

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Leberveneninfiltration bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom
– Einfluss auf das Gesamtüberleben

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Franziska Inka Meyer

aus Gütersloh

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. [REDACTED]

1. Gutachter: PD Dr. [REDACTED]

2. Gutachter: PD Dr. [REDACTED]

Tag der Promotion: 30. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des HCCs	1
1.2 Ätiologie des HCCs	2
1.2.1 Allgemeines	2
1.2.2 Virale Hepatitiden	2
1.2.3 Nutritiv-toxische Zirrhose	3
1.2.4 Andere Ursachen	4
1.3 Diagnostik	5
1.3.1 Sonographie	6
1.3.2 CT	6
1.3.3 MRT	9
1.3.4 Pathologie	11
1.3.5 Labor und Child-Pugh-Score	11
1.3.6 LI-RADS®	12
1.4 Therapie nach BCLC	15
1.5 Makrovaskuläre Infiltration	17
1.5.1 Allgemeines	17
1.5.2 Anatomie	18
1.5.3 Klassifikation nach Liver Cancer Study Group of Japan	19
1.5.4 Makrovaskuläre Infiltration in der Bildgebung	20
2 Methoden und Material	22
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	22
2.2 Befundung und Analyse der Bildgebungen	23
2.3 Weitere erhobene Parameter	23
2.4 Statistische Auswertung	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Patientenkollektiv	26
3.2 Gesamtüberleben ab Erstdiagnose HCC	29
3.3 Gesamtüberleben ab Erstdiagnose MVI	31

3.4 HVTT als unabhängiger prognostischer Faktor	33
4 Diskussion	35
4.1 HVTT-Häufigkeit	35
4.2 Mögliche Ursachen für die Dominanz der PVTT im Vergleich zur HVTT	36
4.3 Verschiedene Auswertungsweisen, Lead Time Bias	40
4.4 Prognose der (isolierten) HVTT in bestehenden Studien und daraus abgeleitete Therapieempfehlungen	41
4.5 Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zu PVTT und daraus abgeleitete Therapieempfehlungen	43
4.6 Limitationen	45
5 Zusammenfassung	46
6 Literaturverzeichnis	47
Danksagung	55
Lebenslauf	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: HCC in der arteriellen Kontrastmittelphase mit Hyperenhancement (CT-Untersuchung)	8
Abbildung 2: HCC in der venösen Kontrastmittelphase mit typischem Washout (CT-Untersuchung)	8
Abbildung 3: HCC in der arteriellen Kontrastmittelphase mit typischem Hyperenhancement (MRT-Untersuchung)	10
Abbildung 4: HCC in der venösen Kontrastmittelphase mit typischem Washout (MRT-Untersuchung)	10
Abbildung 5: LI-RADS®-Kategorien nach American College of Radiology, CT/MRT LI-RADS® (43)	13
Abbildung 6: LI-RADS®-Diagnosetabelle nach American College of Radiology, CT/MRT LI-RADS® (43)	13
Abbildung 7: Mögliche zusätzliche diagnostische Maßnahmen nach American College of Radiology, CT/MRT LI-RADS® (43)	14
Abbildung 8: Venöse Gefäße der Leber, nach Schünke, Schulte, Schumacher et al. (65)	18
Abbildung 9: Tumorthrombose der rechten Lebervene (Vv2)	20
Abbildung 10: Tumorthrombose der linken Lebervene (Vv2)	20
Abbildung 11: Leberventhrombose + Tumorthrombus in der V. cava superior (Vv3)	21
Abbildung 12: Leberventhrombose + Tumorthrombus in der V. cava superior (Vv3)	21
Abbildung 13: Drop out-Gründe, final in die Analyse eingegangene Patientenzahl	26
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für medianes Gesamtüberleben (= OS) (beginnend ab Erstdiagnose HCC), stratifiziert nach Subgruppen	30
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für medianes Gesamtüberleben (= OS) (beginnend ab dem Zeitpunkt des ersten Auftretens einer MVI), stratifiziert nach Subgruppen	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh-Score, nach Tsois et al. (40)	11
Tabelle 2: Einteilung des Ausmaßes der Pfortaderthrombose nach Liver Cancer Study Group of Japan (64)	19
Tabelle 3: Einteilung des Ausmaßes der Leberventhrombose nach Liver Cancer Study Group of Japan (64)	19
Tabelle 4: Charakteristika der Patienten bei Erstdiagnose des HCCs	28
Tabelle 5: 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose des HCCs	30
Tabelle 6: 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose einer MVI	32
Tabelle 7: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionanalyse für die verschiedenen MVI-Subtypen	33
Tabelle 8: Multivariate Cox-Regressionanalyse für die verschiedenen MVI-Subtypen, unter Berücksichtigung etablierter Risikofaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben bei HCC	34
Tabelle 9: Medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit isolierter HVTT, verglichen mit Patienten mit kombinierter HVTT + PVTT	43

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound (Sonographie mit Kontrastmittel)
CT	Computertomographie
ED	Erstdiagnose
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HVTT	Hepatic Vein Tumor Thrombosis (Leberveneninfiltration)
IL	Interleukin
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
MVI	Macrovascular Invasion (Makrovaskuläre Infiltration)
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
OS	Overall Survival (Medianes Gesamtüberleben)
PBC	Primäre biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PVTT	Portal Vein Tumor Thrombosis (Pfortaderinfiltration)
ROI	Region of Interest
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
U/L	Units (Einheiten) pro Liter

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des HCCs

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC), des häufigsten lebereigenen Tumors, nimmt kontinuierlich zu – aktuell liegt sie bei etwa 750.000/Jahr (1). Die Erkrankung stellt damit weltweit die zweithäufigste tumorassoziierte Todesursache dar (2). Die Therapiemöglichkeiten sind aufgrund der häufig erst im fortgeschrittenen Stadium festgestellten Erkrankung begrenzt.

Hierzu zählen interventionelle Maßnahmen ebenso wie eine Resektion als potentiell kurativer Behandlungsansatz – diese kommt unter anderem aufgrund der in mehr als 80% der Fälle zu Grunde liegenden Leberzirrhose und dadurch eingeschränkten Leberfunktion bei vielen Patienten zum Diagnosezeitpunkt jedoch nicht mehr in Betracht (3). Eine Lebertransplantation stellt aufgrund der geringen Anzahl der zur Verfügung stehenden Organe und der strikten Vorgaben bezüglich der Maximalgröße der Tumoren (ein Tumor bis maximal 5 cm oder drei Tumore bis maximal 3 cm, sog. „Mailand-Kriterien“) nur für wenige Patienten eine Option dar (4). Dementsprechend ist die 5-Jahres-Überlebensrate mit ca. 15% gering.

Makroskopische Gefäßinfiltrationen bei Patienten mit HCC stellen einen bedeutenden negativen prädiktiven Faktor für das Gesamtüberleben dar. Die vorhandenen Studien konzentrieren sich jedoch primär auf Tumordinfiltrationen der Pfortader (portal vein tumor thrombosis, PVTT); der Einfluss der isolierten Leberventhrombosen bzw. Leberveneninfiltrationen (hepatic vein tumor thrombosis, HVTT) wurde bislang nur selten untersucht. Die bestehenden Studien hierzu wurden zudem primär in Japan, Korea und China, also mit asiatischen Patientenkollektiven, durchgeführt (5, 6).

1.2 Ätiologie des HCCs

1.2.1 Allgemeines

In der großen Mehrheit der Fälle (bis zu 80 %) (7) entsteht das HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose, d.h. einer irreversiblen Leberzellschädigung, die letztendlich zum fibrösen Umbau der Leber führt (8). Dadurch kommt es im Verlauf zu einer Verringerung der Synthese- sowie Stoffwechsellleistung, was sich vielfältig klinisch manifestiert.

Der zirrhotische Umbau der Leber kann verschiedene Ursachen haben: Eine chronische Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion kann ebenso zu einer Leberzirrhose führen wie nutritiv-toxische Einflüsse. Hier ist primär die äthyltoxische Leberzirrhose zu nennen, die durch vermehrten Alkoholkonsum entsteht.

Auch seltenere Ursachen, wie eine Autoimmunhepatitis, die primär biliäre Cholangitis (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), sowie Stoffwechselerkrankungen, können zur Zirrhose führen.

Ebenso können hepatozelluläre Karzinome auf dem Boden einer nicht-alkoholischen fettigen Lebererkrankung (NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease) entstehen.

Insgesamt ist die Leberzirrhose daher die bedeutendste Präkanzerose. Für diese Patienten liegt das Risiko, ein HCC zu entwickeln, bei 4 % pro Jahr (9).

1.2.2 Virale Hepatitiden

Hepatitis B und Hepatitis C sind virale Entzündungen der Leber, die u. U. chronifizieren und so zu einer Leberzirrhose führen können. Dadurch erhöht sich auch das Risiko, an einem HCC zu erkranken.

Das Hepatitis B-Virus ist ein doppelsträngiges DNA-Virus, und mit ca. 350 Millionen Trägern Auslöser einer der häufigsten Viruserkrankungen weltweit (10).

Die Übertragung erfolgt häufig sexuell, aber auch parenteral oder perinatal. Neben den oft asymptomatischen, akuten Verläufen kommt es in ca. 5 % der Fälle zur Chronifizierung, in deren Folge eine Leberzirrhose entstehen kann.

Weltweit stellt das Hepatitis B-Virus mit ca. 50 % die häufigste Ursache für die Entstehung eines HCCs dar.

Von den chronisch Hepatitis B-Infizierten entwickeln jährlich ungefähr 340.000 ein HCC – meist in Ostasien oder Afrika (11). Dort spielt auch die Exposition gegenüber Aflatoxinen als Ko-Faktor eine nicht unerhebliche Rolle (12).

In Westeuropa ist das Hepatitis B-Virus für etwa 13 % der jährlichen HCC-Todesfälle verantwortlich (2).

Mehrere Metaanalysen haben gezeigt, dass das HCC insgesamt etwa 15 – 20 Mal häufiger bei Patienten mit HBV auftritt, als bei seronegativen Patienten (13).

Das Hepatitis C-Virus ist ein RNA-Virus, weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen infiziert. In 80 – 85 % der Fälle, und damit deutlich häufiger als bei anderen viralen Hepatitis-Formen, verläuft die Erkrankung chronisch (14). Die Übertragung erfolgt in der Regel parenteral.

Für etwa 25 % der HCCs weltweit ist eine Hepatitis C-Infektion (mit-)verantwortlich (14) – in Westeuropa sind es sogar knapp 50 % (2).

Nicht selten sind Patienten mit Hepatitis B und C ko-infiziert (13).

1.2.3 Nutritiv-toxische Zirrhose

In Westeuropa entstehen ca. ein Drittel aller HCC auf dem Boden einer äthyltoxischen Zirrhose (2).

Sowohl für Männer als auch für Frauen besteht ein enger Zusammenhang zwischen konsumierter Alkoholmenge und dem Risiko für die Entstehung einer Leberzirrhose (15).

Der Alkohol selbst hat jedoch auch unabhängig von der Zirrhose leberschädigende Effekte: Es entstehen Endotoxine, eine chronische Inflammation sowie Sauerstoffradikale durch oxidativen Stress (16).

Zudem werden synergistische Effekte zwischen hohem Alkoholkonsum (> 80 g Ethanol pro Tag), Diabetes mellitus und chronischer viraler Hepatitis beschrieben, die die Schwere der Zirrhose verstärken und damit das HCC-Risiko erhöhen können (17).

Diabetes mellitus und Adipositas sind zudem die Hauptauslöser der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease = NAFLD), die differentialdiagnostisch zu berücksichtigen ist.

HCC können in diesem Falle auch in einer nicht-zirrhatischen Leber, und damit einem früheren Stadium der Erkrankung, entstehen. Die Zirrhose stellt bei dieser Form der Lebererkrankung lediglich das Endstadium dar (18).

Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten, die ein HCC auf dem Boden einer NAFLD entwickeln, in den nächsten Jahren und Jahrzehnten in westlichen Kollektiven deutlich ansteigen und möglicherweise in Zukunft sogar ursächlich für die Mehrheit aller HCC-Fälle sein könnte – zum einen, weil sich die antiretrovirale Therapie der viralen Hepatitiden stark weiterentwickelt hat, und zum anderen, weil die Inzidenz von Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämien etc. in der westlichen Welt weiter steigt (11, 18, 19).

Die Unterscheidung zwischen äthyltoxischer und nicht-alkoholischer Zirrhose ist oft erschwert durch die falsche Angabe von Trinkmengen und die fehlende bzw. ungenaue Abgrenzbarkeit beider Entitäten in der Sonografie und der Leberbiopsie. Unter einer Grenze von 20 g Ethanol pro Tag bei Frauen und 30 g pro Tag bei Männern wird eine vorliegende Lebererkrankung als nicht-alkoholisch gewertet (20, 21).

