV: Tumor mit Gefäßinvasion

Die Einteilung basiert auf sogenannten Major Features, zu denen die Größe der Läsion, arterielle Hypervaskularisation, Washout in der venösen oder verzögerten Phase, Kapselbildung sowie Wachstumskriterien zählen.⁴⁵

Ein möglicher Tumormarker für das HCC ist das α -Fetoprotein (AFP). Ein starker AFP-Anstieg im Blut spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines HCC. Allerdings gehört die Bestimmung des AFP nicht zur standardmäßig empfohlenen Diagnostik des HCC, da die Sensitivität nicht ausreichend hoch ist. Dennoch kann die Sensitivität der Früherkennung von HCC durch die Bestimmung des AFP-Spiegels in Kombination mit Ultraschalluntersuchungen deutlich erhöht werden.⁴⁶

Im Rahmen von Staginguntersuchungen erfolgen kontrastmittelgestützte Computertomographie- oder Magnetresonanztomographie-Untersuchungen mit der Frage nach intrahepatischen Sekundärbefunden, Tumorausbreitung und Lokalisation der Leberherde, Lymphknotenmetastasen und Nebennierenmetastasen. Außerdem sind eine Computertomographie des Thorax sowie vor einer Listung für eine Lebertransplantation eine Skelettszintigraphie zum Ausschluss von Lungen- bzw. Knochenmetastasen vorgesehen.

Nach der Diagnosestellung werden die Patient*innen zur weiteren Therapieplanung und Prognoseabschätzung gemäß der *Barcelona Clinic Liver Classification* (BCLC) eingeordnet. Falls eine Lebertransplantation angestrebt wird, ist auch der MELD-Score zu berechnen. Des Weiteren ist die Berechnung des ALBI-Grades sinnvoll, um die Prognose von Patient*innen mit einer CHILD-PUGH-Klasse A besser abschätzen zu können sowie um bei Patient*innen mit den BCLC-Stadien 0 oder A die Therapieentscheidung zwischen Resektion und Thermoablation zu erleichtern.⁴⁷

Ferner ist die Abklärung der Ätiologie des HCC relevant, um die Therapie so effektiv wie möglich zu gestalten. Hier sollten eine ausführliche Anamnese in Bezug auf Alkohol, Nikotin, Ernährung und Lebensstil sowie eine virologische Diagnostik erfolgen. Alkoholkarenz sowie eine definitive Therapie einer HCV-Infektion oder eine Kontrolle der HBV-Virusreplikation können die Leberfunktion zügig verbessern und so effektivere Therapieformen ermöglichen.

2.5. Klassifikationssysteme

2.5.1. Barcelona-Klassifikation (BCLC)

Bei der BCLC wird das HCC in die Stadien 0 bis D eingeteilt. Im Wesentlichen werden zur Einteilung der Allgemeinzustand des*der Patient*in durch den ECOG-Score, die Tumoranzahl bzw. -größe sowie der CHILD-Score bei Leberzirrhose berücksichtigt. ECOG ist ein Akronym für „Eastern Cooperative Oncology Group“ und wird als Index zur Lebensqualität verwendet. Der Score kann zwischen 0 (keine Einschränkungen) und 5 (Tod) liegen.⁴⁸

In folgender Tabelle ist eine detaillierte Aufschlüsselung zur BCLC aufgeführt:

Tabelle 1: BCLC-Klassifikation⁴⁹

Stadium	Allgemeinzustand (ECOG)	Primärtumor	CHILD-Score bei Leberzirrhose
0	0	Singulärer Tumor < 2 cm bzw. Carcinoma in situ	Keine Leberzirrhose bzw. maximal CHILD A
A	0	Frühestmögliches Stadium (singulärer kleiner Tumor)	Keine Symptomatik bei Leberzirrhose
A1	0	Solitärer Primärtumor < 5 cm (Milan-Kriterien erfüllt)	Keine klinisch signifikante portale Hypertension (HVPg < 10 mmHg), Bilirubin normal
A2	0	Solitärer Primärtumor < 5 cm (Milan-Kriterien erfüllt)	Portale Hypertension, Bilirubin normal
A3	0	Solitärer Primärtumor < 5 cm (Milan-Kriterien erfüllt)	Portale Hypertension, Bilirubin erhöht
A4	0	≤ 3 Primärtumoren < 3 cm (Milan-Kriterien erfüllt)	CHILD A oder B
B	0	Multilokulärer Befall, Herde > 3 cm	CHILD A oder B
C	1-2	Zusätzlich Gefäßinvasion	CHILD A oder B
D	3-4	Alle höhergradigen Befunde	CHILD C

2.5.2. Milan-Kriterien

Die Milan-Kriterien dienen zur Abschätzung der Erfolgsaussichten einer Lebertransplantation beim hepatozellulären Karzinom. Die Kriterien umfassen drei Hauptpunkte: Bei Vorliegen eines einzelnen HCC-Herdes darf dieser maximal 5 cm groß sein. Gibt es zwei oder drei HCC-Herde, dürfen diese jeweils im maximalen Durchmesser höchstens 3 cm groß sein. Extrahepatische Metastasen sowie eine Gefäßinvasion der Pfortader oder Lebervenenhauptäste müssen ausgeschlossen sein.^{50,51} Es wird daher im klinischen Alltag zwischen „innerhalb“ und „außerhalb“ der Milan-Kriterien unterschieden.

2.6. Therapie

Die Auswahl des Therapieverfahrens richtet sich nach den Empfehlungen einer interdisziplinären Tumorkonferenz.⁴⁴ Sie wird primär anhand des BCLC-Stadiums und in Deutschland anhand der S3-Leitlinien getroffen.

Potenziell kurative Therapieverfahren für Patient*innen mit einem frühen HCC-Stadium sind die chirurgische Resektion, die Lebertransplantation sowie ablativ Verfahren.

In fortgeschrittenen Stadien bei HCC-Patient*innen mit Gefäßinvasion oder Metastasen, also dem BCLC-Stadium C entsprechend, waren die Therapiemöglichkeiten in der Vergangenheit limitiert. Seit der Etablierung der neuen systemischen Therapien mit monoklonalen Antikörpern sind hier herausragende Fortschritte zu verzeichnen. Beim BCLC-Stadium D stehen symptomorientierte Behandlungen im Sinne einer "Best supportive care" im Vordergrund.

Eine Übersicht zum Vorgehen bei zirrhotischer Leber bietet Abbildung 1.

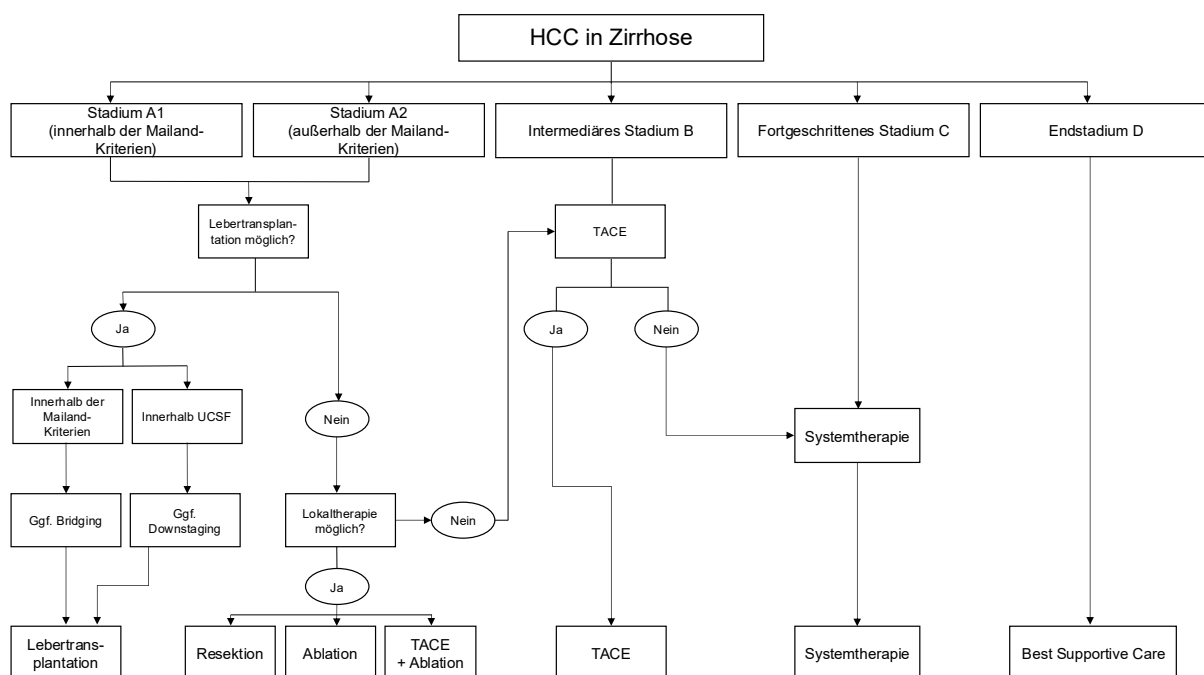


Abbildung 1: Therapiealgorithmus "HCC in Zirrhose" modifiziert ⁴⁴; UCSF-Kriterien: $\leq 6,5$ cm Max. 3 Herde $\leq 4,5$ cm und eine maximale Summe der addierten Tumordurchmesser ≤ 8 cm > 70% Therapiealgorithmus "HCC in Zirrhose" ⁴⁴

2.6.1. Chirurgische Therapieansätze

2.6.1.1. Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist ein kurativer Therapieansatz für hepatozelluläre Karzinome in der zirrhotischen Leber. Durch eine Lebertransplantation wird nicht nur der maligne Tumor,

sondern auch die zirrhotische Leber entfernt, sodass auch die dem HCC zugrundeliegende Erkrankung therapiert wird.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Lebertransplantation beträgt etwa 70 %. Rezidive treten in etwa 10 % der Fälle auf und gehen mit einer ungünstigen Prognose einher.⁵² Risikofaktoren für Rezidive sind vielfältig. Einige der Risikofaktoren können erst am Explantat nachgewiesen werden: eine mikrovaskuläre Infiltration, eine hohe Tumoranzahl und schlechte Tumordifferenzierung sowie eine Tumorgöße außerhalb der Milan-Kriterien. Des Weiteren sind hohe AFP-Spiegel vor der Lebertransplantation und ein Tumorprogress unter der, der Transplantation vorausgehenden Bridging-Therapie, prognostisch ungünstig.⁵³

Um in Deutschland für eine Lebertransplantation im Sinne der sogenannten „Standard Exception“ Kriterien in Betracht gezogen zu werden, muss das HCC innerhalb der Milan-Kriterien liegen. Im Rahmen von Studien oder sogenannten „Zentrumsangeboten“ ist in seltenen Fällen auch eine Lebertransplantation außerhalb der Milan-Kriterien möglich.

Schwere Begleiterkrankungen, ein hohes Lebensalter, ein aktiv fortgeführter Alkoholkonsum und Gefäßinvasion sind Kontraindikationen für eine Transplantation.

Während der Wartezeit auf ein geeignetes Spenderorgan soll eine Bridging-Therapie erfolgen, um einen Progress zu verhindern und eine Stabilisierung oder Verkleinerung des Tumors zu erzielen. Hierzu eignen sich Verfahren wie eine Resektion, die Thermoablation oder interventionelle, transarterielle Verfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder transarterielle Radioembolisation (TARE).

In Deutschland ist die Vergabe von Spenderorganen streng geregelt und in den „Richtlinien für Transplantationsmedizin“ der Bundesärztekammer festgeschrieben. Die Priorisierung für eine Lebertransplantation erfolgt aktuell anhand des *Refitted Model for Endstage Liver Disease Natrium Scores* (ReMELD-Na), der unter Methoden näher erläutert wird. Die Einhaltung der Milan-Kriterien muss dreimonatlich bildgebend überprüft werden. HCC-Patient*innen mit BCLC-Stadium A innerhalb der Milan-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten.^{44,54-56}

2.6.1.2. Resektion

Eine Resektion wird nur in den BCLC-Stadien A und B in Betracht gezogen, sofern keine oder nur eine minimale Leberzirrhose mit geringer portaler Hypertension besteht. Ferner dürfen weder eine Splenomegalie noch eine portale Hypertension mit einem HVPG > 10 mmHg

vorliegen. Bilirubin und Thrombozyten dürfen definierte Grenzwerte nicht über- bzw. unterschreiten (Bilirubin < 2 mg/dl, Thrombozyten > 100 /nl).

Definitive Kontraindikationen für eine Resektion sind ein Befall aller drei Lebervenen durch den Tumor, eine zu erwartende unzureichende Leberfunktion nach Resektion sowie nicht-resektable extrahepatische Tumormanifestationen.