1.2.4 Andere Ursachen

Weitere, seltenere Ursachen einer Leberzirrhose und somit begünstigend für die Entstehung eines HCCs sind u.a. die Hämochromatose, M. Wilson, die primäre biliäre Cholangitis (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), sowie Autoimmunhepatitiden.

Bei der Hämochromatose handelt es sich um eine meist angeborene Erkrankung des Eisenstoffwechsels, die zu einer vermehrten Eisenresorption führt. Auch sekundär erworbene Formen, z. B. durch eine transfusionsbedingte Eisenüberladung, sind möglich. Durch die vermehrte Aufnahme kommt es zu Eisenablagerungen u.a. im Leberparenchym, das auf diese Weise geschädigt und letztlich zirrhatisch wird. Dadurch wird die HCC-Entstehung begünstigt (22, 23).

Ein sehr ähnlicher Mechanismus liegt auch der Zirrhoseentstehung durch M. Wilson, einer seltenen hereditären Kupferstoffwechselerkrankung, zugrunde (24).

PSC und PBC sind Autoimmunerkrankungen, die beide über verschiedene Mechanismen zu einer Cholestase führen, und bei denen es so im Verlauf zu einer

Leberzirrhose kommen kann. In einem chinesischen Kollektiv mit 1865 PBC-Patienten wird die HCC-Prävalenz mit 3,75 % angegeben (25).

HCC können in seltenen Ausnahmefällen auch auf dem Boden einer Autoimmunhepatitis mit dadurch bedingter Leberzirrhose entstehen – jedoch deutlich seltener als aufgrund einer Virushepatitis. Von Park et al. wird eine Inzidenz von 0,1 % angenommen (26). Teufel et al. haben weitere Untersuchungen zu dem Thema an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt: Dort entwickelten in einem Kollektiv von 278 Patienten 89 von ihnen eine Leberzirrhose. Während des Beobachtungszeitraumes entstand bei keinem der Patienten ein HCC – lediglich drei ursprünglich nicht im Kollektiv enthaltene Patienten stellten sich im Verlauf von extern mit einem HCC, mutmaßlich auf dem Boden einer AIH, in der Universitätsmedizin Mainz vor (27). Insgesamt stellt diese Genese des HCCs also eine Ausnahme dar.

Ist der Auslöser der Leberzirrhose nicht festzustellen, spricht man von einer kryptogenen Genese. Selbst nach histologischer Untersuchung des Explantats bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten, lässt sich dieser häufig nicht sicher ermitteln (28).

1.3 Diagnostik

Zur Diagnosestellung werden bildgebende Verfahren, histologische Untersuchungen sowie Laborparameter herangezogen.

In eindeutigen Fällen kann eine Bildgebung zur definitiven Diagnosesicherung ausreichen – damit ist das HCC der einzige Tumor, den man sicher non-invasiv diagnostizieren kann und darf. Zum Teil ist allerdings auch die Kombination verschiedener diagnostischer Verfahren notwendig.

Patienten mit bekannter Leberzirrhose sollen laut Empfehlung der European Association for the Study of the Liver (EASL) regelmäßig einer Sonografie des Abdomens unterzogen werden. Ein Intervall von sechs Monaten hat sich dabei als sinnvoll herausgestellt (2).

Wird eine verdächtige Läsion erkannt, wird zur weiteren Diagnostik eine Untersuchung mit Kontrastmittel durchgeführt, in erster Linie CT oder MRT.

Zur definitiven Diagnosesicherung allein durch die Bildgebung müssen sowohl in der CT als auch in der MRT verschiedene Hauptkriterien erfüllt werden – hierzu gehört die

arterielle Hypervaskularisation des Tumors sowie das schnelle Auswaschen des Kontrastmittels in der venösen Phase, das sog. „Washout“ (Genauerer s. Kapitel 1.3.2 ff.).

Bei Patienten ohne Leberzirrhose und Verdacht auf ein HCC ist eine alleinige Bildgebung zur endgültigen Diagnosestellung nicht ausreichend; hier muss obligat eine Biopsie erfolgen (2).

Für Herde mit einem Durchmesser < 1 cm besteht darüber hinaus eine deutlich geringere Sensitivität und Spezifität (29). Aus diesem Grund reicht bei Tumoren geringer Größe die Bildgebung nicht allein zur Diagnosesicherung aus.

Wichtige Differentialdiagnosen in der zirrhotischen Leber sind Regeneratknoten und dysplastische Knoten. Diese sind bildmorphologisch nicht immer sicher von malignen Raumforderungen zu unterscheiden, was häufig das diagnostische Hauptproblem darstellt. Zudem kommt, je nach Lokalisation, auch ein cholangiozelluläres Karzinom (CCC) in Betracht.

1.3.1 Sonographie

Die Sonographie bietet den Vorteil, günstig und schnell verfügbar zu sein. Sie wird primär zur Kontrolle und Früherkennung bei Risikopatienten genutzt und kann sowohl nativ als auch mit einem speziellen Kontrastmittel (contrast enhanced ultrasound = CEUS) erfolgen.

CEUS ist jedoch nicht gleichermaßen zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei HCC empfohlen wie KM-CT und KM-MRT. Zum einen besitzt es eine geringere Sensitivität und Spezifität (30-32), und zum anderen verteilt sich das dort verwendete Kontrastmittel – anders als die Kontrastmittel in der CT und MRT – so in der Leber, dass sich auch andere Tumorentitäten, z. B. das CCC, ähnlich darstellen können (2).

1.3.2 CT

Die Computertomographie (CT) ist ein schnell verfügbares, standardisiert durchgeführtes Schnittbildgebungsverfahren. Zur differenzierten Darstellung eines HCCs ist die Verwendung jodhaltigen Kontrastmittels obligat (33, 34).

Die Untersuchung besteht aus einer nativen, einer arteriellen, einer portalvenösen und zudem noch einer spätvenösen Phase. Häufig, jedoch nicht immer (35), lässt sich ein für das HCC typisches Kontrastmittelverhalten beobachten: Dabei stellt sich das HCC

kurz nach Applikation des jodhaltigen Kontrastmittels, in der arteriellen Phase, zunächst stark hyperintens dar (arterielles Hyperenhancement), in der folgenden portalvenösen Phase wird es dann zunehmend hypointens zum umgebenden Lebergewebe im Sinne einer Kontrastumkehr – es kommt also zu einem Auswaschen, dem sogenannten Washout, des Kontrastmittels.

Nativ stellt sich das HCC in der Regel hypo- oder isodens zum Leberparenchym dar. Neben dem Hauptcharakteristikum Washout können sich noch weitere HCC-typische Veränderungen in der Bildgebung zeigen: Tumoren können eine Kapsel und intratumorale, fibröse Septen besitzen. Bei fortgeschrittenen Tumoren kann es außerdem durch einen KM-Abstrom in die Lebersinusoide zum sogenannten Corona-Enhancement kommen, das leicht zeitversetzt zum regulären Washout auftritt. Bei größeren HCC kann außerdem eine mosaikartige Binnenstruktur bestehen (33).



Abbildung 1: HCC in der arteriellen Kontrastmittelfase mit Hyperenhancement (CT-Untersuchung)



Abbildung 2: HCC in der venösen Kontrastmittelfase mit typischem Washout (CT-Untersuchung)

1.3.3 MRT

Der Magnetresonanztomographie (MRT) kommt, ebenso wie der CT, eine elementare Rolle bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle des HCC und seiner intra- und extrahepatischen Manifestationen zu.

Vorteile sind die gute Beurteilbarkeit der Vaskularisierung und des Leberparenchyms, sodass mögliche Rückschlüsse auf die Integrität der Leberfunktion und die biliäre Exkretion geschlossen werden können (33). Gegen eine HCC-Diagnostik mittels MRT sprechen z. B. ein schlechter Allgemeinzustand (Patient kann nicht lange genug ruhig liegen oder nicht adäquat Atemkommandos befolgen) oder große Mengen Aszites (Artefaktentstehung).

Nativ stellt sich ein HCC typischerweise hyperintens in der T2-Wichtung (T2w), und hypointens in der T1-Wichtung (T1w) dar. Durch Einblutungen in den Tumor oder vermehrte Protein- oder Fettablagerungen kann es in dieser Sequenz jedoch auch zu einer höheren Intensität kommen.

Wie bei der CT auch, ist bei der MRT die Anwendung von Kontrastmittel notwendig, um das Verhalten des HCCs zu beurteilen. Dazu werden vier dynamische, T1w, fettgesättigte Datensätze akquiriert: die arterielle, die venöse, die Äquilibrium- sowie die späte (*delayed*) Phase, jeweils 20, 45, 90 und 150-180 Sekunden nach Applikation des Kontrastmittels (36).

Es stehen zwei verschiedene Typen von Kontrastmittel zur Verfügung: die Gadolinium-haltigen, die sich extrazellulär, also außerhalb der Hepatozyten, anlagern, sowie leberspezifische Kontrastmittel, die aktiv in intakte Hepatozyten transportiert werden. Daher stellt sich der Tumor je nach verwendetem Kontrastmittel unterschiedlich dar: Mit Gadolinium-haltigem KM entsteht, in der Technik wie oben beschrieben, typischerweise ein Washout, analog zum Verhalten in der KM-CT. Hepatozyten-spezifisches KM wird jedoch nur in intakte Leberzellen transportiert, sodass Karzinomzellen und nekrotische Areale sich verglichen mit dem restlichen Parenchym entsprechend hypointens darstellen (33).

Im Vergleich zur CT zeigt dieses Verfahren, wenn Hepatozyten-spezifisches KM verwendet wird, bei gleicher Spezifität eine signifikant höhere Sensitivität bei der Erkennung kleiner Läsionen (37-39).

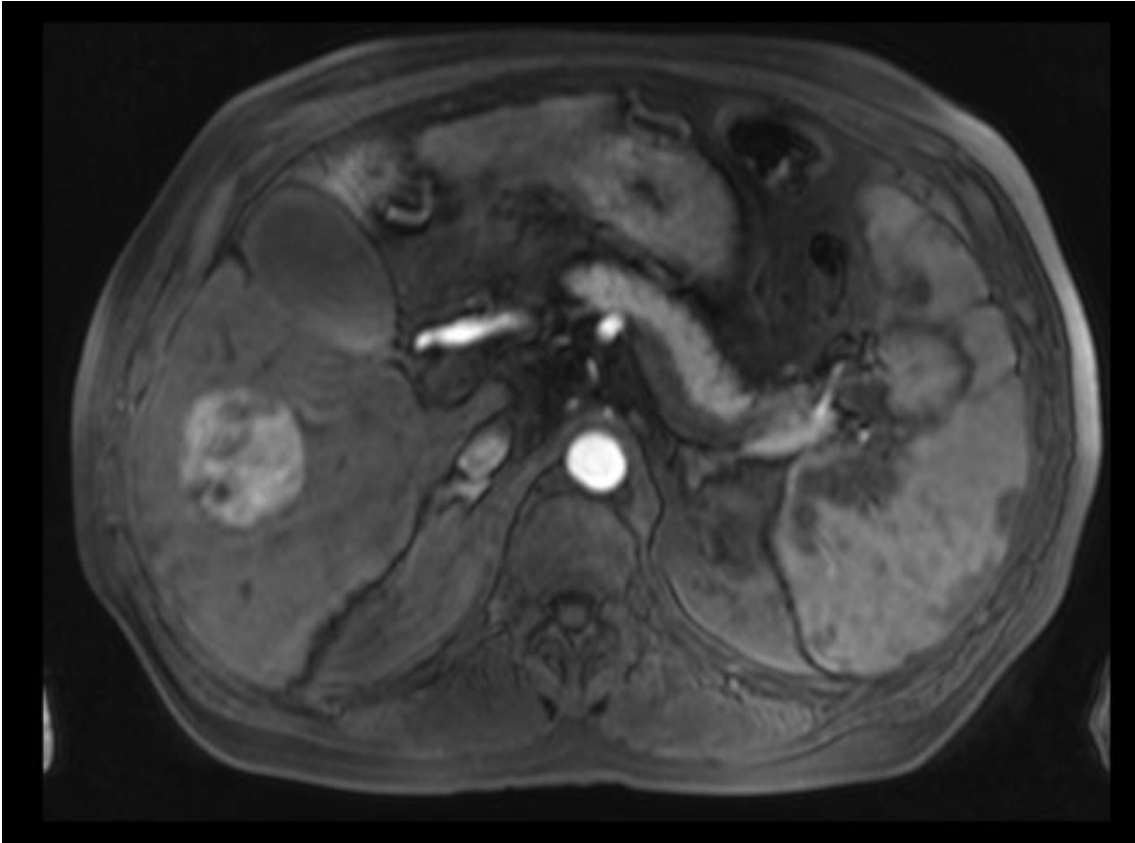


Abbildung 3: HCC in der arteriellen Kontrastmittelfase mit typischem Hyperenhancement (MRT-Untersuchung)

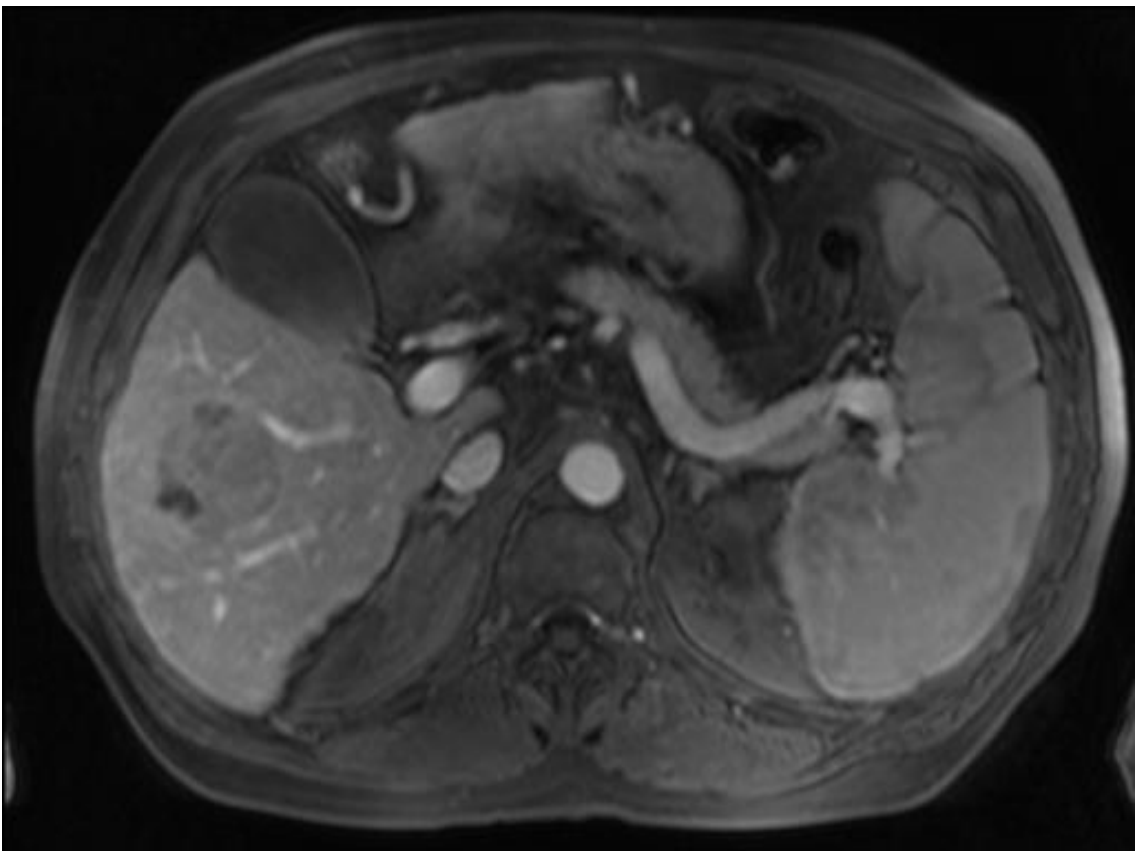


Abbildung 4: HCC in der venösen Kontrastmittelfase mit typischem Washout (MRT-Untersuchung)

1.3.4 Pathologie

Ist ein malignitätsverdächtiger Herd in der Bildgebung kleiner als 1 cm, ist die Diagnose HCC nicht allein durch die Bildgebung zu stellen. Es wird dann in jedem Fall eine histologische Untersuchung benötigt (2). Darüber hinaus wird in unklaren Fällen auch bei größeren, malignitätssuspekten Herden eine Biopsie durchgeführt. Zur Entscheidungsfindung wird beispielsweise die LI-RADS®-Klassifikation herangezogen (40).

1.3.5 Labor und Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score wurde 1964 von Child und Turcotte entwickelt und 1972 von Pugh überarbeitet, um die Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose abschätzen zu können (41).

Er beinhaltet verschiedene Parameter, die für die Synthese- und Entgiftungsfunktion der Leber stehen: Bilirubin, Albumin, INR, Aszites sowie das Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie.

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin	< 2,0 mg/dL	2,0 – 3,0 mg/dL	> 3,0 mg/dL
Albumin	> 3,5 mg/dL	3,5 – 2,8 mg/dL	< 2,8 mg/dL
INR	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2
Aszites	keiner bis gering	moderat	deutlich
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I – II	Grad III – IV

Table 1: Child-Pugh-Score, nach Tsoris et al. (40)

Von einem Child-Pugh-Stadium A und damit einer leichten Zirrhose spricht man bei einem Wert von 5 bis 6 Punkten, Stadium B und damit eine mittelgradige Zirrhose liegt vor bei einem Wert von 7 bis 9 Punkten; von einer schweren Zirrhose im Stadium C spricht man bei einem Wert von 10 bis 15 Punkten.

Die Überlebensraten der Patienten in den verschiedenen Gruppen unterscheiden sich erwartungsgemäß stark: In einem taiwanesischen Kollektiv mit 2654 HCC-Erkrankten

ergab sich für Child-A-Patienten ein medianes 3-Jahres-Überleben von 70%, für die Gruppe der Child-C-Patienten lediglich eines von 17 % (42).

Ein weiterer Laborparameter, der bei Diagnostik und Verlaufskontrolle des HCCs eine entscheidende Rolle spielt, ist das Alphafetoprotein (AFP). Es dient als Tumormarker, der bei Patienten mit HCC, allerdings auch bei Patienten mit Keimzelltumoren erhöht sein kann. Er ist somit als Screening-Instrument oder alleiniges Diagnosekriterium nicht geeignet, jedoch in Zusammenschau mit Klinik und Bildgebung des Patienten/der Patientin häufig wegweisend und hat insbesondere zum Therapiemonitoring einen hohen klinischen Stellenwert.

1.3.6 LI-RADS®

Um die Dignität einer Leber Raumforderung anhand der CT- oder MRT-Bildgebung bewerten zu können, wird oft die LI-RADS®-Klassifikation angewandt, die von der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) und dem United Network for Organ Sharing and Organ Procurement and Transplantation Network (UNOS-OPTN) entwickelt wurde, und vom American College of Radiology ständig aktualisiert wird (40, 43).

Anhand von „major imaging features“, also bildmorphologischen Hauptdiagnosekriterien, können intrahepatische Raumforderungen in die Gruppen LR-NC (Bildgebung nicht ausreichend für eine Klassifizierung) über LR-1 (sicher benigne) bis LR-5 (sicher HCC) und LR-TVI („Tumor in Vein“, Invasion eines venösen Gefäßes) eingeteilt werden. LR-M beschreibt hoch malignitätsverdächtige, aber nicht HCC-spezifische Läsionen.

Zu diesen Hauptdiagnosekriterien gehören: arterielles Hyperenhancement, venöses Washout, KM-Enhancement der Kapsel des Tumors, Größe sowie Größenzunahme (bei vorliegenden Voruntersuchungen).



CT/MRT LI-RADS® v2018

Unbehandelte Observation ohne histologischen Nachweis bei [Patienten mit hohem HCC-Risiko](#)

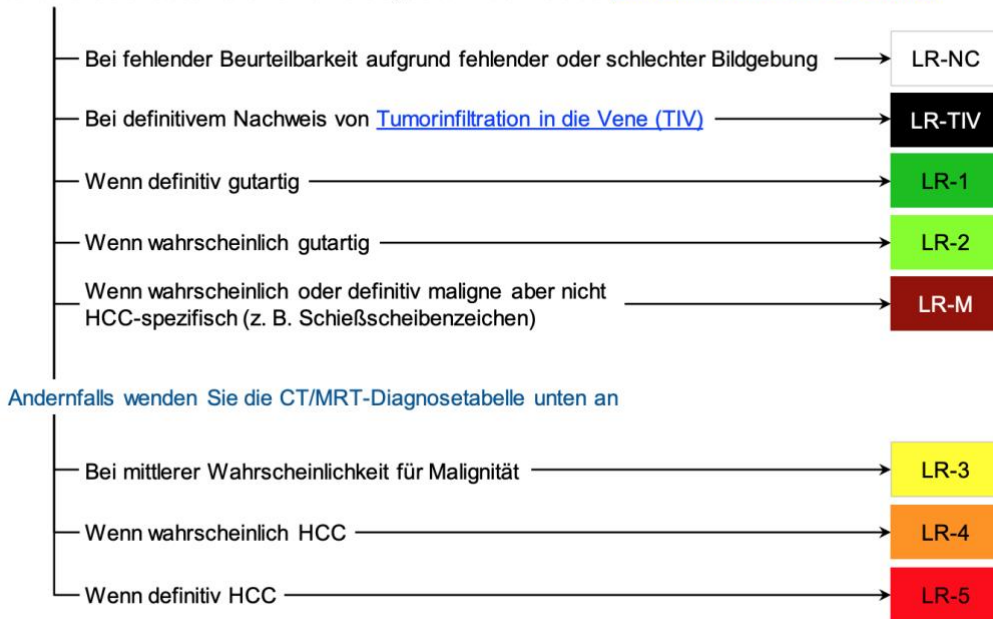


Abbildung 5: LI-RADS®-Kategorien nach American College of Radiology, CT/MRT LI-RADS® (43)

CT/MRT Diagnosetabelle

Hyperenhancement in der arterielle Phase (APHE)		Kein APHE		APHE (kein Rim-Zeichen)		
Größe der Observation (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Beachte Hauptmerkmale: • Anreichernde "Kapsel" • "Washout" (nicht peripher) • Schwellenwachstum	Keines	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Eines	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ zwei	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Observationen in dieser Kategorie werden nach zusätzlichem Hauptmerkmal kategorisiert:

- LR-4 - bei anreichernder Kapsel
- LR-5 – bei nicht-peripherem Washout oder Schwellenwachstum

Abbildung 6: LI-RADS®-Diagnosetabelle nach American College of Radiology, CT/MRT LI-RADS® (43)

Falls anhand dieser Kriterien keine eindeutige Zuordnung möglich ist, können optional Zusatzkategorien herangezogen werden. Für Malignität sprechen u. a. die Sichtbarkeit im Ultraschall ohne Kontrastmittel (malignom-, aber nicht explizit HCC-typisch), eine Kapsel ohne KM-Aufnahme oder eine mosaikartige Binnenstruktur der suspekten Raumforderung (HCC-typisch). Für Benignität sprechen u. a. Größenstabilität > 2 Jahre oder Größenregredienz.

Diese Zusatzkategorien erlauben es, die suspekthe Raumforderung eine Kategorie herauf- oder herabzustufen, bis einschließlich LR-4. Ein Hochstufen einer LR-4-Raumforderung auf LR-5 ist allerdings nicht möglich, da eine sichere LR-5-Einordnung nur anhand der Hauptkriterien zulässig ist. In solchen Fällen erfolgt in der Regel eine bioptische Sicherung.

CT/MRI LI-RADS®-basiertes Management: Empfohlene Optionen zur Bildgebung & Zeitpunkte

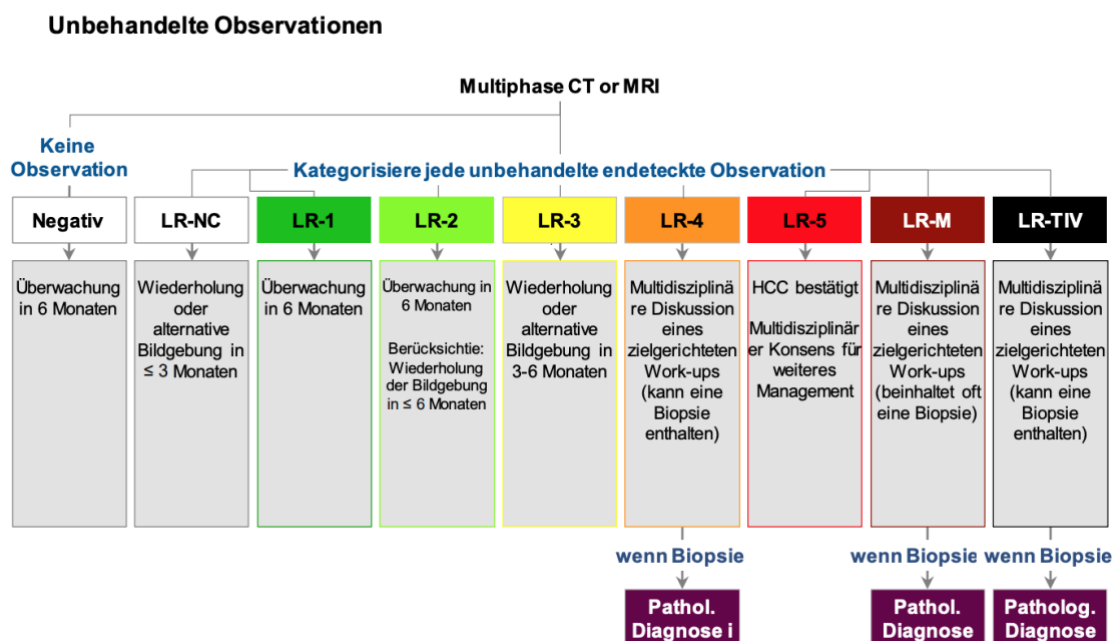


Abbildung 7: Mögliche zusätzliche diagnostische Maßnahmen nach American College of Radiology, CT/MRT LI-RADS® (43)

1.4 Therapie nach BCLC

Das Barcelona Clinic Liver Cancer Klassifikationssystem wurde erstmals 1999 von Llovet et al. vorgestellt und kombiniert Tumorstadium, Child-Pugh-Stadium und das Vorliegen einer makrovaskulären Invasion (MVI), um eine Entscheidung hinsichtlich der für das jeweilige Stadium am besten geeigneten Therapieform zu treffen (44). Es werden fünf BCLC-Stadien unterschieden: 0 (very early stage = sehr frühes Stadium), A (early stage = frühes Stadium), B (intermediate stage = intermediäres Stadium), C (advanced stage = fortgeschrittenes Stadium) sowie D (end stage = Endstadium).