Die Überlebensraten nach 1, 3, 5 und 10 Jahren betragen 90 %, 76 %, 70 % und 35 %. Der Anteil krankheitsfreien Überlebens nach denselben Zeiträumen beträgt 74 %, 50 %, 36 % und 22 %.⁴³

Bei der nicht zirrhotischen Leber ist die funktionelle Reserve der Leber nach Resektion größer als bei der zirrhotischen Leber. Dies bedeutet, dass die zirrhotische Leber im Vergleich zur nicht zirrhotischen Leber nach einer Resektion eine geringere Fähigkeit zur Kompensation der Funktionsverluste zeigt. Kurative Resektionen sind in bis zu 60 % der Fälle möglich.⁵⁷ Negative prognostische Faktoren sind eine hohe Anzahl an Tumoren, eine große Größe sowie eine Invasion großer Gefäße. Sie stellen allerdings keine Kontraindikation für eine Resektion dar.^{44,58} Nach aktueller Datenlage kann keine sichere Empfehlung dafür ausgesprochen werden, dass die Resektion der HCC innerhalb anatomischer Grenzen verlaufen sollte.^{59,60}

Bei der zirrhotischen Leber soll nach Leitlinienempfehlungen bei Vorliegen eines singulären HCC-Tumors eine Resektion erfolgen, sofern die funktionelle Resektabilität gegeben ist. Zur Beurteilung der Resektabilität werden die Einschätzung der Leberfunktion sowie das Ausmaß der portalen Hypertension herangezogen. Die Beurteilung der Leberfunktionsreserve sowie die Einschätzung des Risikos eines Posthepatektomie-Leberversagens (PHLF) spielen vor allem bei Patient*innen mit Leberparenchymstörungen eine große Rolle. Hierzu werden neben der bekannten Child-Pugh-Stadieneinteilung beispielsweise der Indocyaningrün Clearance Test, der LiMax-Atemtest sowie das Leber-Elastogramm herangezogen.⁴⁴ Zur Einschätzung des Schweregrades der portalen Hypertension eignet sich die Messung des Lebervenenverschlussdruckes, die Methode gehört in Deutschland allerdings nicht zur präoperativen Routinediagnostik.^{44,61,62} Letztlich wird bei einem singulären HCC-Tumor unabhängig von der Größe eine Resektion empfohlen. Ausgenommen hiervon sind tief und zentral liegende Tumoren, die kleiner als 3 cm groß sind. In diesen Fällen kann eine thermische Ablation, also RFA oder MWA, von Vorteil sein, weil die Langzeitergebnisse vergleichbar, aber die postoperative Leberfunktionsstörungsraten niedriger sind.⁴⁴

Liegen bei der zirrhotischen Leber multiple Tumore innerhalb der Milan-Kriterien vor, kann eine Leberresektion nach Konsensleitlinienempfehlung durchgeführt werden. Selbst bei Patient*innen, die formal außerhalb der Milan-Kriterien waren oder ein HCC außerhalb des

BCLC-Stadiums 0-A hatten, wurden dadurch deutlich verbesserte Früh- und Langzeitergebnisse beobachtet.⁶²⁻⁶⁷

Die Resektion kann sowohl offen als auch minimalinvasiv, also laparoskopisch, durchgeführt werden, wobei die minimalinvasive der offenen Resektion vorzuziehen ist.⁶⁸ Chirurgisch-technisch können Resektionen entweder anatomisch, d.h. den Sub- bzw. Segmentgrenzen folgend, oder atypisch, das heißt parenchymsparend und die Segmentgrenzen nicht berücksichtigend, erfolgen. In der europäischen Leitlinie wird empfohlen, möglichst eine anatomische Resektion vorzunehmen, da mehrere Meta-Analysen und Reviews einen Vorteil hinsichtlich rezidivfreiem und Gesamtüberleben insbesondere bei kleinen, solitären Tumoren und nicht-zirrhotischer Leber zeigten.⁴³ Darüber hinaus sind bei der anatomischen Resektion seltener postoperative Komplikationen zu verzeichnen.⁶⁹

2.6.2. Interventionelle Therapieansätze

Zu den thermoablativen Therapieverfahren zählen die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA). Weitere interventionelle Verfahren sind die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die transarterielle Radioembolisation (TARE).

2.6.2.1. Radiofrequenzablation (RFA) und Mikrowellenablation (MWA)

Für die Thermoablation mittels RFA oder MWA gelten grundsätzlich dieselben Kriterien wie für eine chirurgische Resektion: keine oder nur minimale Leberzirrhose, keine Splenomegalie, keine portale Hypertension mit einem HVPg > 10 mmHg, Bilirubin < 2 mg/dl und Thrombozyten > 100 /nl. Die RFA oder MWA soll Patient*innen angeboten werden, wenn das HCC kleiner als 3 cm groß und die Lokalisation für eine Resektion ungünstig ist oder wenn eine eingeschränkte Leberfunktion vorliegt. Sie kann über einen perkutanen, laparoskopischen oder offenen Zugang erfolgen.⁴⁴ Bei der Thermoablation von HCC wird zudem der abskopale Effekt diskutiert. Dieser bezeichnet das Phänomen, dass die Anwendung lokaler ablativer Verfahren nicht nur lokal am abladierten Tumorknoten, sondern auch systemisch einen immunmodulierenden Effekt hervorruft, der das Tumorwachstum beeinflussen kann.^{70,71}

2.6.2.2. Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die transarterielle Chemoembolisation gilt im BCLC-Stadium B als Erstlinientherapie. Unter angiographischer Kontrolle wird ein Gemisch aus lokalem Chemotherapeutikum (meist Epirubicin), Embolisat und Lipiodol direkt in tumorversorgende Gefäße appliziert. Vier bis sechs Wochen später erfolgt eine computertomographische Kontrolluntersuchung. Das Prozedere wird bei unvollständig embolisierten oder neu aufgetretenen Tumoren wiederholt.

Für HCC-Herde, die kapselnah gelegen sind, ist das Verfahren aufgrund der Gefahr einer Ruptur ungeeignet.⁴⁴ Das mediane Überleben nach TACE liegt bei 19,4 Monaten.⁴³

2.6.2.3. Transarterielle Radioembolisation (TARE)

TARE kann alternativ zur TACE und als Bridging-Therapie vor geplanter Lebertransplantation erwogen werden. Angiographisch kontrolliert werden lokal kleinste radioaktive Partikel ins Tumorgewebe appliziert, sodass eine Strahlendosis von etwa 200 Gy im Tumorgewebe erreicht wird. Die Methode ist im Vergleich zur TACE besser verträglich und erzielt auch eine bessere Tumorkontrolle, jedoch kein verlängertes Überleben.⁷²

2.6.3. Systemtherapie

Im Stadium C nach BCLC beziehungsweise Stadium B nach Progress unter Therapie werden systemische Therapien eingesetzt. Wenn chirurgische Therapieoptionen nicht mehr in Frage kommen oder unter einer lokoregionären ablativen Therapie ein Progress verzeichnet wird, so sind systemische Therapien indiziert. Zur Anwendung kommen vor allem Immuncheckpoint-Inhibitoren und antiangiogene Antikörper sowie Multikinase-Inhibitoren. Voraussetzungen sind ein ausreichend guter Allgemeinzustand sowie eine Leberfunktion, die höchstens dem Zirrhosestadium CHILD B zuzuordnen ist.⁴⁴ In der aktuellen europäischen Leitlinie werden Kombinationen empfohlen, die zumindest einen PD-1 oder PD-L1-Inhibitor enthalten.⁷³ die beiden monoklonalen Antikörper Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF⁷⁴ oder eine Kombination der beiden Antikörper Durvalumab gegen PD-L1 und Tremelimumab gegen CTLA-4.^{44,73}

2.7. Bridging-Therapie

Unter einer Bridging-Therapie ist in erster Linie eine lokoregionäre Therapie oder Resektion eines HCC innerhalb der Milan-Kriterien zu verstehen, die zum Ziel hat, das HCC innerhalb der Milan-Kriterien zu halten. Im weiteren Sinne werden darunter aber auch Therapien verstanden, die vor einer weiteren definitiven Therapie, also nicht nur vor einer Lebertransplantation, durchgeführt werden. Die Bridging-Therapien beim HCC innerhalb der Milan-Kriterien können ein lokalablatives Verfahren, eine Resektion oder auch interventionelles Verfahren wie die TACE oder TARE sein. In mehreren Studien waren die Überlebensraten der Patient*innen, die vor ihrer definitiven Therapie eine Bridging-Therapie erhalten hatten, besser.^{44,75}

2.8. Perioperatives Management

Da das Posthepatektomie-Leberversagen (PHLF) eine schwerwiegende und gefürchtete Komplikation darstellt, die mit einer hohen Mortalität einhergeht, ist das perioperative Management bei leberchirurgischen Eingriffen von großer Bedeutung.

Das PHLF ist definiert als Vorliegen eines erhöhten Bilirubins und erhöhten INR ab dem fünften postoperativen Tag. Je nach Schweregrad, der in die Grade A, B und C unterteilt wird, ergeben sich unterschiedlich invasive Handlungskonsequenzen.

Klinisch präsentiert sich das PHLF in der Regel zunächst durch das Leberversagen in erster Linie mit einer Gerinnungsstörung, aber auch mit Ikterus, Aszites und in schweren Fällen hepatischer Enzephalopathie. Im Verlauf können jedoch auch weitere Organe beteiligt sein. Eine renale Manifestation mit einem akuten Nierenversagen ist beispielsweise bei Vorliegen eines Diabetes mellitus, kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer vorbekannten chronischen Niereninsuffizienz wahrscheinlicher. Eine pulmonale Beteiligung kann von einem Lungenödem bis hin zum Vollbild eines *Acute Respiratory Distress Syndromes* (ARDS) reichen. Im fortgeschrittenen Stadium führt das PHLF zu einer hämodynamischen Instabilität. Eine strenge Risikobewertung vor leberchirurgischen Eingriffen sowie eine sorgfältige postoperative Nachbeobachtung sind demnach von essenzieller Bedeutung.⁷⁶

Tabelle 2: PHLF (Posthepatektomie-Leberversagen)⁷⁶

Diagnostische Kriterien	Kriterien Grad A	Kriterien Grad B	Kriterien Grad C
Spezifische Therapie	nicht erforderlich	• Fresh Frozen Plasma • Albumin • Diuretika (täglich) • Nichtinvasive Ventilation • Verlegung in den Überwachungs-/ Intensivbereich	• Verlegung in den Überwachungs-/ Intensivbereich • Katecholaminbedarf • Glukoseinfusionen • Dialysepflicht • Intubation • Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren • Lebertransplantation
Leberfunktion	• adäquate Gerinnung (INR < 1,5) • keine neurologischen Symptome	• Gerinnungsstörung (INR ≥1,5<2,0) • Beginn neurologischer Symptome	• Gerinnungsstörung (INR >2,0) • schwere neurologische Symptome • hepatische Enzephalopathie
Nierenfunktion	• adäquate Urinausscheidung • (>0,5 mL/kg/h) • Harnstoff (<150 mg/dL) • keine Urämiesymptome	• inadäquate Urinausscheidung • (<0,5 mL/kg/h) • Harnstoff (<150 mg/dl) • keine Urämiesymptome	• Niereninsuffizienz (refraktär auf Diuretikagabe) • Harnstoff (≥150 mg/dL) • Urämiesymptome
Lungenfunktion	• O₂-Sättigung >90 % • (ggf. O₂-Substitution mit Nasensonde/Maske)	• O₂-Sättigung <90 % trotz O₂-Substitution mit Nasensonde/Maske	• schwere, refraktäre Oxygenierungsstörung • (arterielle O₂-Sättigung ≤85 % trotz O₂-Substitution)
Ergänzende Diagnostik	nicht erforderlich	• Abdomen Ultraschall/CT • Röntgen Thorax • Mikrobiologie (Sputum, Blut, Urin) • CCT	• Abdomen Ultraschall/CT • Röntgen Thorax • Mikrobiologie (Sputum, Blut, Urin) • CCT • Intrakranielle Druckmessung

2.9. Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die beiden Therapieoptionen Resektion und Thermoablation insbesondere bei eingeschränkter Leberfunktion hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zu vergleichen und somit weitere Evidenz für die Wahl der

am besten geeigneten Therapieoption beim HCC bei eingeschränkter Leberfunktion zu generieren.

Darüber hinaus ist ein weiteres Ziel die Bewertung des MELD-Scores mit Hinblick auf einen möglichen Nutzen beim perioperativen Management.

3. Material und Methoden

3.1. Patient*innenkollektiv und Datenerfassung

Die Daten für diese retrospektive statistische Analyse stammten aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie sowie aus der Klinik für Gastroenterologie der Universitätsklinik Köln. Sämtliche HCC-Fälle, die zwischen dem 14.06.2003 und dem 29.10.2019 aufgrund eines HCC in der Universitätsklinik Köln behandelt wurden, wurden retrospektiv erfasst und in eine Datenbank aufgenommen. Bei der Datenbank handelt es sich um REDCap, (Reserach Electronic Data Capture), eine webbasierte Plattform zur wissenschaftlichen Datenerhebung. REDCap bietet eine intuitive Schnittstelle für eine validierte Datenerhebung, Prüfpfade für die Nachverfolgung von Datenmanipulation und Exportverfahren, automatisierte Exportverfahren für gängige Statistikprogramme sowie Verfahren für die Integration und Interoperabilität der erhobenen Daten mit externen Quellen.^{77,78}

396 Patient*innen wurden in die Datenbank aufgenommen. Die Informationen zu den Patient*innen und ihren Therapien wurden aus den digitalen Patientenakten des Dokumentationsprogramm ORBIS der Universitätsklinik Köln sowie aus den archivierten Patientenakten in Papierform der Universitätsklinik Köln entnommen.