Patienten in **Stadium 0** weisen einen singulären HCC-Herd < 2 cm auf, haben keine oder eine kompensierte Leberzirrhose, keine portale Hypertension und normwertiges Bilirubin (entsprechend Child-Pugh-Stadium A). Die Therapie der Wahl ist eine kurative Resektion des Herdes (45).

Patienten in **Stadium A** weisen bis zu drei HCC-Herde < 3 cm auf. Liegen keine weiteren Komorbiditäten vor, kann gemäß der Mailand-Kriterien eine Lebertransplantation erwogen werden (46). Darüber hinaus kommen ablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Mikrowellenablation (MWA) infrage (2, 47).

Patienten in **Stadium B** weisen einen größeren, singulären HCC-Herd oder mehrere HCC-Herde auf, jedoch keine Gefäßinfiltration (MVI) oder Fernmetastasierung. Ab diesem Stadium werden Patienten in der Regel palliativ behandelt. Hier ist als primäre Therapieoption die transarterielle Chemoembolisation (TACE) des/der Herde zu nennen, entweder konventionell mit Lipiodol (cTACE), oder mit drug eluting beads, d. h. mit Chemotherapeutika-beladenen Trägermedien (DEB-TACE) (48).

Eine TACE stellt jedoch auch für Patienten außerhalb dieser Gruppe eine mögliche Therapieoption dar, z. B., wenn diese nicht geeignet für andere Therapieformen sind (48, 49).

Patienten in **Stadium C** werden als fortgeschritten eingestuft, da sie zusätzlich zu den zuvor genannten Kriterien symptomatisch sind (z. B. in Form von Aszites oder einer Hyperbilirubinämie), Fernmetastasen oder eine Gefäßinfiltration aufweisen (45). Hier kommt therapeutisch bei ausreichender Leberfunktion in erster Linie eine Systemtherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib, also einem Tyrosinkinase-Inhibitor (50),

infrage. Inzwischen bestehen auch immuntherapeutische Optionen mit Nivolumab oder Pembrolizumab. Beide Phase 3-Studien waren hier jedoch negativ. Auf dem ESMO Asia wurden allerdings positive Daten zu der Kombination Atezolizumab/Bevacizumab vorgestellt; das Überleben war hier signifikant besser im Vergleich zu Sorafenib (51-53). Eine deutsche Studie zeigte, dass in einem ausgewählten Kollektiv bei gering ausgedehntem extrahepatischem Befall eine TACE der Systemtherapie nicht unterlegen ist und somit ebenfalls in einem individuellen Ansatz erwogen werden kann (s. auch oben; (49)).

Patienten in **Stadium D** befinden sich im Endstadium der Tumorerkrankung, in Child-Pugh-Stadium C, meist mit ausgedehnter extrahepatischer Manifestation und Gefäßinfiltration, und haben eine durchschnittliche Lebenserwartung von nur wenigen Wochen. Sie werden in der Regel mit Best Supportive Care, also bestmöglicher symptomatischer Behandlung u. a. von Schmerzen und Symptomen im Rahmen der Leberzirrhose (Blutungsneigung, Aszites, hepatische Enzephalopathie etc.) behandelt. Bei Patienten mit Pfortaderthrombose bis einschließlich Typ III (zur Einteilung der PVTT-Typen s. Kapitel 1.5.3) scheint jedoch laut einer retrospektiven, chinesischen Studie die TACE eine gleichwertige Alternative darzustellen (54). Diese Daten sind allerdings nicht ohne Weiteres auf das hier untersuchte kaukasische Patientenkollektiv übertragbar.

Die AWMF-Leitlinie zur Therapie des HCCs stammt aus dem Jahr 2013 und hat im April 2018 ihre Gültigkeit verloren. Sie wird aktuell überarbeitet (55). Die bereits mehrfach zitierte EASL-Guideline ist die momentan beste und umfassendste Leitlinie (2).

1.5 Makrovaskuläre Infiltration

1.5.1 Allgemeines

Hepatozelluläre Karzinome besitzen eine starke Neigung zur Gefäßinfiltration – in der Literatur ist die Häufigkeit basierend auf Autopsie-Studien mit 70% (56), und basierend auf intraoperativen Befunden mit 20% angegeben (6).

Die häufigste Form der makrovaskulären Infiltration ist die Pfortaderinvasion, bzw. tumoröse Pfortaderthrombose (portal vein tumor thrombosis, PVTT), die sich in zahlreichen Studien und Metaanalysen als starker negativer prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben erwiesen hat (57-59).

Eine Infiltration der Lebervenen, bzw. tumoröse Leberventhrombose (hepatic vein tumor thrombosis, HVTT), scheint hingegen deutlich seltener aufzutreten. Ihre klinische Signifikanz ist bislang nicht ausreichend und sicher geklärt.

Die vorliegenden Daten zum Outcome von Patienten mit HVTT sind spärlich, und basieren fast ausschließlich auf Studien mit asiatischen Patientenkohorten. Meist konzentrieren sie sich auf eine bestimmte Therapieform, wie TACE (60), Ablation (61) oder chirurgische Resektion (62).

Bisher scheint es noch keine Studie zu geben, die sich speziell mit HVTT bei Patienten aus einem westlichen Kollektiv beschäftigt. Hier genutzte Guidelines, wie beispielsweise die der European Association for the Study of the Liver (EASL) (2) und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (63), gehen nicht näher auf HVTT ein. Genauso wenig wird HVTT explizit in der aktuellen Version des Barcelona Clinic Liver Cancer Staging-Systems (BCLC) erwähnt (45, 64).

Somit gibt es momentan keine klar formulierten Verfahrensweisen, um diese Patienten angemessen zu klassifizieren und zu therapieren.

Aus diesem Grund ist das Ziel unserer Untersuchungen gewesen, die Prävalenz der HVTT sowie ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben in einem großen, westlichen Patientenkollektiv zu untersuchen.

Dies ist durch die Zusammenarbeit der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz mit der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz geschehen.

1.5.2 Anatomie

Um sich die räumliche Verteilung makrovaskulärer Infiltrationen besser vergegenwärtigen zu können, hilft ein Blick auf die Anatomie der die Leber versorgenden Gefäße.

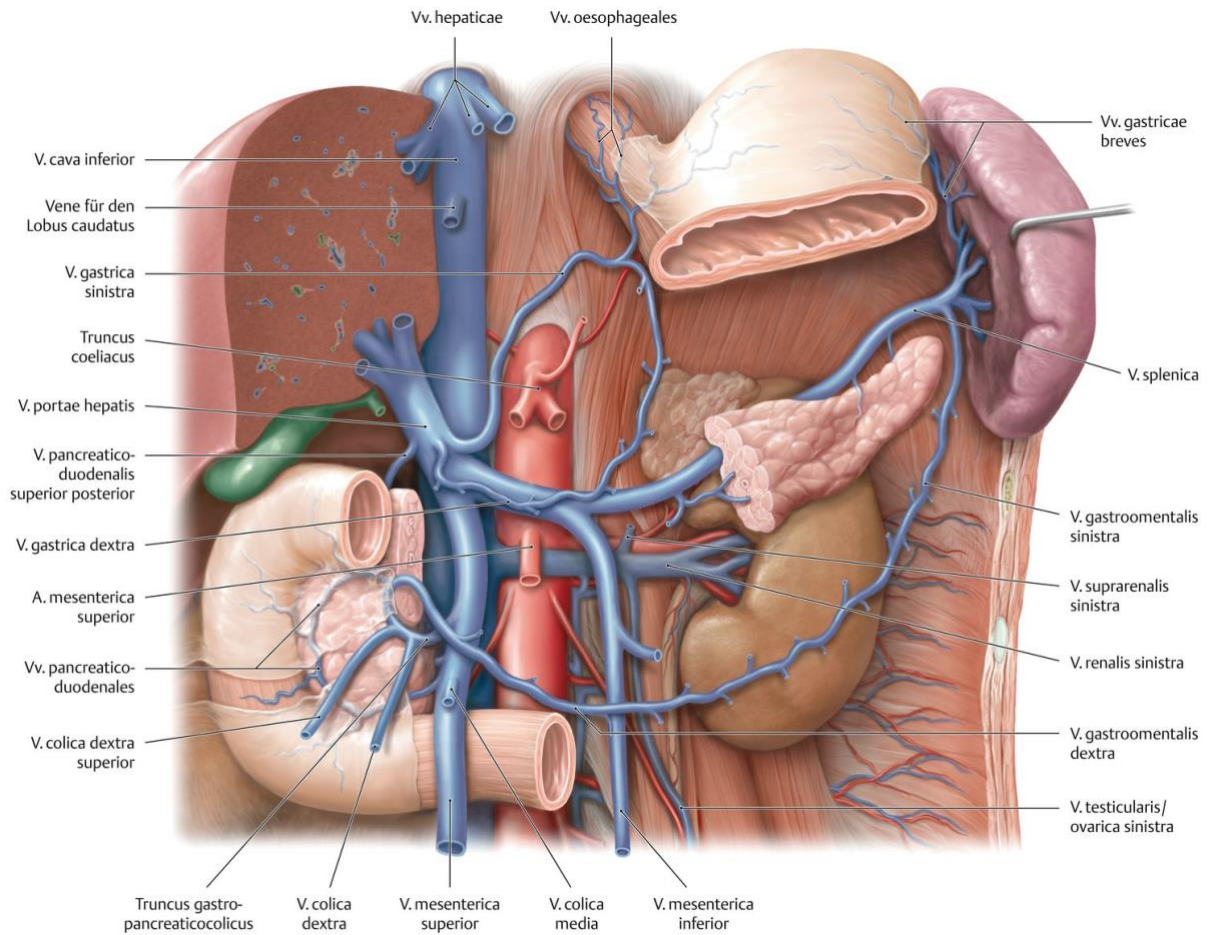


Abbildung 8: Venöse Gefäße der Leber, nach Schünke, Schulte, Schumacher et al. (65)

1.5.3 Klassifikation nach Liver Cancer Study Group of Japan

Die Liver Cancer Study Group of Japan etablierte 1989 zahlreiche Klassifikationsmöglichkeiten, diverse Aspekte des HCCs betreffend. Viele von ihnen finden heute in dieser oder in abgewandelter Form noch Anwendung.

Unter anderem existiert dort auch eine Einteilung der makrovaskulären Invasionen bei HCC, nochmals unterteilt in die Invasion der Pfortader und ihrer Äste und die der Lebervenen (66).

	Ausmaß
Vp0	Kein Tumorthrombus in der Pfortader
Vp1	Segmentale PVTT
Vp2	Tumorthrombus im rechts anterioren oder posterioren Pfortaderast
Vp3	Tumorthrombus im rechten oder linken Pfortaderast
Vp4	Tumorthrombus im Pfortaderhauptstamm und/oder im kontralateralen Ast nach primär betroffenem, anderem Leberlappen

Tabelle 2: Einteilung des Ausmaßes der Pfortaderthrombose nach Liver Cancer Study Group of Japan (64)

	Ausmaß
Vv0	Kein Tumorthrombus in den Lebervenen
Vv1	Tumorthrombus in einem Lebervenen-Seitenast
Vv2	Tumorthrombus in der rechten, mittleren oder linken Lebervene, im posterior-inferioren Lebervenenast oder in kurzen Lebervenenästen
Vv3	Tumorthrombus in der V. cava inferior

Tabelle 3: Einteilung des Ausmaßes der Leberventhrombose nach Liver Cancer Study Group of Japan (64)

1.5.4 Makrovaskuläre Infiltration in der Bildgebung

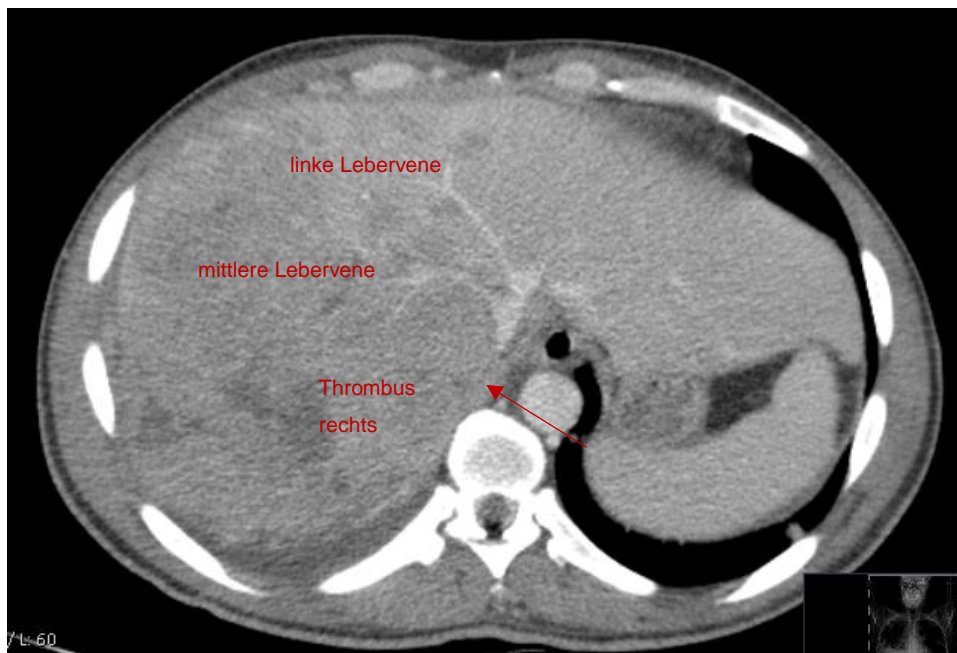


Abbildung 9: Tumorthrombose der rechten Lebervene (Vv2)

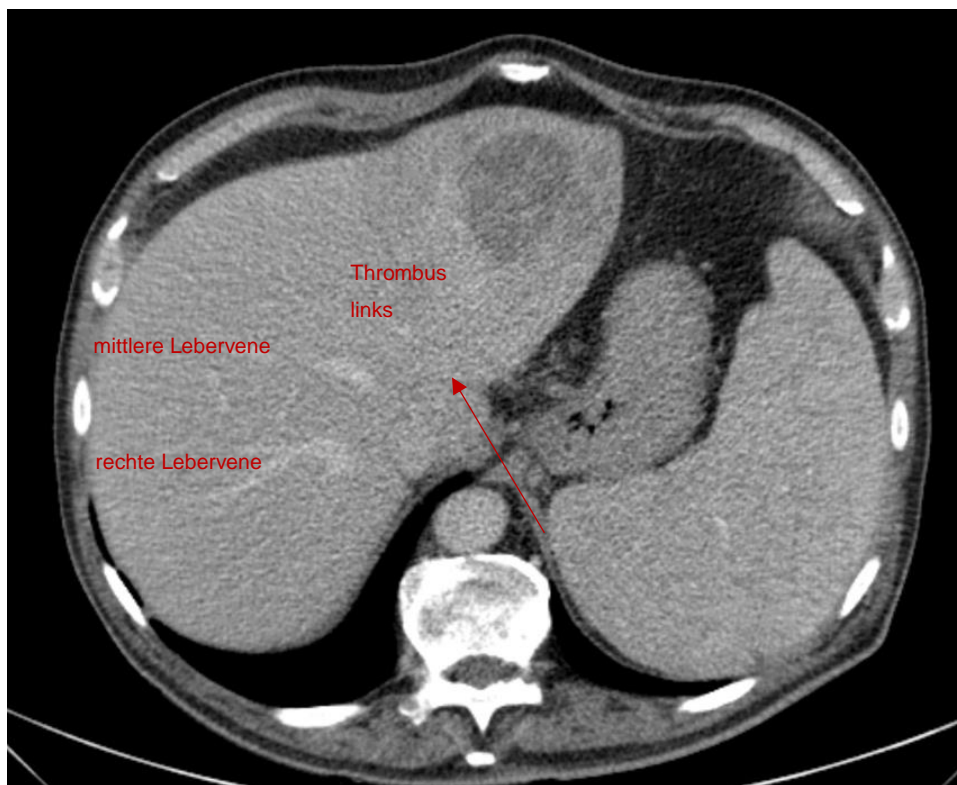


Abbildung 10: Tumorthrombose der linken Lebervene (Vv2)

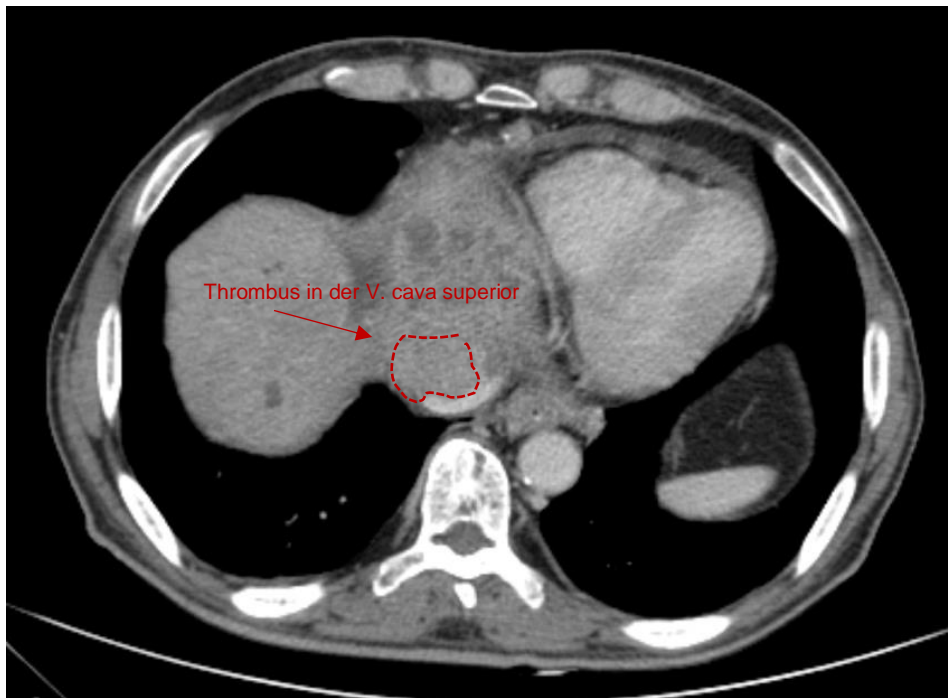


Abbildung 11: Lebervenenenthrombose + Tumorthrombus in der V. cava superior (Vv3)



Tumorthrombus in der V. cava

Abbildung 12: Lebervenenenthrombose + Tumorthrombus in der V. cava superior (Vv3)

2 Methoden und Material

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Vor Beginn wurde ein positives Votum bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz eingeholt. Eine explizite Einverständniserklärung der Patienten war aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht notwendig. Patientendaten und klinische Informationen wurden vor Beginn der Datenanalyse anonymisiert.

Weiterführende Daten, wie beispielsweise Sterbedaten, wurden aus einer seit 1998 bestehenden klinischen Datenbank extrahiert, die an der Universitätsmedizin Mainz in der Clinical Registry Unit geführt wird (67). Dort werden prospektiv alle in dieser Einrichtung behandelten HCC-Patienten eingetragen.

Die Diagnose des hepatozellulären Karzinoms wurde entweder histologisch oder bildgebend, gemäß den Vorgaben der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), gesichert (2, 68).

In die Studie wurden Patienten mit der Erstdiagnose eines HCCs im Zeitraum vom 1.1.2005 bis 31.12.2016 eingeschlossen. Patienten mit weiter zurückliegender Erstdiagnose wurden aufgrund der häufig unvollständigen Daten nicht berücksichtigt. Insgesamt konnten 1310 Patienten der statistischen Auswertung zugeführt werden. Diese wurden hinsichtlich einer vorliegenden makrovaskulären Invasion (MVI) in folgende Gruppen eingeteilt: keine Gefäßinvasion, isolierte HVTT, isolierte PVTT oder Kombination aus HVTT und PVTT.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns sind Effekte vergleichbar mit denen eines Lead Time Bias entstanden (s. Kapitel 4.3).

2.2 Befundung und Analyse der Bildgebungen

Zur Diagnosestellung einer möglichen makrovaskulären Invasion wurden alle aus dem Beobachtungszeitraum vorliegenden CT- und MRT-Bildgebungen mit Kontrastmittel von zwei Oberärzten für Radiologie mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der HCC-Diagnostik re-evaluiert.

Die Unterscheidung zwischen blandem Thrombus und Tumorthrombus wurde gemäß gängigen Kriterien für CT- und MRT-Befundung getroffen (69, 70).

Dabei wurden das erstmalige Auftreten der Gefäßinfiltration sowie das Ausmaß basierend auf der Klassifikation der Liver Cancer Study Group of Japan, wie in der Einleitung (s. Kapitel 1.5.3) beschrieben, bestimmt (PVTT: Vp0 – Vp4, HVTT: Vv0 – Vv3) (6, 66, 71).

2.3 Weitere erhobene Parameter

Neben dem Vorliegen einer makrovaskulären Invasion wurden weitere Parameter von einem Assistenzarzt der Radiologie mit mehreren Jahren Berufserfahrung erhoben. Zunächst wurde unterschieden zwischen solidem und diffusem Wachstum des HCCs. Die Größe (Durchmesser an der breitesten Stelle) und Anzahl der soliden HCC-Herde wurden, ebenso wie die Lokalisation (Lebersegmente I – VIII), erfasst. Bei Erstdiagnose des HCCs wurde eine Maximalanzahl von zehn Tumorherden ausgemessen, darüber hinaus wurde die Anzahl der Herde mit „> 10“ angegeben. Im Verlauf wurden, gemäß mRECIST, die zwei größten Herde in Abständen von mindestens sechs Wochen erneut gemessen (72).

Die diffusen HCC-Herde bzw. -Befälle wurden unter Angabe der betroffenen Lebersegmente lediglich als „diffus“ dokumentiert, eine exakte Messung war in diesen Fällen nicht möglich. Hierfür ist bisher kein international anerkanntes, einheitliches Vorgehen bekannt (73).

Für beide Gruppen wurde zudem Folgendes erfasst: die Lage bezogen auf Kontakt zu Gefäßen (zentral = Gefäßkontakt, peripher = kein Gefäßkontakt), die Art der hauptsächlich vorherrschenden Vaskularisierung (hypovaskularisiert, hypervaskularisiert, gemischt vaskularisiert), das Vorliegen von Fernmetastasen, die Ausprägung von eventuell vorhandenem Aszites (gemäß Child-Pugh-Score (41)), sowie der Splenic Index (74-76).

2.4 Statistische Auswertung

Die Aufbereitung und Analyse der Daten erfolgte mit dem statistischen Programm „R 3.5.3“ (A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, <https://www.R-project.org>; accessed 2019).

Für die primäre Datenerfassung sowie einen Teil der Auswertungen wurde zudem Microsoft Excel (Excel 2016, Version 16.33, Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim) verwendet.

Zur Literaturrecherche wurde Endnote (Endnote X8, Version X8.2, Clarivate Analytics, Boston) herangezogen.

Die Bildgebungen wurden mit dem PACS-System Sectra (Sectra Medical Systems, Köln) begutachtet und vermessen.

Zum Teil war eine Gefäßinvasion bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCCs vorhanden. Aufgrund der Tatsache, dass im Beobachtungszeitraum jedoch bei vielen Patienten auch erst im Verlauf HVTT und/oder PVTT auftraten, wurde zudem eine zweite Analyse durchgeführt, die das mediane Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Gefäßinvasion (MVI) untersucht.

Patienten *lost to follow up* wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes bzw. der letzten Bildgebung zensiert.

Chi-Quadrat-Tests – zur Prüfung der Verteilung, Unabhängigkeit und Homogenität der beiden Gruppen – und der Mann-Whitney-U-Test – alternativ zum t-Test, der bei normalverteilten Stichproben zum Einsatz kommt – wurden zum Vergleich des medianen Gesamtüberlebens in den einzelnen Gruppen durchgeführt.

Dieses wurde zunächst für jede Gruppe einzeln ermittelt (keine MVI vs. isolierte HVTT vs. isolierte PVTT vs. kombinierte HVTT + PVTT). Da sich zeigte, dass ein signifikant großer Anteil des Kollektivs eine MVI erst während des Beobachtungszeitraums entwickelte, wurde in einem zweiten Schritt eine zusätzliche Analyse des medianen Gesamtüberlebens ab dem Zeitpunkt des ersten Auftretens einer HVTT und/oder PVTT durchgeführt.