Zu den erhobenen Daten zählten demographische Daten, Vorerkrankungen, insbesondere metabolische und hepatische Vorerkrankungen sowie Risikofaktoren, Informationen zur Diagnostik und Therapie einschließlich detaillierter Informationen zu Operationen und Interventionen, prä- und postinterventionelle laborchemische Parameter sowie postoperative bzw. postinterventionelle Komplikationen, die mittels der Dindo-Clavien-Klassifikation erfasst wurden.

3.2. Therapiegruppen

Da einige Patient*innen im Verlauf ihrer Krankengeschichte mehrere Therapieverfahren erhielten, wurde initial eine Therapiehierarchie festgelegt, sodass die Auswertungen primär anhand der Haupttherapie erfolgten.

Die Therapiehierarchie gliederte sich in fünf Gruppen:

1. Lebertransplantation,
2. Resektion,
3. (Thermo-)Ablation,
4. TACE oder TARE,
5. Systemtherapie.

21,2 % der Patient*innen hatten zunächst eine in der Therapiehierarchie als geringer eingestufte Therapie erhalten, ehe sie ihre Haupttherapie erhielten. Dies entspricht den in der Einleitung beschriebenen Bridging-Therapien. In dieser Arbeit werden vor allem die Resektion und die Thermoablation verglichen, sodass 119 Patient*innen für unsere Studie ausgeschlossen wurden und die Kohorte aus 277 Fällen besteht (171 Fälle Resektion, 106 Fälle Ablation).

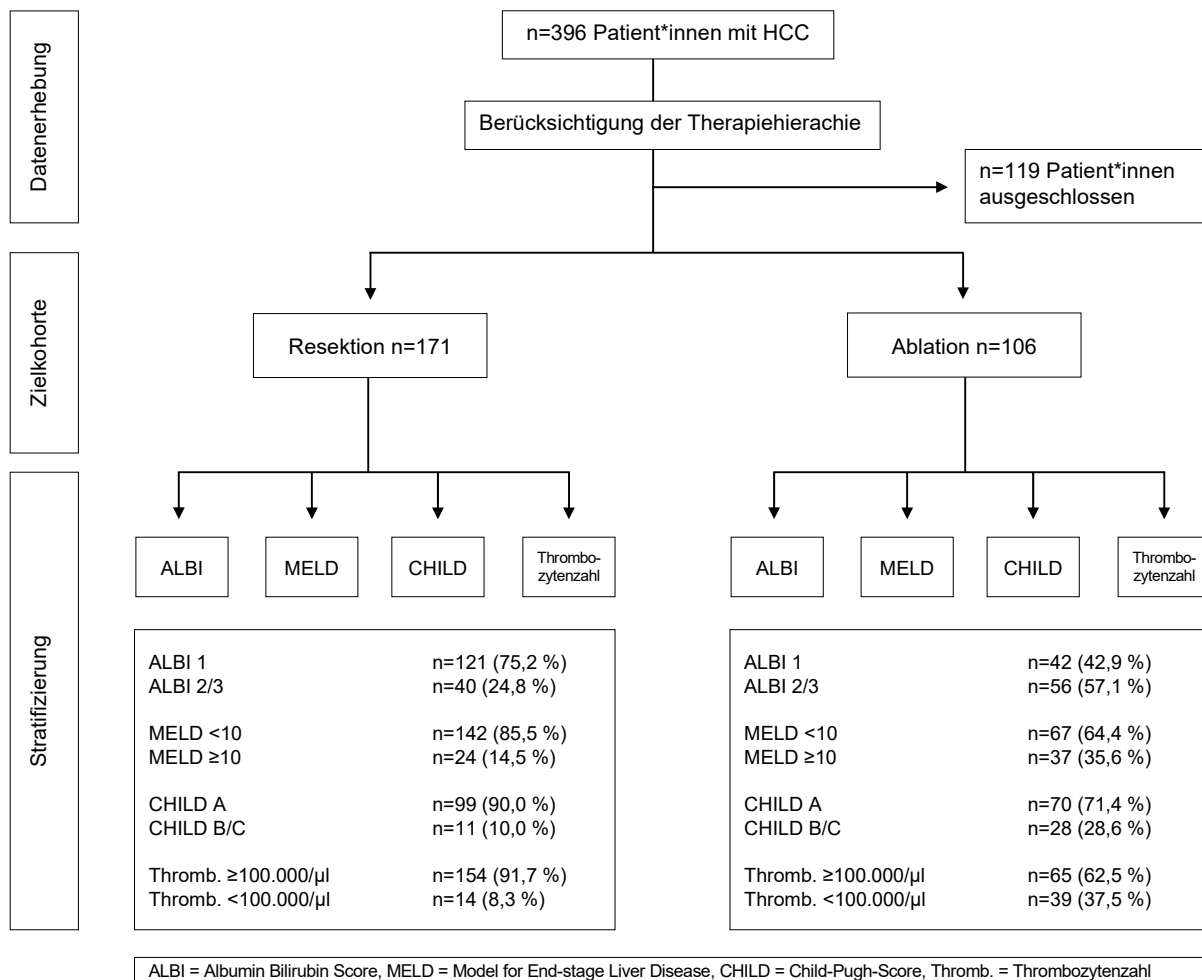


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studie

3.3. Methoden der chirurgischen Resektion und Thermoablation

Bei den Resektionen wurde zwischen Major- und Minor-Resektionen unterscheiden. Die Major-Resektion war als Resektion von drei oder mehr benachbarten Lebersegmenten definiert, die Minor-Resektion als Resektion von weniger als drei Segmenten. Zudem wurde unterschieden zwischen anatomischer und atypischer Resektion.

Die thermoablativen Verfahren RFA und MWA wurden nach klinikinternem Standard durchgeführt: 13 RFA-Ablationen mit dem RITA-Model (Rita Medical Systems, Inc, Fremont,

California 1500X) mit einer Frequenz von 460 kHz; MWA-Ablationen mit dem Solero-System (AngioDynamics, Latham, New York) und einer Frequenz von 2,45 GHz.

3.4. Scoring-Systeme

3.4.1. MELD-Score und *Refitted Model for Endstage Liver Disease* (ReMELD-Na-Score)

MELD ist ein Akronym für *Model For Endstage Liver Disease*. Der MELD-Score gibt Auskunft über die Wahrscheinlichkeit bei bestehender Leberzirrhose, alkoholischer Fettleber, akuter Hepatitis und akutem Leberversagen, die zum Berechnungszeitpunkt bevorstehenden drei Monate ohne eine Lebertransplantation zu überleben. Beim MELD-Score werden Kreatinin, Bilirubin, INR oder Quick sowie Dialysenotwendigkeit berücksichtigt.

Weiterhin sind folgende Punkte zu berücksichtigen: Bei unten folgender Formel sind alle Werte in US-Einheiten angegeben, d.h. Kreatinin und Bilirubin in mg/dL und INR ohne Einheit. Wenn die Werte für Bilirubin, Kreatinin oder INR unter 1 liegen, ist 1 einzusetzen. Wenn der Kreatininwert über 4,0 mg/dL liegt oder in den vorausgegangen sieben Tagen zwei oder mehr Dialysen stattgefunden haben oder in den letzten Tagen eine kontinuierliche 24 Stunden-veno-venöse Hämodialyse stattgefunden haben, ist als Kreatininwert 4,0 mg/dL einzusetzen.

Der MELD-Score-Wert kann zwischen 6 und 40 Punkten liegen. So beträgt die Mortalitätsrate ab 40 Punkten 71,3 %, während ein Wert ≤ 9 eine Mortalität von nur 1,9 % vorhersagt. Im Intervall von 10-19 Punkten beträgt die Mortalität 6 %, von 20-29 Punkten 19,6 %, von 30-39 Punkten 52,6 %.^{79,80}

Der MELD-Score wird nach folgender Formel berechnet:

$$MELD = 10 \cdot (0,957 \cdot \ln(Kreatinin) + 0,378 \cdot \ln(Bilirubin) + 1,12 \cdot \ln(INR) + 0,643)$$

2016 wurde eine differenziertere MELD-Berechnung etabliert, die auch den Serumnatriumwert berücksichtigt. 2021 wurde der sogenannte MELD 3.0 publiziert. Beim MELD 3.0 werden zusätzlich das Geschlecht und Interaktionen zwischen Bilirubin und Natrium sowie zwischen Albumin und Kreatinin berücksichtigt. Infolge der Anwendung des modifizierten MELD-Scores wurden in den USA weniger Todesfälle unter Transplantationsgelisteten festgestellt.^{81,82}

In dieser Arbeit wurde der ursprüngliche und erstgenannte MELD-Score angewendet. In Europa kommt statt des ursprünglichen MELD-Scores und des MELD 3.0-Scores der *Refitted*

Model for Endstage Liver Disease – Natrium-Score (Re-MELD-Na-Score) zum Einsatz. Dieser unterscheidet sich im Wesentlichen darin, dass zum einen das Serumnatrium in die Berechnung mit einbezogen wird und zum anderen die Grenzwerte der Laborparameter an europäische Patient*innendaten angepasst werden, um die prädiktive Genauigkeit für die 90-Tage-Mortalität auf der Warteliste zu verbessern.⁸³

3.4.2. ALBI-Grad

ALBI ist ein Akronym für Albumin-Bilirubin. Der ALBI-Grad stellt eine einfache, evidenzbasierte und objektive Methode zur Einschätzung der Leberfunktion bei HCC-Patient*innen dar. Beim ALBI-Grad werden Albumin und Bilirubin berücksichtigt.

Der ALBI-Grad wird nach folgender Formel berechnet:

$$ALBI = (\log_{10} \text{Bilirubin} \cdot 0,66) + (\text{Albumin} \cdot -0,085)$$

Bilirubin wird dabei in µmol/L und Albumin in g/L angegeben.

Er eignet sich vor allem zur genaueren Differenzierung bei leichter Leberfunktionseinschränkung. Die Einteilung gliedert sich in drei Grade: Grad 1, 2, und 3. Wird ein ALBI-Score von $\leq -2,60$ erzielt, entspricht dieses Resultat dem Grad 1 und das mediane Überleben beträgt schätzungsweise 18,5 bis 85,6 Monate. Ein Score von $> -2,60 \leq -1,39$ entspricht Grad 2 und das mediane Überleben beträgt 5,3 bis 46,5 Monate. Ein Score von $> -1,39$ entspricht Grad 3 und das mediane Überleben beträgt 2,3 bis 15,5 Monate.⁸⁴

3.4.3. Thrombozytenzahl

Auch die bei Diagnosestellung und vor Therapiebeginn erhobene Thrombozytenzahl bei HCC-Patient*innen wurde in dieser Arbeit mitberücksichtigt. Im Rahmen der Leberzirrhose können Thrombozytopenien auftreten. Diese sind Folge einer verminderten hepatischen Thrombopoetinbildung sowie möglicherweise eines Hypersplenismus.⁸⁵ Thrombozytopenien gehen mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher.⁸

In dieser Arbeit wurde für den Schweregrad der Thrombozytopenie ein Grenzwert von 100.000 Thrombozyten/µl festgelegt, also eine Gruppe mit ≥ 100.000 Thrombozyten/µl und eine Gruppe mit < 100.000 Thrombozyten/µl.

3.4.4. Child-Pugh-Klassifikation

Bei der CHILD-PUGH-Klassifikation, welche primär als Schweregradeinteilung der Leberzirrhose verwendet wird, werden neben den laborchemischen Parametern Bilirubin, Albumin und INR auch die klinischen Parameter Aszites und Enzephalopathie zur Einteilung berücksichtigt. Die Klassifikation gliedert sich in die Klassen A, B und C. Die prognostizierten Überlebensraten nehmen mit zunehmender Klasse ab.^{86,87}

Die genaue Einteilung ist folgender Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation

Punkte	1	2	3
Albuminkonzentration im Serum in g/dl	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Bilirubinkonzentration im Serum in mg/dl	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Quick-Wert in %	> 70	40 - 70	< 40
Aszites (sonographisch)	kein	mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Grad I - II	> Grad II
CHILD A: 5-6 Punkte; CHILD B: 7-9 Punkte; CHILD C: 10-15 Punkte			

3.4. Statistische Analyse

3.4.1. Endpunkte

Primärer Endpunkt der Analysen war das Overall Survival (OS). Dies wurde als Differenz zwischen dem Datum der Resektion bzw. Ablation und dem Todesdatum bzw. Datum des letzten Tages des Follow-Ups in Monaten ermittelt. Stichtag für das Follow-Up war der 02.12.2019. Sekundäre Endpunkte waren die 30- und 90-Tagesmortalität, postoperative bzw. postinterventionelle Komplikationen, die Länge des Krankenhausaufenthaltes sowie die mediane Follow-up Dauer.

3.4.2. Deskriptive Statistik

Die Patientendaten wurden nach den Interventionsmethode sortiert (Resektion vs. Thermoablation) und im Anschluss hinsichtlich signifikanter Unterschiede der demographischen Daten, des Primarius sowie weiterer präinterventioneller Faktoren analysiert.

3.4.3. Interferentielle Statistik

OS wurde mit Kaplan-Meier Graphiken dargestellt und mit Hilfe vom Log-Rank Test (Mantel-Cox) verglichen. Die Hazard Ratios (HR) sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden nach der Mantel-Haenzel-Methode errechnet. Für die 30- und 90-Tages-Mortalitäten wurden Kreuztabellen erstellt. Im Rahmen von Cox-Regressionsanalysen wurden die Einflüsse demographischer Faktoren, der Therapieform sowie der Leberfunktionsscores untersucht. Darüber hinaus erfolgte eine ROC-Analyse, um die Vorhersagekraft einer MELD-Score-Differenz in Bezug auf die 30- bzw. 90-Tages-Mortalität zu untersuchen. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3.5. Software

SPSS® Statistics der Firma IBM, Version 26.0.0.0 und 30.0.0.0 wurden für die Übertragung von RedCap sowie für die statischen Analysen verwendet. Graphiken wurden mit GraphPad Prism Version 9 und Version 10 erstellt.

3.6. Ethikvotum

Das Ethikkomitee der Universitätsklinik Köln genehmigte die Durchführung der Studie (Votum Nr. 20-1131).

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistiken zu Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Insgesamt wurden 396 Patient*innen mit neu diagnostiziertem HCC identifiziert, die eine Therapie erhielten. Gemäß der oben geschilderten Therapiehierarchie dieser Studie wurden 277 Patient*innen eingeschlossen, die durch chirurgische Resektion oder Thermoablation behandelt wurden. Von diesen 277 Patient*innen erhielten 171 eine Resektion und 106 eine Thermoablation.

Das Durchschnittsalter betrug in der Gesamtkohorte $67,29 \pm 10,03$ Jahre. In den einzelnen Gruppen lag es bei $67,1 \pm 10,7$ bzw. $67,7 \pm 8,9$ Jahren und war somit fast gleich ($p=0,6295$). 75,5 % ($n=209$) der eingeschlossenen Patientin*innen waren männlich, 24,5 % ($n=68$) waren weiblich. 25,7 % wurden positiv auf HBV und 29 % positiv auf HCV getestet. 54 % hatten eine positive Anamnese für Alkoholabusus und 60,2 % für Nikotinabusus. Darüber hinaus war bei 35,9 % ein Diabetes mellitus bekannt.

62,9 % hatte einen ALBI-Grad 1, 37,1 % hatten einen ALBI-Grad 2 oder 3. 81,8 % litten unter einer Leberzirrhose CHILD A, in 18,8 % der Fälle war die Zirrhose bereits fortgeschrittener und wurde der Gruppe CHILD B/C zugeordnet. Der MELD-Score war bei 77,4 % <10 und 22,6 % hatten einen MELD-Score ≥ 10 . Die Thrombozytenzahl betrug bei 80,5 % $\geq 100.000/\mu\text{L}$ und bei 19,5 % $<100.000/\mu\text{L}$.

In der Resektionsgruppe war die mediane Größe der Tumorknoten im Vergleich zur Ablationsgruppe signifikant größer (45 mm vs. 27 mm, $p<0,0001$). Da ablative Verfahren nur bis zu einer gewissen Tumorknotengröße überhaupt möglich sind, ist dieser Unterschied hiermit gut erklärbar. Die mediane Anzahl der Tumorknoten hingegen war in beiden Gruppen gleich.

In der Resektionsgruppe wurde deutlich häufiger eine Minor-Resektion ($n=121$, 70,8 %) als eine Major-Resektion ($n=50$, 29,9 %) durchgeführt. Dies steht möglicherweise mit der bereits eingeschränkten Leberfunktion in Zusammenhang.

Innerhalb der Thermoablationsgruppe wurden die beiden zur Verfügung stehenden Verfahren RFA und MWA in etwa gleich häufig angewendet (RFA $n=56$, 53,8 %; MWA $n=48$, 46,2 %).

Resektionen wurden häufiger offen (74,4 %), Thermoablationen häufiger laparoskopisch (54,8 %) durchgeführt.

Weitere deskriptive Charakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 4: Deskriptive Statistiken

	Gesamt		Resektion		Ablation		
Anzahl der Patient*innen	277		171		106		
	N	%	N	%	N	%	P-Wert
Demographische Faktoren							
Mittleres Alter (in Jahren) zum Diagnosezeitpunkt + SD	67,3	+/- 10,03	67,1	+/- 10,7	67,7	+/- 8,9	0,6295
Geschlecht							0,5614
männlich	209	75,5	127	74,3	82	77,4	
weiblich	68	24,5	44	25,7	24	22,6	
Mittlerer BMI [kg/m2] + SD	27	+/- 4,65	26,8	+/- 4,8	27,3	+/- 4,4	0,3853
Vorerkrankungen							
Diabetes mellitus	99	35,9	56	32,9	43	40,6	0,187
Lebererkrankung							
HBV	71	25,7	43	25,3	28	26,4	0,8141
HCV	80	29	38	22,4	42	39,6	0,0019
MASLD	45	16,2	30	17,5	15	14,2	0,4568
Noxen							
Alkoholabusus	75	54	34	43,6	41	67,2	0,0006
Nikotinabusus	80	60,2	54	62,1	26	56,5	0,2082
HCC Charakteristika							
Mediane Anzahl der Tumorknoten + min/max	1	1/11	1	1/11	1	1/11	0,0281
Mediane Größe der Tumorknoten [mm] + SD	35	+/- 35,7	45	+/- 41,7	27	+/- 12,0	<0,0001
Leberintervention							
Resektion	171	62,2					
„major anatomic“			50	29,2			
RHH			40	23,4	-	-	
LHH			10	5,8	-	-	
„minor“			121	70,8			
Linksilateral anatomisch			25	14,6	-	-	
PSR			96	56,2	-	-	
Ablation	104	37,8					
MWA			-	-	48	46,2	
RFA			-	-	56	53,8	
Zugangsweg							
offen			116	74,4	13	12,5	<0,0001
laparoskopisch			40	25,6	57	54,8	<0,0001
CT-gesteuert			-	-	34	32,7	
Risikoscores							
ALBI							
ALBI 1	163	62,9	121	75,2	42	42,9	<0,0001
ALBI 2/3	96	37,1	40	24,8	56	57,1	<0,0001
MELD Score							
MELD <10	209	77,4	142	85,5	67	64,4	<0,0001
MELD ≥10	61	22,6	24	14,5	37	35,6	<0,0001
CHILD PUGH Klasse							
CHILD A	169	81,3	99	90	70	71,4	0,1768
CHILD B/C	39	18,8	11	10	28	28,6	<0,0001
Thrombozytenzahl							
≥100.000/μL	219	80,5	154	91,7	65	62,5	<0,0001
<100.000/μL	53	19,5	14	8,3	39	37,5	<0,0001
SD = Standardabweichung, HBV = Hepatitis B Virus, HCV = Hepatitis C Virus, MASLD = Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease, HCC = Hepatozelluläres Karzinom, RHH = rechte Hemihepatektomie, LHH = linke Hemihepatektomie, PSR = Parenchym-sparende Resektion, MWA = Mikrowellenablation, RFA = Radiofrequenzablation							

4.2. Primäre Endpunkte: Überleben je nach Therapieform

Insgesamt 14,8 % (n=41) erhielten vor ihrer definitiven Therapie eine andere Bridging-Therapie. Innerhalb der Gruppe mit vorausgegangener Bridging-Therapie erhielten etwa zwei Drittel (68,3 %, n=28) im Anschluss an die Bridging-Therapie eine Resektion und etwa ein Drittel (31,8 %, n=13) eine Thermoablation.

16,4 % (n=28) der Resektionsgruppe erhielten vorab eine andere Ersttherapie, ehe sie sich einer operativen Resektion unterzogen. 12,3 % (n=13) der Thermoablationsgruppe erhielten vorab eine andere Ersttherapie, ehe sie eine Thermoablation erhielten. Somit ist der jeweilige Anteil anderer Ersttherapien in beiden Gruppen in etwa gleich (p=0,148).

Als definitive Therapie wurde bei 162 Patient*innen (61,7 %) eine chirurgische Resektion und bei 104 Patient*innen (38,3 %) eine thermische Ablation durchgeführt. Die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnosestellung betrug für beide Gruppen zusammen $30 \pm 3,0$ Monate. In der Resektionsgruppe waren es $36 \pm 6,4$ Monate und in der Thermoablationsgruppe waren es $21 \pm 3,4$ Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patient*innen nach chirurgischer Resektion betrug 38,0 % und bei Patient*innen nach Thermoablation 21,7 %.

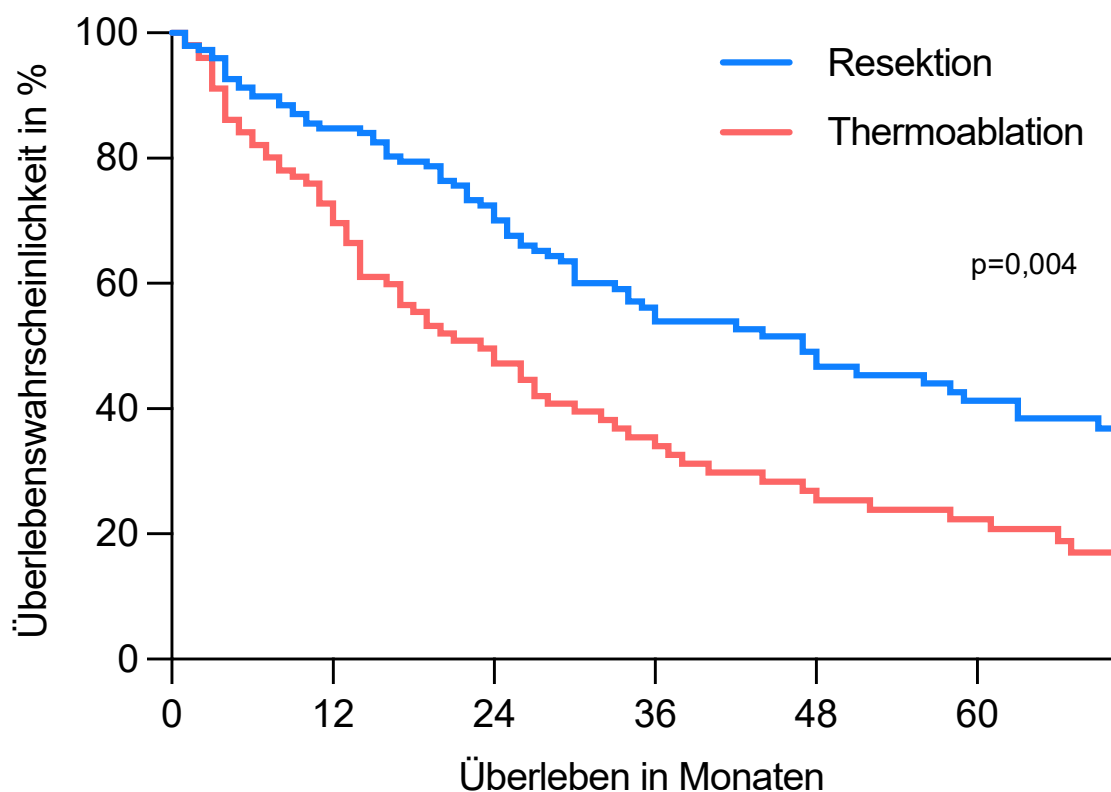


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven je nach Therapieform: Resektion und Thermoablation

4.3. Primäre Endpunkte: Überleben abhängig von Leberfunktion-Risiko-Scores

Vor der Behandlung wurden 62,9 % der Patient*innen der Gruppe ALBI-Grad 1 und 37,1 % der Gruppe ALBI-Grad 2/3 zugeordnet. Die Verteilung zwischen ALBI-Grad 1 und ALBI-Grad 2/3 war innerhalb der chirurgischen Resektionsgruppe und der Gruppe der Thermoablation ungleichmäßig. In der Resektionsgruppe hatten 75,2 % der Patient*innen den ALBI-Grad 1 und 24,8 % ALBI-Grad 2/3. In der Ablationsgruppe hatten 42,9 % der Patient*innen ALBI-Grad 1 und 57,1 % ALBI-Grad 2/3.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Patient*innen mit ALBI-Grad 1 war in dieser Studie - unabhängig von der Art der Behandlung – fast gleich. In der Resektionsgruppe waren es 45,0 % $\pm$ 5,6 %, in der Ablationsgruppe waren es 44,7 % $\pm$ 8,9 % (Log-rank $p=0,25$). Bei Patient*innen mit ALBI-Grad 2/3 lag die 5-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Resektion bei 18,2 $\pm$ 8,3 %, in der Ablationsgruppe 9,4 $\pm$ 4,4 % (Log-rank $p=0,01$).