Daraus ergeben sich für die beiden Gruppen folgende Definitionen des medianen Gesamtüberlebens (overall survival, OS):

1. Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose des HCC und Tod/letzter Follow up-Untersuchung;
oder
2. Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose der MVI und Tod/letzter Follow up-Untersuchung.

Zum Vergleich der Überlebensraten dieser beiden Gruppen wurden Kaplan-Meier-Kurven sowie Log-rank-Tests verwendet.

Zudem wurde, nach vorheriger Berechnung der Hazard Ratios, die Cox-Regression genutzt, um den Einfluss der HVTT als möglichen individuellen Risikofaktor zu beurteilen.

Zuvor bereits etablierte Risikofaktoren (59) wurden in multivariate Regressionsanalysen eingeschlossen.

Da es sich um eine rein explorative Analyse handelt, sollten p-Werte zunächst rein deskriptiv bewertet werden. Ergebnisse werden ab einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im gewählten Beobachtungszeitraum vom 01.01.2005 bis einschließlich 31.12.2016 wurden insgesamt 1456 Patienten mit gesichertem hepatozellulärem Karzinom an der Universitätsmedizin Mainz behandelt.

Die letzte Evaluierung der bestehenden Patienten im Kollektiv erfolgte am 30.06.2018.

Insgesamt wurden 146 Patienten aus verschiedenen Gründen aus dem Kollektiv ausgeschlossen, sodass am Ende 1310 Patienten in die Analyse gingen.

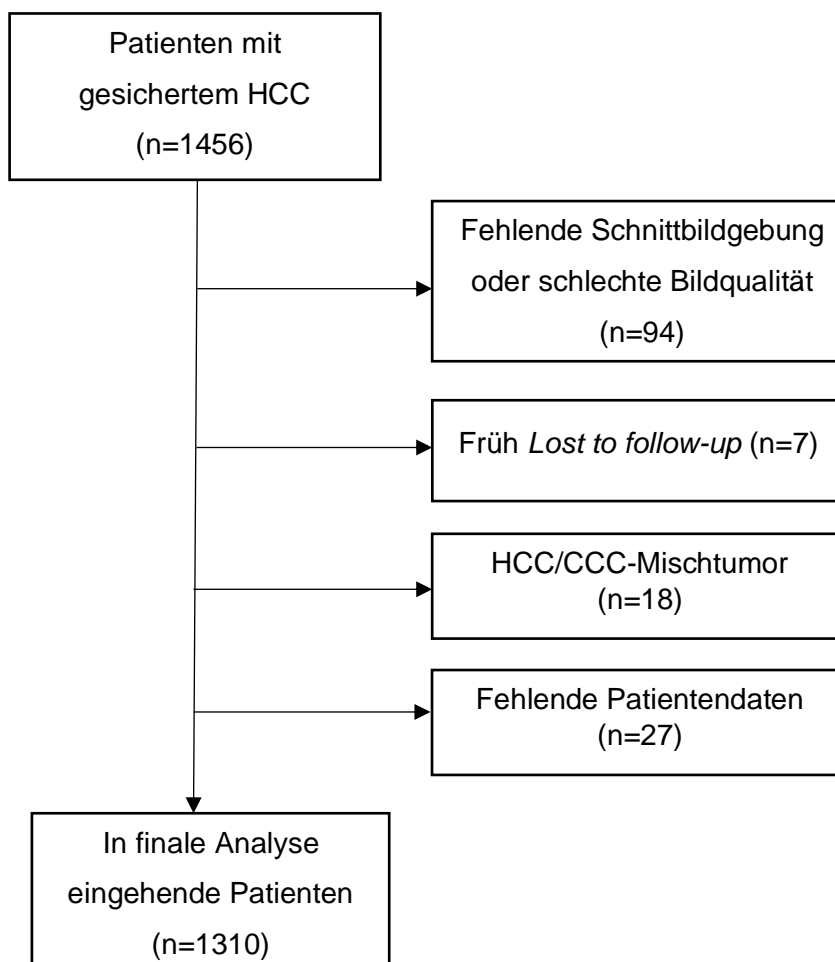


Abbildung 13: Drop out-Gründe, final in die Analyse eingegangene Patientenzahl

Insgesamt konnte bei 167 Patienten (12,7% des Gesamtkollektivs) eine Infiltration der Lebervenen (HVTT) festgestellt werden. Darunter waren 127 Patienten (9,7% des Gesamtkollektivs) mit kombinierter Infiltration von Lebervenen und Pfortader (HVTT+PVTT) – 40 Patienten wiesen eine isolierte Leberveneninfiltration auf (3,1% des Gesamtkollektivs).

Im Vergleich dazu wiesen 352 Patienten (26,9% des Gesamtkollektivs) eine isolierte Pfortaderinfiltration auf.

Insgesamt 791 Patienten (60,4% des Gesamtkollektivs) zeigten keine makrovaskuläre Invasion (MVI) im Beobachtungszeitraum.

Ein signifikant großer Anteil der Patienten mit MVI entwickelte diese erst im Verlaufe des Beobachtungszeitraums, und wies initial (bei Erstdiagnose des HCC) keine HVTT oder PVTT auf (54,5% der Patienten mit HVTT und 37,2% der Patienten mit PVTT, $p < 0,001$).

In der Gruppe der Patienten, bei denen die MVI erst im Verlauf auftrat, also nicht mit der Erstdiagnose des HCC zusammenfiel, unterschied sich das Zeitintervall bis zum ersten Auftreten der MVI zwischen den HVTT- und PVTT-Patienten deutlich.

Bei den Patienten mit HVTT im Verlauf betrug das mediane Intervall bis zum Auftreten der Gefäßinfiltration 387 Tage (35 – 1935 Tage), bei den PVTT-Patienten lediglich 95 Tage (15 – 1980 Tage).

Weitere demographische Daten, u. a. Ätiologie, Tumorgrößen, AFP- und weitere Laborwerte, daraus folgend der Child-Pugh-Score, und First Line-Therapien, sind der untenstehenden Tabelle für die jeweiligen Untergruppen zu entnehmen.

Variable	Keine Infiltration	Isolierte HVTT	Isolierte PVTT	PVTT+HVTT
Gesamtanzahl, n (%)	791 (60,4)	40 (3,1)	352 (26,9)	127 (9,7)
Medianes Alter, Jahre (Q1-Q3)	66,3 (59,5-72,7)	66,2 (59,8-75,2)	66,7 (59-73,1)	65,6 (58,8-72,6)
Männer, n (%)	634 (80,2)	35 (87,5)	288 (81,8)	107 (84,3)
Frauen, n (%)	157 (19,8)	5 (12,5)	64 (18,2)	20 (15,7)
Ätiologie ^a , n (%)				
<i>Nutritiv-toxisch</i>	329 (41,6)	17 (42,5)	174 (49,4)	56 (44,1)
<i>Hepatitis C</i>	199 (25,2)	4 (10,0)	78 (22,2)	23 (18,1)
<i>Hepatitis B</i>	72 (9,1)	6 (15,0)	34 (9,7)	19 (15,0)
<i>Hepatitis D</i>	9 (1,1)	0	2 (0,6)	0
<i>NASH</i>	51 (6,4)	3 (7,5)	23 (6,5)	5 (3,9)
<i>Hämochromatose</i>	26 (3,3)	3 (7,5)	7 (2,0)	2 (1,6)
<i>α1-Antitrypsin-Mangel</i>	1 (0,1)	0	0	0
<i>AIH</i>	6 (0,8)	0	0	0
<i>PBC</i>	11 (1,4)	0	0	1 (0,8)
<i>PSC</i>	2 (0,2)	0	2 (0,6)	0
<i>Unbekannt/sonstiges</i>	145 (18,3)	13 (32,5)	48 (13,6)	33 (26,0)
Child-Pugh-Stadium, n (%)				
<i>Keine Leberzirrhose</i>	160 (20,2)	9 (22,5)	48 (13,6)	35 (27,6)
<i>Child A</i>	311 (39,3)	18 (45,0)	92 (26,1)	33 (26,0)
<i>Child B</i>	239 (30,2)	12 (30,0)	141 (40,1)	48 (37,8)
<i>Child C</i>	81 (10,2)	1 (2,5)	71 (20,2)	11 (8,7)
Mediane maximale Tumorgroße, mm (Q1-Q3)	38 (25-60)	56 (39-103)	60 (34-105)	80 (47-109)
Diffuses Wachstumsmuster, n (%)	50 (6,3)	8 (20,0)	123 (34,9)	43 (33,9)
Medianes AFP, U/l (Q1-Q3)	14 (5-95)	87 (8-971)	266 (14-4929)	499 (29-4460)
First Line Therapie, n (%)				
<i>Resektion</i>	234 (29,6)	9 (22,5)	47 (13,4)	24 (18,9)
<i>Lebertransplantation</i>	33 (4,2)	1 (2,5)	3 (0,9)	0
<i>Lokale Ablation^b</i>	51 (6,4)	1 (2,5)	2 (0,6)	0
<i>TACE/SIRT^c</i>	383 (48,4)	22 (55)	159 (45,2)	36 (28,3)
<i>Sorafenib</i>	25 (3,2)	1 (2,5)	35 (9,9)	31 (24,4)
<i>Andere Chemotherapie^d</i>	3 (0,4)	0	5 (1,4)	0
<i>Best supportive care</i>	30 (3,8)	2 (5,0)	71 (20,2)	20 (15,7)
<i>Unbekannt</i>	32 (4,0)	4 (10,0)	30 (8,5)	16 (12,6)

Tabelle 4: Charakteristika der Patienten bei Erstdiagnose des HCCs

AFP: Alphafetoprotein; AIH: Autoimmunhepatitis; NASH: Nicht-alkoholische Steatohepatitis; PBC: primär biliäre Cholangitis; PSC: primär sklerosierende Cholangitis; SIRT: selektive interne Radiotherapie; TACE: transarterielle Chemoembolisation

^a Die Summe der Ätiologien beträgt > 100%, da bei Teilen der Patienten Mischätiologien vorliegen.

^b Folgende lokalablativen Verfahren wurden durchgeführt: n = 5 perkutane Ethanolinjektionen, n = 35 Radiofrequenzablationen, n = 12 Mikrowellenablationen, n = 2 irreversible Elektroporationen.

c Folgende intraarteriellen Verfahren wurden durchgeführt: n = 383 konventionelle transarterielle Chemoembolisationen (TACE), n = 201 transarterielle Chemoembolisationen mit drug eluting beads (Beads TACE), n = 16 selektive interne Radiotherapien (SIRT).

d Folgende Chemotherapien wurden durchgeführt: n = 1 Doxorubicin, n = 6 Epirubicin, n = 2 Gemcitabine+Oxaliplatin, n = 1 Sunitinib.

3.2 Gesamtüberleben ab Erstdiagnose HCC

Bei Patienten mit isolierter HVTT zeigte sich, ausgehend von der Erstdiagnose des HCCs, ein medianes Überleben von 13,2 Monaten. Dieses ist somit signifikant kürzer als das Überleben der Patientengruppe ohne MVI (32,5 Monate, $p < 0,01$).

Trotzdem lebten HVTT-Patienten bei dieser Form der Analyse signifikant länger als solche mit isolierter PVTT (6,5 Monate, $p < 0,05$; s. Abbildung 14) oder kombinierter HVTT+PVTT (6,7 Monate, $p < 0,05$; s. Abbildung 14).

Das mediane 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben, unterteilt in die einzelnen Subgruppen, ist noch einmal in Tabelle 5 zu sehen.