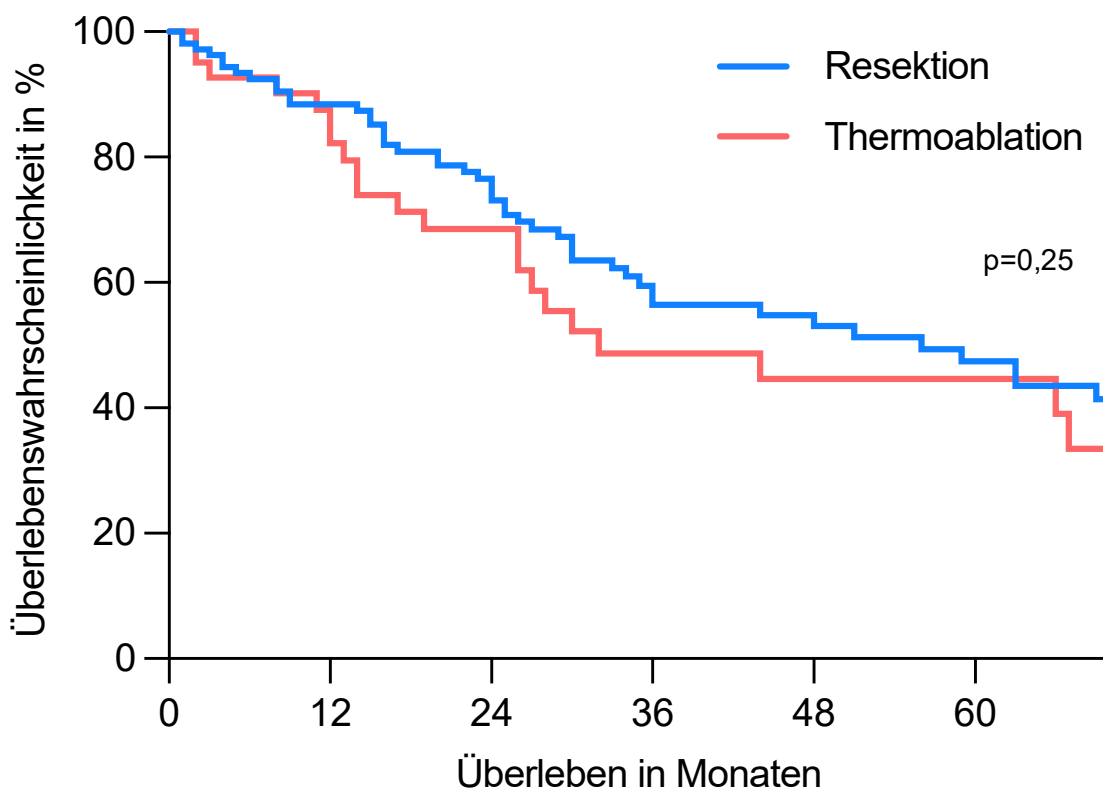


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der Patient*innen mit ALBI-Grad 1: Resektion und Thermoablation

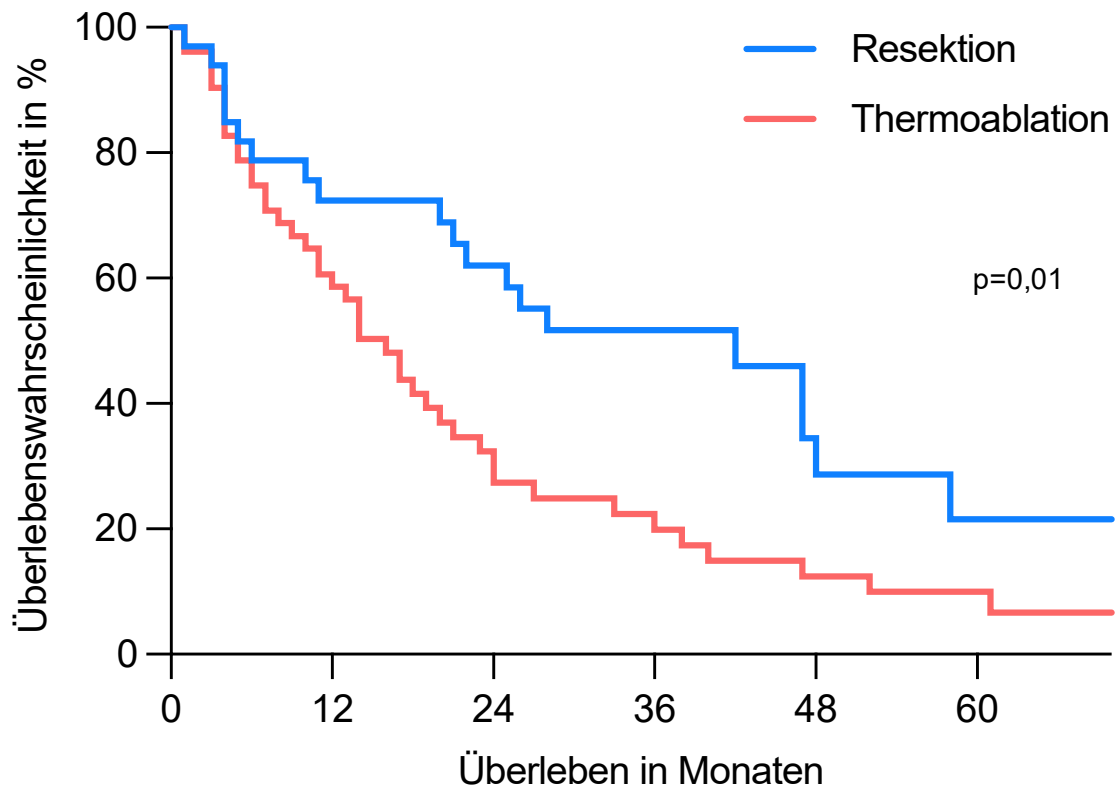


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven der Patient*innen mit ALBI-Grad 2/3: Resektion und Thermoablation

Die Kaplan-Meier-Analysen wurden ebenso in Bezug auf die CHILD-PUGH-Klassifikation, den MELD-Score sowie auf die Thrombozytenzahl durchgeführt. Die Stratifizierung nach CHILD-PUGH-Klassifikation, MELD-Score sowie der Thrombozytenzahl war in unserer Analyse nicht wegweisend.

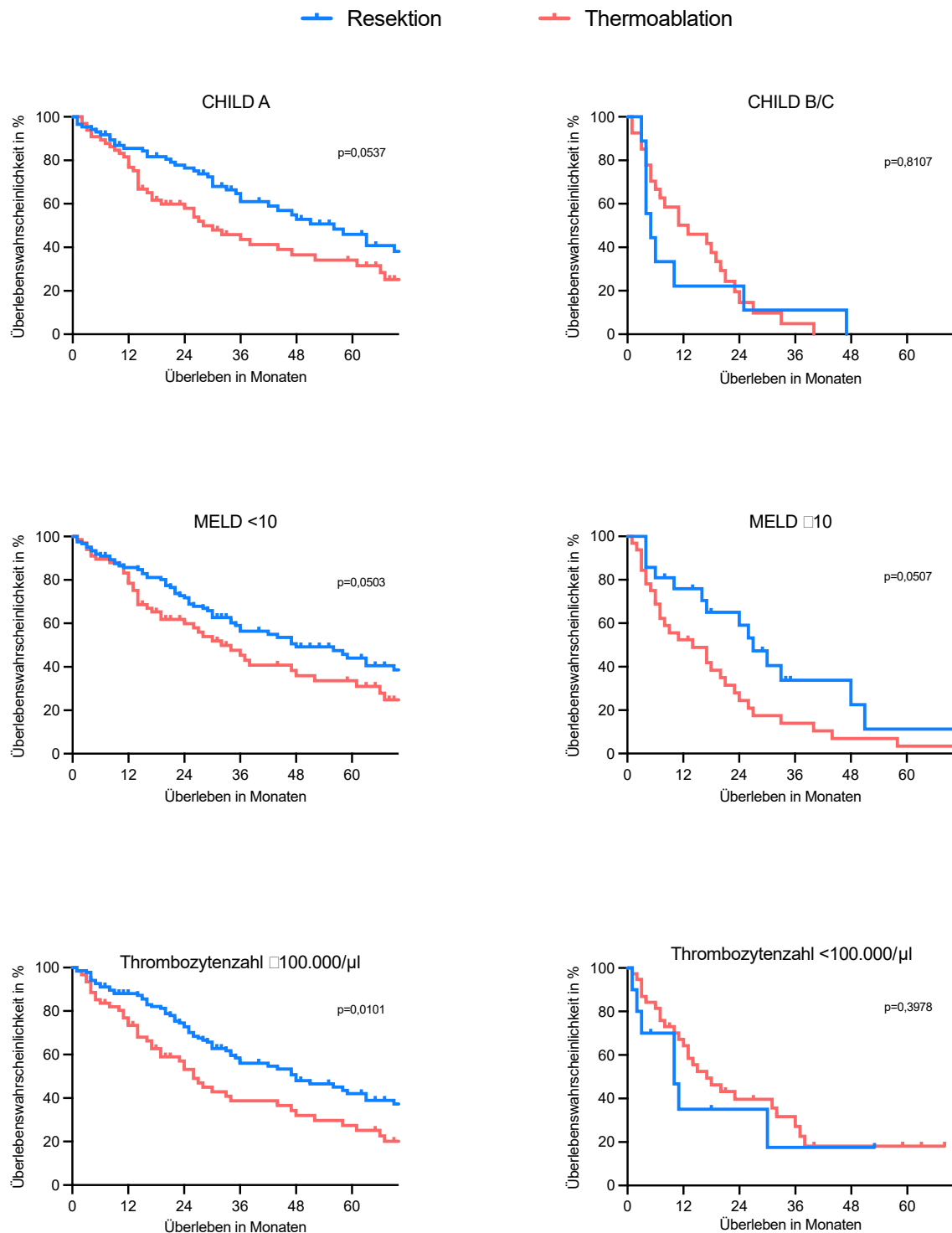


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven, stratifiziert nach CHILD-PUGH-Klassifikation, MELD-Score und Thrombozytenzahl

Das mediane Überleben betrug innerhalb der Gesamtkohorte 30,0 Monate $\pm 3,0$ Monate. Stratifiziert nach ALBI-Grad, betrug das mediane Überleben in der Resektionsgruppe bei ALBI-Grad 1 51,0 Monate (Standardfehler [SE]=11,6 Monate; 95 %-Konfidenzintervall [KI]=28,3 - 73,7 Monate). In der Gruppe der Thermoablation lag das mediane Überleben bei 32,0 Monaten (SE=12,9 Monate; 95 %-KI=6,8 - 57,2 Monate). Bei ALBI-Grad 2/3 betrug das mediane Überleben in der Resektionsgruppe nur 25,0 Monate (SE=4,9 Monate; 95 %-KI=15,3 - 34,7

Monate), in der Thermoablationsgruppe nur 14,0 Monate (SE=2,4 Monate; 95 %-KI=9,2 – 18,8 Monate).

Stratifiziert nach CHILD-PUGH-Klassifikation ergab sich in der Resektionsgruppe mit CHILD A ein medianes Überleben von 48,0 Monaten (SE=10,3 Monate; 95 %-KI=27,8 – 68,2 Monate). In der Thermoablationsgruppe mit CHILD A betrug das mediane Überleben 28,0 Monate (SE=4,4 Monate; 95 %-KI=19,1 – 36,7 Monate). Bei Zuordnung zu den CHILD-PUGH-Klassen B und C betrug das mediane Überleben in der Resektionsgruppe nur 4,0 Monate (SE=0,8 Monate; 95 %-KI=2,4 – 5,6 Monate), in der Ablationsgruppe hingegen 11 Monate (SE=4,0 Monate; 95 %-KI=3,1 – 12,9 Monate).

Bei der Unterteilung in MELD-Scores <10 und ≥10 lag das mediane Überleben in der Resektionsgruppe mit einem MELD-Score bis <10 bei 44,0 Monaten (SE=9,1 Monate; 95 %-KI=26,2 – 61,8 Monate). Innerhalb der Thermoablationsgruppe betrug es 32,0 Monate (SE=5,2 Monate; 95 %-KI=21,9 – 42,1 Monate). Wenn der MELD-Score bei ≥10 lag, so betrug das mediane Überleben in der Resektionsgruppe 26,0 Monate (SE=6,9 Monate; 95 %-KI=12,4 – 39,6 Monate), in der Thermoablationsgruppe hingegen nur 11,0 Monate (SE=4,9 Monate; 95 %-KI=1,4 – 20,6 Monate).