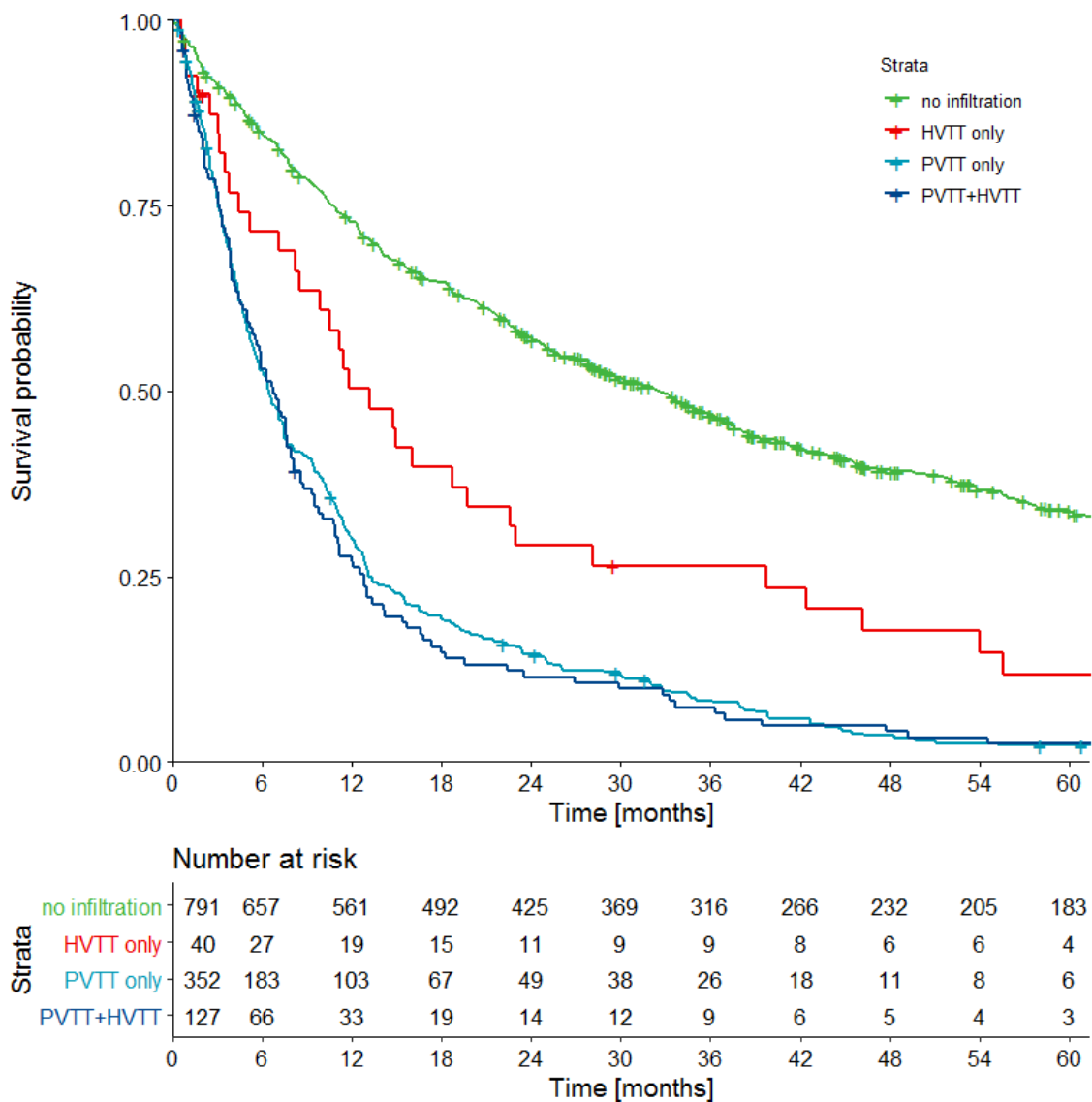


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für medianes Gesamtüberleben (= OS) (beginnend ab Erstdiagnose HCC), stratifiziert nach Subgruppen

	1-JÜR (95% KI)	3-JÜR (95% KI)	5-JÜR (95% KI)
Keine Infiltration	72,8% (69,7- 76,0)	46,8% (43,3-50,5)	33,9% (30,5-37,7)
Isolierte HVTT	50,3% (36,7-69,0)	26,5% (15,6-45,0)	11,8% (4,8-29,0)
Isolierte PVTT	30,0% (25,5-35,2)	8,3% (5,8-11,9)	2,2% (1,1-4,6)
PVTT + HVTT	27,0% (20,2-36,1)	7,4% (3,4-13,8)	2,5% (0,8-7,5)

Tabelle 5: 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose des HCCs

3.3 Gesamtüberleben ab Erstdiagnose MVI

Da ein signifikant großer Teil des Kollektivs sich initial – also bei Erstdiagnose des HCCs – noch ohne makrovaskuläre Invasion präsentierte, und diese erst im Verlauf entwickelte, erschien es sinnvoll und notwendig, für diese Gruppe eine gesonderte Auswertung durchzuführen. Dafür wurde das mediane Gesamtüberleben ab dem ersten Auftreten einer MVI ermittelt. Dies soll eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Formen der MVI (isolierte HVTT, isolierte PVTT, HVTT + PVTT) gewährleisten.

Bei dieser Auswertung zeigte sich bei Patienten mit isolierter HVTT ein medianes Gesamtüberleben von 6,5 Monaten, welches damit nun nicht mehr signifikant länger war als das der Patienten mit isolierter PVTT (5 Monate, $p = 0,26$) und das der Patienten mit kombinierter HVTT + PVTT (5 Monate, $p = 0,17$).

Das mediane 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben ab Erstdiagnose der MVI, ebenfalls wieder unterteilt in die einzelnen Subgruppen, ist in Tabelle 6 zu sehen.

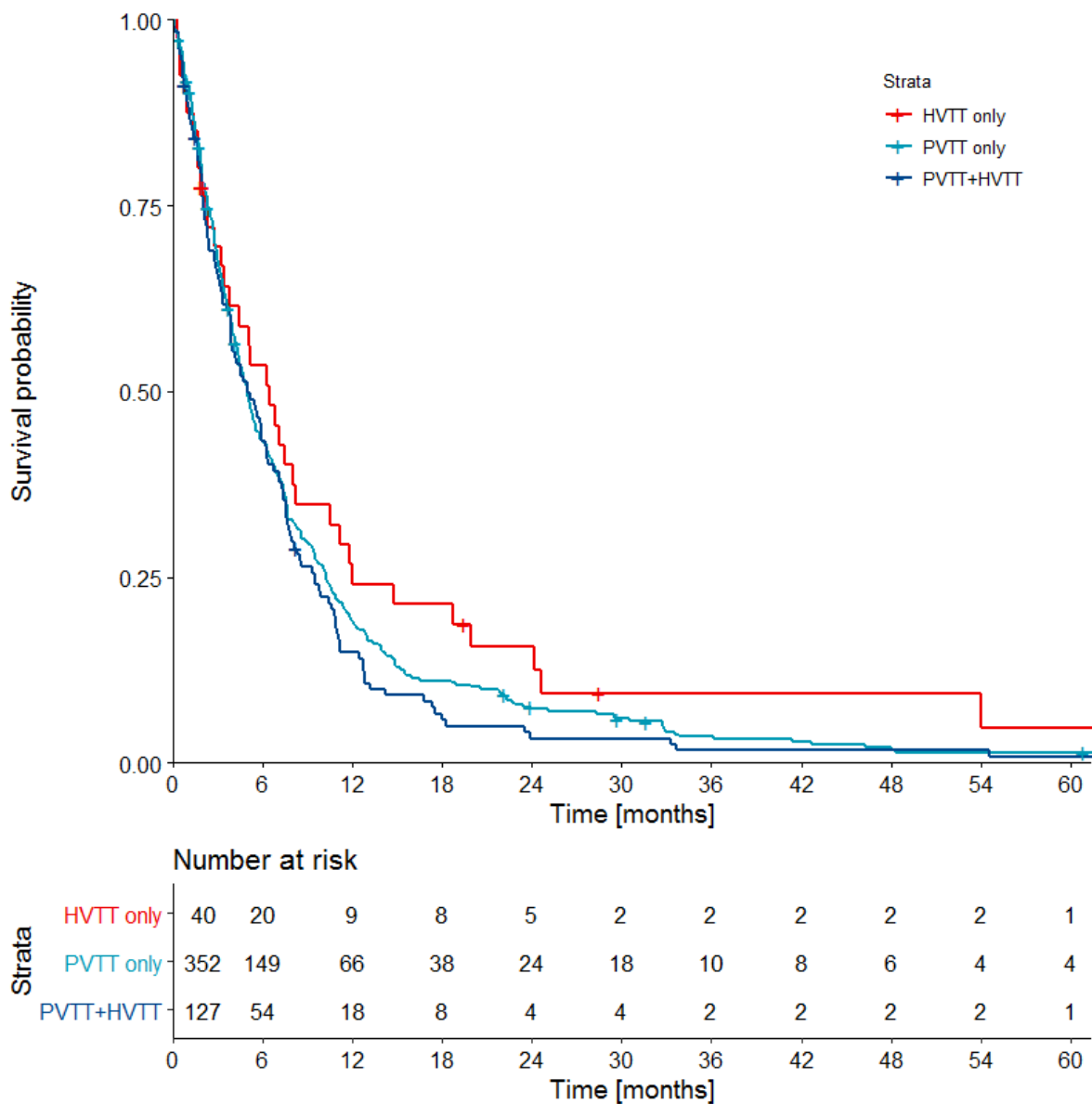


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für medianes Gesamtüberleben (= OS) (beginnend ab dem Zeitpunkt des ersten Auftretens einer MVI), stratifiziert nach Subgruppen

	1-JÜR (95% KI)	3-JÜR (95% KI)	5-JÜR (95% KI)
Isolierte HVTT	24,1% (13,6-40,2)	9,4% (3,3-26,5)	4,7% (0,8-26,5)
Isolierte PVTT	18,9% (15,2-23,6)	3,5% (2,0-6,3)	1,4% (0,5-3,7)
PVTT + HVTT	17,3% (11,7-25,4)	2,5% (0,8-7,5)	0,8% (0,1-5,8)

Tabelle 6: 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose einer MVI

3.4 HVTT als unabhängiger prognostischer Faktor

Wie bereits erwähnt, wiesen Patienten mit einer HVTT ein signifikant kürzeres medianes Gesamtüberleben, verglichen mit Patienten ohne irgendeine Form von MVI, auf.

Aus diesem Grund soll die prognostische Wertigkeit der HVTT als unabhängiger Risikofaktor bewertet werden.

Zu diesem Zweck wurden eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und die Hazard Ratio ermittelt. Hier zeigte sich für alle Formen der MVI (also sowohl isolierte HVTT und isolierte PVTT, als auch kombinierte HVTT + PVTT) eine signifikant erhöhte Hazard Ratio (p jeweils $< 0,01$; s. auch Tabelle 7).

Variable		N	Hazard ratio		p
Macrovascular invasion	no infiltration	791	■	Reference	
	HVTT only	40	■	2.03 (1.45, 2.85)	<0.001
	PVTT only	352	■	3.51 (3.04, 4.05)	<0.001
	PVTT+HVTT	127	■	3.73 (3.05, 4.56)	<0.001

Tabelle 7: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für die verschiedenen MVI-Subtypen

Es wurde zudem eine multivariate Cox-Regression, unter Einbeziehung weiterer, bereits bekannter Risikofaktoren (Tumorgröße, AFP bzw. daraus resultierendes Child-Pugh-Stadium), durchgeführt. Hier wurden alle Subtypen der MVI, inklusive der isolierten HVTT, als signifikante prognostische Faktoren identifiziert. Die Hazard Ratio für die isolierte HVTT beträgt 1,8 ($p < 0,05$, s. auch Tabelle 8).

Variable		N	Hazard ratio		p
Macrovascular invasion	no infiltration	679	■	Reference	
	HVTT only	37	■	1.80 (1.27, 2.57)	0.001
	PVTT only	319	■	2.64 (2.24, 3.11)	<0.001
	PVTT+HVTT	115	■	2.65 (2.13, 3.31)	<0.001
Child Pugh Score	No cirrhosis	195	■	Reference	
	A	405	■	1.03 (0.84, 1.25)	0.791
	B	394	■	1.41 (1.15, 1.72)	<0.001
	C	156	■	2.80 (2.19, 3.57)	<0.001
Tumor size	≤5 cm	566	■	Reference	
	>5 cm	382	■	1.70 (1.45, 1.99)	<0.001
	diffuse growth	202	■	2.32 (1.91, 2.82)	<0.001
AFP	≤200 ng/ml	766	■	Reference	
	>200 ng/ml	384	■	1.37 (1.19, 1.59)	<0.001

1 1.5 2 2.5 3 3.5

Tabelle 8: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für die verschiedenen MVI-Subtypen, unter Berücksichtigung etablierter Risikofaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben bei HCC

4 Diskussion

Die HVTT trat in unseren Untersuchungen deutlich häufiger auf, als bisher in anderen Studien beschrieben.

Die Gründe hierfür sollen in der folgenden Diskussion ebenso beleuchtet werden, wie die Tatsache, dass die PVTT dennoch in bisher durchgeführten Studien sehr viel häufiger auftritt als die HVTT.

4.1 HVTT-Häufigkeit

In unseren Untersuchungen zeigte sich eine HVTT-Prävalenz von 12,8 % – diese ist damit deutlich höher, als in bisher durchgeführten Studien angegeben (2 - 5 %) (5, 77-79).

Dies könnte durch mehrere Umstände und Faktoren erklärt werden: Die Universitätsmedizin Mainz ist ein Referenzzentrum und Krankenhaus der Maximalversorgung, und u. a. spezialisiert auf die Behandlung von hepatologischen Erkrankungen. Aus diesem Grund ist hier die Dichte der HCC-Patienten in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien möglicherweise höher als beispielsweise in Kliniken der Primär- oder Sekundärversorgung.