Gestaffelt nach der Thrombozytenzahl ergab sich für Thrombozytenwerte ≥100.000/μl innerhalb der Resektionsgruppe ein medianes Überleben von 48,0 Monaten (SE=10,3 Monate; 95 %-KI=27,8-68,2 Monate), innerhalb der Thermoablationsgruppe betrug es 28,0 Monate (SE=4,4 Monate; 95 %-KI=19,1 – 36,7 Monate). Bei Thrombozytenwerten <100.000/μl war das mediane Überleben in der Resektionsgruppe mit 4,0 Monaten (SE=0,8 Monate; 95 %-KI=2,4 – 5,6 Monate) sehr kurz, in der Ablationsgruppe mit 11,0 Monaten etwas länger (SE=4,0 Monate; 95 %-KI=3,1 – 18,9 Monate).

Tabelle 5: Medianes Überleben, stratifiziert nach Therapie und Risikoscores

		Medianes Überleben in Monaten	SE	95 %-Konfidenzintervall		Hazard Ratio
				Untergrenze	Obergrenze	
ALBI 1	Resektion	51	11,6	28,3	73,7	-
	Ablation	32	12,9	6,8	57,2	-
	Gesamt	44	11	22,4	65,6	0,73
ALBI 2/3	Resektion	25	4,9	15,3	34,7	-
	Ablation	14	2,4	9,2	18,8	-
	Gesamt	17	3,1	10,9	23,1	0,52
Gesamt		30	3,1	23,9	36,1	-
CHILD A	Resektion	48	10,3	27,8	68,2	-
	Ablation	28	4,4	19,1	36,7	-
	Gesamt	38	6,3	25,6	50,4	0,65
CHILD B/C	Resektion	4	0,8	2,4	5,6	-
	Ablation	11	4	3,1	18,9	-
	Gesamt	8	2,5	3,1	12,9	1,11
Gesamt		29	3,1	22,8	35,2	-
MELD <10	Resektion	44	9,1	26,2	61,8	-
	Ablation	32	5,2	21,9	42,1	-
	Gesamt	36	5,2	25,8	46,2	0,66
MELD ≥10	Resektion	26	6,9	12,4	39,6	-
	Ablation	11	4,9	1,4	20,6	-
	Gesamt	17	4,1	9,0	25,0	0,55
Gesamt		30	3,0	24,2	35,8	-
Thrombozytenzahl ≥100.000/μl	Resektion	48	10,3	27,8	68,2	-
	Ablation	28	4,4	19,1	36,7	-
	Gesamt	38	6,3	25,6	50,4	0,58
Thrombozytenzahl <100.000/μl	Resektion	4	0,8	2,4	5,6	-
	Ablation	11	4	3,1	18,9	-
	Gesamt	8	2,5	3,1	12,9	1,51
Gesamt		29	3,1	22,8	35,2	-
SE= Standardfehler						

4.4. Sekundäre Endpunkte: 30-/90-Tages-Mortalität nach Intervention

Wie in Tabelle 6 gezeigt, betrug die 30-Tage-Mortalität bei Patient*innen mit ALBI-Grad 1 in der Resektionsgruppe 5,3 % und 0,0 % in der Ablationsgruppe. Die 30-Tage-Mortalität bei reduzierter Leberfunktion mit ALBI-Grad 2/3 war in der Resektionsgruppe mit 15,4 % im Vergleich zur Ablationsgruppe mit 5,5 % ebenfalls erhöht. Die 90-Tage-Mortalitätsrate blieb in der Resektionsgruppe im Vergleich zur 30-Tage-Mortalitätsrate mit 17,9 % nahezu gleich. Im Gegensatz dazu stieg die 90-Tage-Mortalität in der Thermoablationsgruppe auf 9,1 %.

Tabelle 6: 30-/90-Tages-Mortalität nach Intervention in Abhängigkeit vom ALBI-Grad

	ALBI-Grad 1		ALBI-Grad 2/3	
	Ablation	Resektion	Ablation	Resektion
30-Tages-Mortalität	0,0 % (0)	5,3 % (6)	5,5 % (3)	15,4 % (6)
90-Tages-Mortalität	4,9 % (2)	8,0 % (9)	9,1 % (5)	17,9 % (7)

Weitere bekannte Risikofaktoren wie Alter, Anzahl der Läsionen, BMI und MELD-Score wurden in dieser Kohorte ebenfalls untersucht. In den multivariaten Analysen hatte in dieser Studie nur der ALBI-Grad einen Einfluss auf das Überleben.

4.5. Sekundäre Endpunkte: Postinterventionelle Komplikationen

In unserer Analyse wurden postoperative Komplikationen, eingeteilt nach dem Dindo-Clavien-Score, untersucht. In 67,5 % der Fälle in der gesamten Kohorte traten postoperativ bzw. postinterventionell keine Komplikationen auf. In der Gruppe der Resektionen traten mit 60,8 % im Vergleich zur Gruppe der Thermoablationen, bei der in 78,3 % keine Komplikationen auftraten, seltener keine Komplikationen auf. Auch schwerwiegendere Komplikationen traten in der Resektionsgruppe häufiger auf.

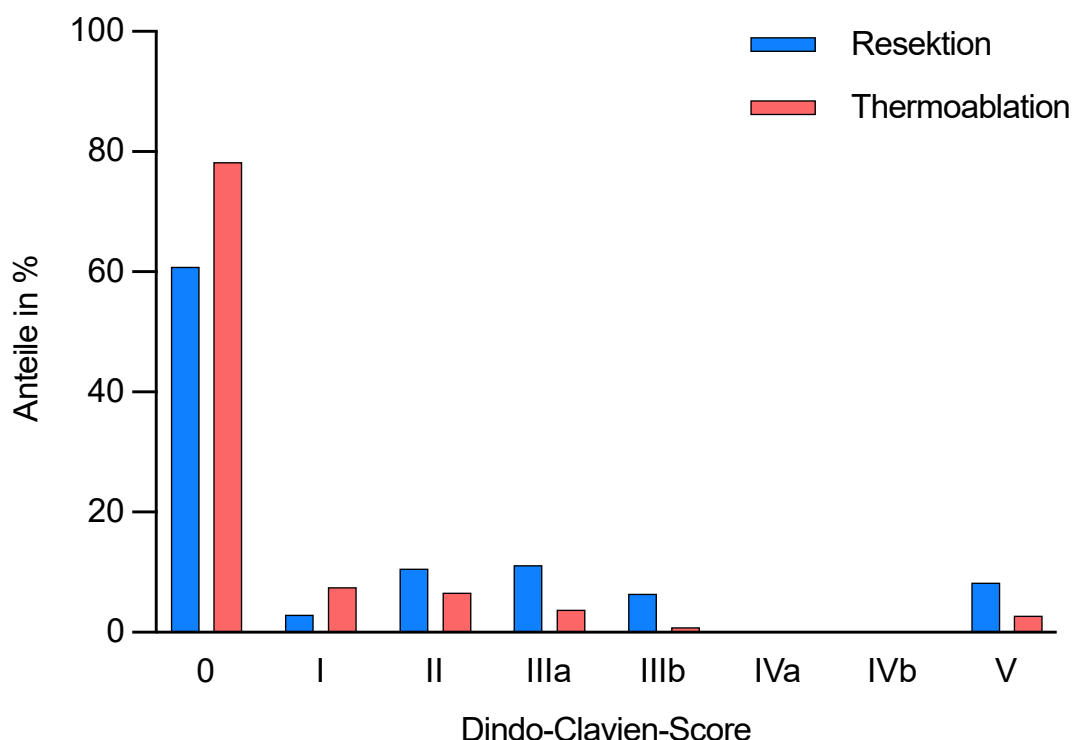


Abbildung 7: Dindo-Clavien-Score: 0 = keine Komplikationen, I = leichte Abweichung ohne spezifische Therapie, II = medikamentöse Therapie/Transfusion, IIIa = Intervention ohne Intubationsnarkose, IIIb = Intervention mit Intubationsnarkose, IVa = Dysfunktion eines Organs, IVb = Dysfunktion mehrerer Organe, V = Tod

Die Dauer des stationären Aufenthaltes nach Resektion bzw. Thermoablation war in den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich lang (Mann-Whitney-U-Test $p < 0,001$). Die mediane Aufenthaltsdauer betrug in der Gruppe der Resektionen 9 Tage (Mittelwert $13,3 \pm 1,1$ Tage, 95 %-KI: 11,1-15,5), in der Gruppe der Thermoablationen 7 Tage (Mittelwert $7,5 \pm 0,7$ Tage, 95 %-KI: 6,1 – 8,96).

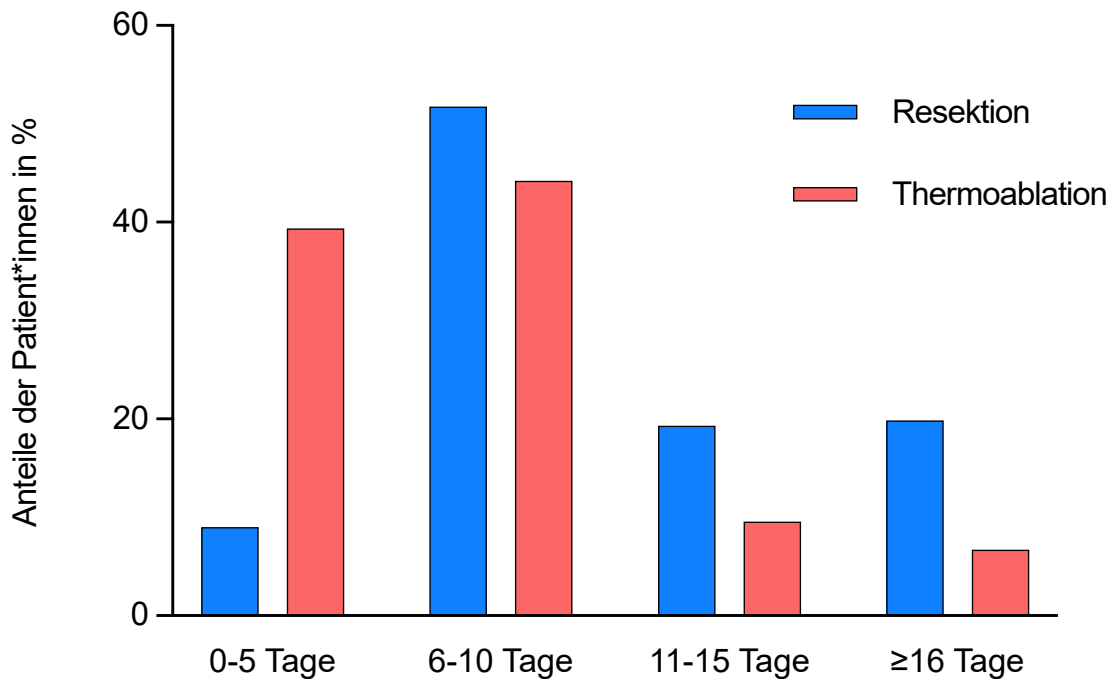


Abbildung 8: Dauer des stationären Aufenthaltes nach Resektion bzw. Thermoablation

4.6. Sekundäre Endpunkte: Perioperative Risikobewertung

Basierend auf Daten zur perioperativen Risikobewertung wurde ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg des MELD-Scores vor und nach der Intervention und der 30-Tage-Mortalität beobachtet. Dies könnte als ein Instrument zur frühen Erkennung besonders gefährdeter Patient*innen in der postoperativen Phase dienen.

Die 30-Tage-Mortalität nach der Intervention betrug 2 %, wenn der MELD-Score um maximal 5 Punkte im prä- und postoperativen Vergleich anstieg. Die 90-Tage-Mortalität nach Intervention betrug in dieser Gruppe 4,5 %.

Im Gegensatz dazu betrug die 30-Tage-Mortalität nach der Intervention 45 %, wenn der MELD-Score postoperativ mehr als 5 Punkte über dem präoperativen MELD-Score lag. Die 90-Tage-Mortalität nach Intervention betrug in dieser Gruppe 50 %.

Diese Ergebnisse waren von erheblicher Bedeutung. Mit dem Chi-Quadrat-Test ergab sich eine Signifikanz von $p < 0,0001$.

Die Daten zeigten, dass ein Anstieg des MELD-Scores um nur >5 Punkte nach dem Eingriff einen signifikanten Indikator für den Tod innerhalb von 30 bzw. 90 Tagen nach dem Eingriff darstellte.

Zur Bewertung der Spezifität und Sensitivität dieser Ergebnisse wurde eine ROC-Kurvenanalyse durchgeführt. Es zeigte sich eine Spezifität von 79,4 % und eine Sensitivität von 84,6 %.

	30-Tage-Mortalität	
	Tod innerhalb von 30 Tagen	Überleben länger als 30 Tage
Anstieg von max. 5 Punkten	2,0 % (4)	98,0 % (197)
Anstieg von > 5 Punkten	45,0 % (9)	55,0 % (11)

Tabelle 7: 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit von prä-/postoperativer MELD-Differenz

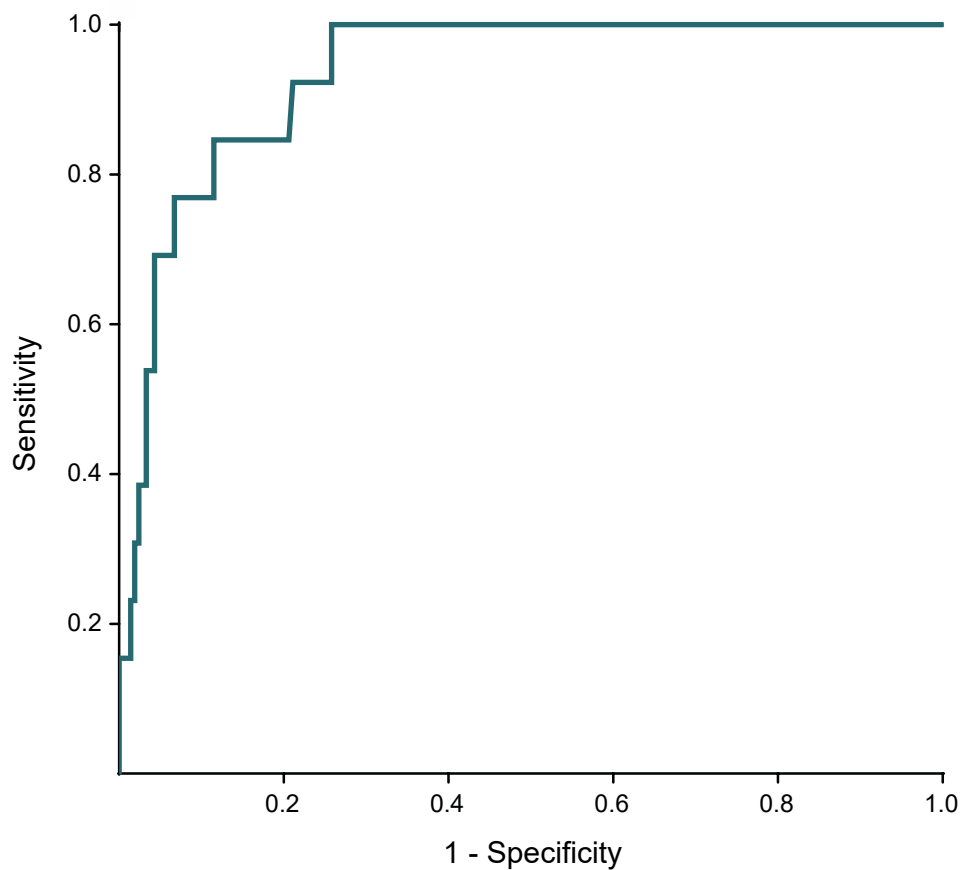


Abbildung 9: ROC-Kurve MELD-Score-Differenz > 5 Punkte und 30-Tage-Mortalität binnen 30 Tagen

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es Risikoscoresysteme gibt, die bei der Entscheidung über die Therapieplanung individueller Patient*innen insbesondere mit reduzierter Leberfunktion die Therapiewahl zwischen Resektion und Thermoablation erleichtern können. Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass hierzu zum einen der ALBI-Grad in Bezug auf das Überleben und zum anderen der postoperative Anstieg des MELD-Scores in Bezug auf das perioperative Risiko berücksichtigt werden sollten.

Besonders chirurgische Eingriffe sind stets mit einer außergewöhnlichen Belastung für den Körper und perioperativen Risiken verbunden. Daher ist es besonders wichtig, postoperativ potentiell in Gefahr befindliche Patient*innen frühzeitig zu identifizieren. Möglicherweise wurde in dieser Arbeit ein einfach anwendbares Instrument gefunden, um genau diese zügige Identifikation zu gewährleisten.

5.1. Kohorte

Die Kohorte in dieser Arbeit ist mit Hinblick auf Risikofaktoren und Leberfunktionseinschränkung vergleichbar mit den Kohorten anderer Studien mit mitteleuropäischen Patientenpopulationen.^{5,88} Der überwiegende Anteil der HCC-Fälle war auf Alkoholabusus und Fettlebererkrankungen zurückzuführen, der mediane BMI lag bei 27,0 kg/m². Bei asiatischen Kohorten hingegen ist HBV mit einem Anteil von mehr als 50 % die häufigste Ursache für die Entwicklung der HCC.⁸⁹

Die Entwicklung der BCLC-Klassifikation, die als Hauptinstrument für die Auswahl der Therapie genutzt wird, ist bereits mehr als 25 Jahre her. In Anbetracht neuer diagnostischer Verfahren und mittlerweile etablierter Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchungen für das HCC ist eine kritische Bewertung der BCLC-Klassifikation durchaus gerechtfertigt.

5.2. Mortalität

Die Resektionsgruppe in dieser Studie zeigte ein besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben als die Thermoablationsgruppe. Dies entspricht den Resultaten anderer Studien^{90,91}. Es deutet darauf hin, dass die chirurgische Resektion im direkten Vergleich mit der Thermoablation bessere Langzeitüberlebensergebnisse liefert als die thermische Ablation.

Auch bei Betrachtung der einzelnen Behandlungsgruppen in Abhängigkeit vom ALBI-Grad, also ALBI-Grad 1 und ALBI-Grad 2/3 zeigte die Resektionsgruppe in beiden ALBI-Grad-Gruppen ein besseres Langzeitüberleben als die Thermoablationsgruppe. Die Wahl der Therapie sollte also möglicherweise nicht ausschließlich auf der BCLC-Klassifizierung basieren. Im Gegenteil – die Berücksichtigung weiterer genauer differenzierender Stadieneinteilungssysteme wie zum Beispiel der ALBI-Grad könnte dazu beitragen, diejenigen

Patient*innen zu identifizieren, die trotz einer eingeschränkten Leberfunktion – gemessen am ALBI-Grad - möglicherweise von einer Leberresektion profitieren könnten. In unserer Analyse war die 5-Jahres-Überlebensrate der Patient*innen mit einem ALBI-Grad 2/3 innerhalb der Resektionsgruppe höher im Vergleich zur Thermoablationsgruppe, nämlich bei $18,2 \pm 8,3 \%$ vs. $9,4 \pm 4,4 \%$ in der Ablationsgruppe (Log-rank $p=0,01$).

Diesen Resultaten widersprechend beobachteten Toyoda, Lai et. al. in einer Studie 2016, dass Patient*innen mit ALBI-Grad 1, die sich in kurativer Absicht einer Resektion unterzogen, doppelt so lange überlebten wie Patient*innen mit einem ALBI-Grad 2. Daher kamen sie zu dem Schluss, dass bei einem höheren ALBI-Grad ablative Therapien Resektionen möglicherweise vorgezogen werden sollten.⁹²

Auch zeigten Chong, Lee et. al. in einer Studie von 2018, dass Patient*innen mit ALBI-Grad 2, die sich einer Leberresektion unterziehen, von dieser invasiveren Behandlung im Vergleich zur Mikrowellenablation, also einem thermoablativen Verfahren, nicht profitierten.⁹³

Dies könnte auf die höhere Invasivität der Resektion mit einer entsprechend höheren postoperativen Komplikationsrate zurückzuführen sein. In der Studienkohorte dieser Arbeit war die 30-Tage-Mortalität bei Leberresektionen im Vergleich zur Thermoablationsgruppe erhöht. Betrachtet man die 90-Tage-Mortalität, ist diese in der Resektionsgruppe ebenfalls höher als in der Thermoablationsgruppe, der Anstieg in der Thermoablationsgruppe fällt jedoch größer aus. Dieser Effekt ist sowohl in der ALBI-Grad-1-Gruppe als auch in der ALBI-Grad-2/3-Gruppe zu beobachten. Diese Beobachtung impliziert, dass Leberversagen und Tod nach der thermischen Ablation später eintreten als nach einer chirurgischen Behandlung.

Folglich sind weitere Studien notwendig, um mögliche Faktoren zu identifizieren, die bei der Wahl der geeigneten Therapie im Individualfall als unterstützendes Instrument dienen könnten, insbesondere, wenn die Leberfunktion herabgesetzt ist.

Darüber hinaus sollten Therapieentscheidungen jedoch ohnehin interdisziplinär und individuell diskutiert werden, das sieht auch die Leitlinie zum hepatozellulären Karzinom vor.⁴⁴

5.3. Postoperatives Management

Das postoperative Leberversagen stellt bei Patient*innen mit Leberzirrhose ein ernstes Risiko dar.⁹⁴ Die Früherkennung postoperativen Leberversagens ist äußerst wichtig, um so schnell wie möglich angemessen reagieren und so den Tod als mögliche Komplikation möglicherweise abwenden zu können.

In dieser Arbeit konnte ein prädiktiver Parameter für den Tod innerhalb von 30 bzw. 90 Tagen nach Resektion detektiert werden. Und zwar handelt es sich hierbei um einen Anstieg des MELD-Scores, wenn man diesen prä- und postoperativ miteinander vergleicht. Ein Anstieg von nur > 5 Punkten ging mit einer stark erhöhten 30- und 90-Tage-Mortalität einher. Die Spezifität von $79,4 \%$ impliziert, dass es zwar auch Patient*innen, nämlich $20,6 \%$, gibt, die einer engmaschigeren Beobachtung unterliegen würden, obwohl dies nicht erforderlich wäre.

Doch die Sensitivität von 84,6 % zeigt gleichzeitig an, dass nur wenige gefährdete Patient*innen bei der Verwendung dieses Instruments übersehen würden.

5.4. Einschränkungen der Arbeit

Die Resultate dieser Arbeit unterliegen einigen Einschränkungen, die bei der Einordnung und Interpretation Berücksichtigung finden sollten.

Zum einen handelt es sich beim Studiendesign um eine retrospektive Datenerhebung, sodass Verzerrungen an unterschiedlichen Stellen möglich waren. Aufgrund unvollständiger oder auch fehlerhafter Informationen in den Patientenakten, die zur Erstellung der Datenbank herangezogen wurden, besteht ein Methoden-Bias. Dadurch, dass manche Akten unvollständig oder fehlerhaft waren, könnte es auch zu einem Missklassifikations-Bias gekommen sein.

Die Gegebenheit, dass die Daten von einem längeren Zeitraum erhoben wurden, hat zur Folge, dass der Studieneintritt und somit auch die Beobachtungszeiträume stark variierten, die Follow-Up-Zeiten waren also teilweise sehr unterschiedlich.

Außerdem war es notwendig, Patient*innen, die mehr als eine und somit verschiedene Therapien erhalten hatten, gemäß der erstellten Therapiehierarchie nur einer Behandlungsgruppe zuzuordnen, sodass möglicherweise stattgefundene Vor- oder Bridging-Therapien keine ausreichende Berücksichtigung fanden.

Des Weiteren wurden bei der Analyse die einzelnen Risiko- und Leberfunktionsscores vereinfachend in je zwei Gruppen aufgeteilt, um diese besser vergleichen zu können. Die eigens festgelegten Grenzwerte für die Gruppeneinteilung können selbstverständlich auch Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Eine weitere Einschränkung ist die verhältnismäßig geringe Fallzahl im Rahmen dieser monozentrischen, retrospektiven Studie. Eine vergleichbare Analyse mit einer deutlich größeren Kohorte, zum Beispiel im Rahmen einer multizentrischen Studie, wäre sicherlich interessant, um zu prüfen, ob die hier detektierten Resultate reproduziert werden könnten.

5.5. Zusammenfassung/Abschließende Bewertung

Diese Arbeit zeigt und bestätigt wie andere Vorarbeiten auch, dass detailliertere Bewertungssysteme wie der ALBI-Grad bei der Auswahl der individuellen Therapie beim HCC bei eingeschränkter Leberfunktion als hilfreiches Instrument dienen können. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapiemodalität sollte dennoch nie auf nur einzelnen oder wenigen Parametern beruhen, sondern sich auf verschiedene Scores, individuelle Komorbiditäten sowie das Alter der Patient*innen stützen.

Darüber hinaus könnten Ärzt*innen möglicherweise in der postoperativen Phase von der Beobachtung des MELD-Scores profitieren, indem Fälle postoperativen Leberversagens frühzeitig identifiziert und entsprechend therapiert werden könnten.

6. Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021; **71**(3): 209-49.
2. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021; **19**(5): 541-65.
3. Runggay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *Journal of Hepatology* 2022; **77**(6): 1598-606.
4. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; **142**(6): 1264-73. e1.
5. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *Journal of hepatology* 2020; **72**(2): 250-61.
6. Reveron-Thornton RF, Teng ML, Lee EY, et al. Global and regional long-term survival following resection for HCC in the recent decade: A meta-analysis of 110 studies. *Hepatology Communications* 2022; **6**(7): 1813-26.
7. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine* 2013; **158**(5_Part_1): 329-37.
8. Herold G. Innere Medizin 2023: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2022.
9. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; **132**(7): 2557-76.
10. Gaddikeri S, McNeeley MF, Wang CL, et al. Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *American journal of Roentgenology* 2014; **203**(1): W34-W47.
11. Whitney J. Alkoholbedingte Lebererkrankung. 2023. <https://www.msmanuals.com/de-de/heim/leber-und-gallenstoerungen/alkoholbedingte-lebererkrankung/alkoholbedingte-lebererkrankung> (accessed 14 March 2024).
12. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2023; **20**(1): 37-49.
13. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; **78**(6): 1966-86.
14. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; **36**(6): 1349-54.
15. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation* 2004; **10**(S2): S69-S73.
16. Dhamija E, Paul SB, Kedia S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: An increasing concern. *Indian Journal of Medical Research* 2019; **149**(1): 9-17.
17. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2019; **16**(7): 411-28.
18. Laggiou P, Kuper H, Stuver SO, Tzonou A, Trichopoulos D, Adami H-O. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; **92**(13): 1096-9.
19. Gao J, Xie L, Yang W-S, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma-current status and perspectives. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2012; **13**(3): 743-52.
20. Gupta A, Das A, Majumder K, et al. Obesity is independently associated with increased risk of hepatocellular cancer-related mortality: a systematic review and meta-analysis. *American journal of clinical oncology* 2018; **41**(9): 874-81.

21. Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology* 2006; **130**(3): 703-14.
22. Institut RK. RKI-Ratgeber: Hepatitis B und D. 2016. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html (accessed 15 March 2024).
23. Lee HW, Ahn SH. Prediction models of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients. *World journal of gastroenterology* 2016; **22**(37): 8314.
24. Institut RK. RKI-Ratgeber: Hepatitis C. 2018. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html (accessed 14 March 2024).
25. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; **48**(2): 418-31.
26. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American journal of epidemiology* 2002; **155**(4): 323-31.
27. Huang P, Liu M, Zang F, et al. The development of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients treated with DAA: a comprehensive analysis. *Carcinogenesis* 2018; **39**(12): 1497-505.
28. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2018; **155**(2): 411-21. e4.
29. Li DK, Chung RT. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinogenesis. *Cancer* 2015; **121**(17): 2874-82.
30. Hsu Y-C, Wu C-Y, Lin J-T. Hepatitis C virus infection, antiviral therapy, and risk of hepatocellular carcinoma. *Seminars in oncology*; 2015: Elsevier; 2015. p. 329-38.
31. Omer RE, Kuijsten A, Kadaru AM, et al. Population-attributable risk of dietary aflatoxins and hepatitis B virus infection with respect to hepatocellular carcinoma. *Nutrition and cancer* 2004; **48**(1): 15-21.
32. Zhou H, Fischer H-P. Liver carcinoma in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *The American journal of surgical pathology* 1998; **22**(6): 742-8.
33. Kew MD. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hereditary hemochromatosis: occurrence in noncirrhotic patients. *Hepatology* 1990; **11**(6): 1086-7.
34. Conti JA, Kemeny N. Type Ia glycogenosis associated with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1992; **69**(6): 1320-2.
35. Ramai D, Deliwala SS, Chandan S, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria: a systematic review. *Cancers* 2022; **14**(12): 2947.
36. Lim SJM, Hao Y, Goh GBB, Chang JPE, Tan CK. Prognostic impact of presenting symptoms of patients with hepatocellular carcinoma. *Singapore Medical Journal* 2024; **65**(8): 444-8.
37. Haradome H, Grazioli L, Tinti R, et al. Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: Comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011; **34**(1): 69-78.
38. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; **38**(4): 1034-42.
39. Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging. *European radiology* 2013; **23**: 887-96.
40. Strobel D, Jung E-M, Ziesch M, et al. Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LI-RADS®/ESCUAP) in hepatic nodules in cirrhotic patients—a prospective multicenter study. *European Radiology* 2021; **31**: 7614-25.

41. Schellhaas B, Bernatik T, Dirks K, et al. Contrast-enhanced ultrasound patterns for the non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in histologically proven liver lesions in a real-life setting demonstrating the benefit of extended late phase observation. *Ultrasound in medicine & biology* 2021; **47**(11): 3170-80.
42. Schellhaas B, Bernatik T, Bohle W, et al. Contrast-enhanced ultrasound algorithms (CEUS-LIRADS/ESCU LAP) for the noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma—a prospective multicenter DEGUM study. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound* 2021; **42**(02): 178-86.
43. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2018; **69**(1): 182-236.
44. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uSeVD. Leitlinie (Langversion): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf (accessed 21 February 2024).
45. Terzi E, Ayuso C, Piscaglia F, Bruix J. Liver imaging reporting and data system: review of pros and cons. *Seminars in Liver Disease*; 2022: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2022. p. 104-11.
46. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; **154**(6): 1706-18. e1.
47. Chong CC-N, Chan AW-H, Wong J, et al. Albumin-bilirubin grade predicts the outcomes of liver resection versus radiofrequency ablation for very early/early stage of hepatocellular carcinoma. *The Surgeon* 2018; **16**(3): 163-70.
48. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982; **5**(6): 649-56.
49. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*; 1999: © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1999. p. 329-38.
50. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver transplantation* 2011; **17**: S44-S57.
51. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 1996; **334**(11): 693-700.
52. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2018; **29**: iv238-iv55.
53. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World journal of hepatology* 2019; **11**(3): 261.
54. Huang X, Lu S. Impact of preoperative locoregional therapy on recurrence and patient survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2017; **52**(2): 143-9.
55. Sneiders D, Houwen T, Pengel LH, Polak WG, Dor FJ, Hartog H. Systematic review and meta-analysis of posttransplant hepatic artery and biliary complications in patients treated with transarterial chemoembolization before liver transplantation. *Transplantation* 2018; **102**(1): 88-96.
56. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018; **67**(1): 381-400.
57. Faber W, Sharafi S, Stockmann M, et al. Long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Surgery* 2013; **153**(4): 510-7.
58. Dasari BV, Kamarajah SK, Hodson J, et al. Development and validation of a risk score to predict the overall survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *HPB* 2020; **22**(3): 383-90.
59. Ju M, Yopp AC. The utility of anatomical liver resection in hepatocellular carcinoma: associated with improved outcomes or lack of supportive evidence? *Cancers* 2019; **11**(10): 1441.

60. Moris D, Tsilimigras DI, Kostakis ID, et al. Anatomic versus non-anatomic resection for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 2018; **44**(7): 927-38.
61. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal hypertension and related complications: diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings*; 2019: Elsevier; 2019. p. 714-26.
62. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015; **62**(2): 440-51.
63. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; **134**(7): 1908-16.
64. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Annals of surgery* 2013; **257**(5): 929-37.
65. Koh YX, Tan HL, Lye WK, et al. Systematic review of the outcomes of surgical resection for intermediate and advanced Barcelona Clinic Liver Cancer stage hepatocellular carcinoma: a critical appraisal of the evidence. *World journal of hepatology* 2018; **10**(6): 433.
66. Zaydfudim VM, Vachharajani N, Klintmalm GB, et al. Liver resection and transplantation for patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. *Annals of surgery* 2016; **264**(4): 650-8.
67. Tsilimigras DI, Bagante F, Moris D, et al. Recurrence patterns and outcomes after resection of hepatocellular carcinoma within and beyond the Barcelona clinic liver cancer criteria. *Annals of surgical oncology* 2020; **27**: 2321-31.
68. Magyar CTJ, Rajendran L, Li Z, et al. Precision surgery for hepatocellular carcinoma. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2025; **10**(4): 350-68.
69. Zeindler J, Hess GF, von Heesen M, et al. Anatomic versus non-anatomic liver resection for hepatocellular carcinoma—A European multicentre cohort study in cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Cancer Medicine* 2024; **13**(5): e6981.
70. Leuchte K, Staib E, Thelen M, et al. Microwave ablation enhances tumor-specific immune response in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2021; **70**: 893-907.
71. Craig DJ, Nanavaty NS, Devanaboyina M, et al. The abscopal effect of radiation therapy. *Future Oncology* 2021; **17**(13): 1683-94.
72. Hoffmann R-T, Jakobs T, Tatsch K, Reiser M. Selektive interne Radiotherapie bei fortgeschrittenen Lebertumoren und Metastasen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2008; **133**(41): 2099-102.
73. Sangro B, Argemi J, Ronot M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2025; **82**(2): 315-74.
74. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2020; **382**(20): 1894-905.
75. Oligane HC, Xing M, Kim HS. Effect of bridging local-regional therapy on recurrence of hepatocellular carcinoma and survival after orthotopic liver transplantation. *Radiology* 2017; **282**(3): 869-79.
76. Rahbari N, Weitz J. 11 Posthepatektomie-Leberversagen. *Expertise Leber und Gallenwege* 2018: 152.
77. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of biomedical informatics* 2009; **42**(2): 377-81.
78. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of biomedical informatics* 2019; **95**: 103208.
79. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; **124**(1): 91-6.
80. Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M, Kremers W, Therneau T, Kosberg C. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2001; **33** (2): 464-70. 2001.

81. Network) OOPT. MELD serum sodium policy changes. 2015. <https://optn.transplant.hrsa.gov/news/meld-serum-sodium-policy-changes/> (accessed 14 March 2024).
82. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: the model for end-stage liver disease updated for the modern era. *Gastroenterology* 2021; **161**(6): 1887-95. e4.
83. Goudsmit BF, Putter H, Tushuizen ME, et al. Refitting the model for end-stage liver disease for the Eurotransplant region. *Hepatology* 2021; **74**(1): 351-63.
84. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *Journal of Clinical Oncology* 2015; **33**(6): 550.
85. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver International* 2017; **37**(6): 778-93.
86. Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, Pietroni M, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British journal of surgery* 1973; **60**(8): 646-9.
87. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; **1**: 1-85.
88. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Official journal of the American College of Gastroenterology* ACG 2013; **108**(8): 1314-21.
89. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; **127**(5): S5-S16.
90. Guo H, Wu T, Lu Q, et al. Surgical resection improves long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages. *Cancer management and research* 2018; **10**: 361.
91. Ueno S, Sakoda M, Kubo F, et al. Kagoshima Liver Cancer Study Group: Surgical resection versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas within the Milan criteria. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; **16**(3): 359-66.
92. Toyoda H, Lai P, O'Beirne J, et al. Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade. *British journal of cancer* 2016; **114**(7): 744-50.
93. Chong CC, Lee K-F, Chu C-M, et al. Microwave ablation provides better survival than liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with borderline liver function: application of ALBI score to patient selection. *HPB* 2018; **20**(6): 546-54.
94. Nicoll A. Surgical risk in patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2012; **27**(10): 1569-75.

7. Anhang

7.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus "HCC in Zirrhose" modifiziert ³⁷ ; UCSF-Kriterien: $\leq 6,5$ cm Max. 3 Herde $\leq 4,5$ cm und eine maximale Summe der addierten Tumordurchmesser ≤ 8 cm > 70%Therapiealgorithmus "HCC in Zirrhose" ³⁷	16
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studie	24
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven je nach Therapieform: Resektion und Thermoablation ..	31
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der Patient*innen mit ALBI-Grad 1: Resektion und Thermoablation	32
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven der Patient*innen mit ALBI-Grad 2/3: Resektion und Thermoablation	33
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven, stratifiziert nach CHILD-PUGH-Klassifikation, MELD- Score und Thrombozytenzahl	34
Abbildung 7: Dindo-Clavien-Score: 0 = keine Komplikationen, I = leichte Abweichung ohne spezifische Therapie, II = medikamentöse Therapie/Transfusion, IIIa = Intervention ohne Intubationsnarkose, IIIb = Intervention mit Intubationsnarkose, IVa = Dysfunktion eines Organs, IVb = Dysfunktion mehrerer Organe, V = Tod	37
Abbildung 8: Dauer des stationären Aufenthaltes nach Resektion bzw. Thermoablation	38
Abbildung 9: ROC-Kurve MELD-Score-Differenz > 5 Punkte und 30-Tage-Mortalität binnen 30 Tagen.....	39

7.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: BCLC-Klassifikation ⁴¹	15
Tabelle 2: PHLF (Posthepatektomie-Leberversagen) ⁷⁴	21
Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation	27
Tabelle 4: Deskriptive Statistiken	30
Tabelle 6: Medianes Überleben, stratifiziert nach Therapie und Risikoscores	36
Tabelle 7: 30-/90-Tages-Mortalität nach Intervention in Abhängigkeit vom ALBI-Grad	37
Tabelle 8: 30-Tages-Mortalität in Abhängigkeit von prä-/postoperativer MELD-Differenz	39

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Eine Vorabveröffentlichung von Ergebnissen erfolgte nicht.