Zudem wurden die verwendeten Daten und Bildgebungen insbesondere im Hinblick auf das mögliche Vorliegen einer MVI retrospektiv re-evaluiert. So konnten auch sehr kleine Gefäßinvasionen erkannt werden, die sonst im klinischen Alltag leicht übersehen werden. Andere Studien stützen sich zum Großteil lediglich auf die vorbestehenden schriftlichen Befunde zur Bestimmung der HVTT-Häufigkeit.

Eine weitere Ursache für die von uns beobachtete, höher als bisher beschriebene HVTT-Prävalenz, liegt in der Auswertungsweise: Wir erfassten in einem longitudinalen Ansatz alle Patienten, die initial eine MVI aufwiesen, sowie auch alle Patienten, die im gesamten Beobachtungszeitraum eine MVI entwickelten. Im Gegensatz dazu wurden in anderen Studien lediglich Gefäßinvasionen bei Erstdiagnose des HCCs oder zum Zeitpunkt der Klassifikation und Therapieplanung erfasst, andere Patienten wurden ausgeschlossen. Damit reflektieren unsere Ergebnisse möglicherweise am realistischsten die „wahre“ klinische Situation, da der gesamte Krankheitsverlauf im Beobachtungszeitraum erfasst und ausgewertet wurde.

Trotz des verhältnismäßig hohen HVTT-Anteils war jedoch auch in unserem Kollektiv die PVTT deutlich häufiger (12,8 % HVTT vs. 36,5 % PVTT). Die meisten HVTT-

Patienten zeigten keine isolierte HVTT, sondern kombiniert HVTT + PVTT (3,1 % isoliert vs. 9,7 % kombiniert).

Interessanterweise war der Anteil der Patienten, bei denen eine MVI erst im Verlauf, also nicht zeitgleich mit der Erstdiagnose HCC, diagnostiziert wurde, signifikant höher in der HVTT-Gruppe (54,5 %) verglichen mit der PVTT-Gruppe (37,2 %; $p < 0,01$). Darüber hinaus war in diesen Fällen das mittlere Intervall zwischen der HCC-Erstdiagnose und der Erstdiagnose der MVI bei isolierter HVTT deutlich länger als bei isolierter PVTT (387 vs. 95 Tage, $p = 0,006$). Diese Beobachtung ist in vorangegangenen Studien bisher nicht beschrieben worden.

Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass das HCC bevorzugt das portalvenöse System infiltriert. Dies passt auch zur hier festgestellten und in anderen Studien beschriebenen „Vorherrschaft“ der PVTT (6), sowie der häufig kombiniert bestehenden PVTT bei Patienten mit HVTT (62).

4.2 Mögliche Ursachen für die Dominanz der PVTT im Vergleich zur HVTT

Wie bereits mehrfach erwähnt, kommt eine Infiltration der Pfortader bei HCC-Patienten deutlich häufiger vor als eine isolierte oder damit kombinierte Infiltration der Lebervenen. Hierzu gibt es verschiedene Erklärungsansätze.

Tang et al. führten 2014 in China eine experimentelle Studie mit HCC-Zellen in verschiedenen Mikroumgebungen durch, mit der Fragestellung, welchen Einfluss das portalvenöse Blut auf Proliferation, Metastasierung, MVI und Apoptose des HCC hat (80). Dabei wurde das Verhalten der HCC-Zellen in den Seren von peripher gewonnenem venösem und portalvenösem Blut beobachtet, welches 20 HCC-Patienten entnommen wurde. Es zeigte sich, dass das portalvenöse Serum die Apoptose der HCC-Zellen hemmt, und zudem das Wachstum des Tumors sowie die Invasion der Pfortader und eine weitere Metastasierung fördert.

Ursache hierfür ist möglicherweise der **signifikant niedrigere Interleukin-12-Anteil im portalvenösen Blut**, der bei diesen Untersuchungen festgestellt werden konnte.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit besteht im **retrograden portalvenösen Fluss** in umliegendes Gewebe, was womöglich die Gefäßversorgung in der Tumorumgebung verändert.

Bereits 1996 führten **Mitsunobu et al.** in Japan eine Studie mit 231 HCC-Patienten durch und untersuchten den Blutfluss in den Gefäßen der Leber angiographisch sowie die Mechanismen der intrahepatischen Metastasierung histologisch (81).

Die Leberarterien dienen als afferente, die Pfortader und ihre Äste primär als efferente Gefäße in der Versorgung des Tumors. Der venöse Abstrom findet ohne nennenswerten Widerstand in diese efferenten, portalvenösen Gefäße statt. Hinzu kommt, dass bei einer Leberzirrhose, die bei HCC-Patienten mehrheitlich vorliegt, der Abstrom in die Lebervenen eingeschränkt ist.

Diese Phänomene könnten erklären, was sich auch in der mikroskopischen Untersuchung der Tumoren und Metastasen zeigte: Die Invasion der hier untersuchten HCC erfolgte primär über die Kapsel durch die hier penetrierenden, efferenten Gefäße, dann extrakapsulär, vaskulär und schließlich intrahepatisch (möglicherweise durch kleine, sich ablösende Thromben einer größeren PVTT).

In der Angiographie ließ sich bei allen Patienten mit einer PVTT auch ein arterio-portaler Shunt feststellen.

Die Ergebnisse von Mitsunobu et al. legen nahe, dass der Tumor deshalb den Weg des geringsten Widerstandes, nämlich entlang der efferenten Gefäße, geht und sich so in Richtung Pfortader ausbreitet. Dies könnte die o.g. Vorherrschaft der PVTT im Vergleich zur HVTT erklären.

Mit der vaskulären Versorgung des HCCs und damit zusammenhängenden Mechanismen, die Einfluss auf die **Dominanz** der Pfortader als Metastasierungsort gegenüber anderen Gefäßen haben, beschäftigte sich auch **Subbotin** (82) und veröffentlichte 2019 umfassende Daten zu dem Thema.

Laut seinen Untersuchungen gibt es mehrere Punkte, die dem o.g. Erklärungsansatz von Mitsunobu et al. (81) widersprechen: Weniger als 10 % der Zirrhosepatienten weisen demnach einen reversen Blutfluss auf, der den Abstrom des Blutes aus dem HCC in Pfortaderäste begünstigen würde, außerdem träten Invasionen der Pfortader auch häufig bei Patienten ohne Zirrhose auf. Beide sind sich jedoch einig, dass die Pfortader als efferentes Gefäß fungiert.

Subbotin nimmt deshalb an, dass die Metastasierungswege analog zu denen anderer gastrointestinaler (= GI-) Tumoren verlaufen, d.h. über die efferenten Lebervenen. So scheinen sich hepatische Tumorzellen mit dem venösen Blut einmal durch den ganzen

Körper zu bewegen, bis sie zuletzt im portalvenösen System ankommen und bevorzugt dort Metastasen bilden.

Als Paradoxon sieht er den Umstand, dass Patienten mit anderen GI-Tumoren (z. B. kolorektalen Karzinomen), obwohl diese größtenteils auch über die Pfortader drainiert werden, nur sehr selten eine PVTT entwickeln. Möglicherweise spielt hierbei der hepatische Ursprung der Tumorzellen die entscheidende Rolle.

Ein möglicher Erklärungsansatz für diesen Umstand besteht laut Subbotin auch in der **Embryologie**: Das Pfortadersystem entwickelt sich vor der Leber; in ihm kommt es zur Produktion verschiedener Hormone, u. a. des pankreatischen Polypeptids HGFPF. Dieses regt die Differenzierung von Enterozyten zu Hepatozyten an, führt aber möglicherweise auch zur Entstehung maligne entarteter Hepatozyten. Unterstützt wird diese Annahme dadurch, dass in portalvenösem Blut – in vitro und in vivo – teils erhöhte HGFPF-Konzentrationen festgestellt werden können.

In einer dort erwähnten experimentellen Studie mit Ratten, die mit Tacrolimus behandelt wurden, zeigte sich, dass auch gesunde Hepatozyten nach dem Durchlaufen des venösen Kreislaufs bevorzugt am Endothel der Pfortader anhaften. Dies spricht für eine mögliche sog. „**portale Affinität**“.

Zur **Diskrepanz** zwischen der Häufigkeit von PVTT und HVTT stellt Subbotin ebenfalls einige Überlegungen an und bezieht sich dabei auf die Untersuchungen von **Choi et al.** von 1995 (83).

Ein Erklärungsansatz von Nakashima und Kojiro (84), den Choi nachverfolgt, ist der, dass Invasionen der Pfortader z. T. bereits in frühen Tumorstadien entstehen, wenn benigne durch maligne Hepatozyten ersetzt werden, zu diesem Zeitpunkt die Gefäßversorgung aber noch über die Pfortader stattfindet, und noch nicht über tumorversorgende arterielle Gefäße.

Eine weitere Theorie geht in Richtung arterielle Versorgung und schlägt vor, dass die Arterialisierung des Tumors zeitgleich mit arterioportalem Shunting in frühen Stadien des Tumorwachstums stattfindet und es so zu einer Verschleppung maligner Zellen kommen kann.

Beides passt für Subbotin jedoch nicht zusammen mit anderen, bereits erwiesenen Beobachtungen zur PVTT; nur sehr selten entstünden Shunts zwischen Leberarterien und Pfortaderästen (anders als von Mitsunobu et al. untersucht).

Kurz diskutiert wird noch die Hypothese, dass früh entstehende, kleine Ansammlungen maligner Zellen sich möglicherweise zunächst in den Lebervenen ablagern und mit

dem venösen Blut „weggespült“ werden, als systemisch zirkulierende HCC-Zellen aggressiver sind und sich dann bevorzugt im Pfortadersystem ablagern (nach Nakashima und Kojiro, (84)). Hierauf wird im Verlauf jedoch nicht weiter eingegangen.

Wie zuvor bereits erwähnt, spricht viel dafür, dass Pfortaderäste als drainierende = efferente Gefäße des Tumors fungieren.

Weiterführend wird insbesondere die „**Seed and Soil**“-Theorie von **Paget** (85) von 1889 angeführt, die davon ausgeht, dass eine fruchtbare Umgebung notwendig ist, damit Tumorzellen wachsen, sich ausbreiten und metastasieren können (wie bereits oben kurz erwähnt). Dabei spielen Faktoren wie Sauerstoffgehalt, Nährstoffgehalt und etwaige vorhandene Scherkräfte eine relevante Rolle.

Dieser Erklärungsansatz bezieht sich sowohl auf das häufige PVTT-Vorkommen bei HCC-Patienten als auch auf die Frage, warum dies scheinbar bevorzugt im Vergleich zur HVTT auftritt.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Subbotin primär die **Umgebungsbedingungen im Pfortaderstromgebiet** (Hormoneinfluss, Embryologie) und dadurch mitbedingt die besondere **Affinität** der malignen Hepatozyten zum Pfortaderendothel als Ursache für die bevorzugte Entstehung der PVTT bei HCC-Patienten ansieht.

4.3 Verschiedene Auswertungsweisen, Lead Time Bias

In der von uns durchgeführten Studie bestätigte sich die Annahme, dass Patienten mit HVTT signifikant schlechtere Überlebensraten aufweisen, als Patienten ohne MVI.

Außerdem zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass HVTT neben den bereits bekannten Risikofaktoren auch einen unabhängigen Risikofaktor für das Gesamtüberleben darstellt.

Auf den ersten Blick schienen Patienten mit isolierter HVTT eine bessere Prognose zu haben als Patienten mit isolierter PVTT, da zunächst lediglich der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des HCCs und dem Tod/der letzten Follow up-Untersuchung als Grundlage für die Berechnung des medianen Gesamtüberlebens verwendet wurde (13,2 Monate bei isolierter HVTT vs. 6,5 Monate bei isolierter PVTT).

Allerdings ließ sich, wie in den Ergebnissen bereits intensiv thematisiert, beobachten, dass das Zeitintervall zwischen ED des HCCs und ED der MVI für die HVTT deutlich länger ist als für die PVTT. Somit geht der scheinbare Überlebensvorteil für Patienten mit isolierter HVTT verloren, wenn man für die Berechnung nicht den Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCCs, sondern den Zeitpunkt des ersten Auftretens der MVI zugrunde legt.

Außerdem ist aufgrund der retrospektiven Auswertung der Bildgebungen ein Effekt ähnlich dem eines Lead Time Bias entstanden. Lead Time Bias beschreibt ein Phänomen, welches häufig im Zusammenhang mit Screening-Untersuchungen beobachtet wird. Durch eine besonders empfindliche Untersuchungsmethode oder im Rahmen einer Untersuchung zur Früherkennung wird der Zeitpunkt der Diagnose praktisch „vorverlegt“. Dadurch kommt es scheinbar zu einem längeren medianen Überleben, obwohl sich das Todesdatum nicht nach hinten verschiebt (86).

Im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen liegt dies primär daran, dass durch die retrospektive und besonders gründliche, gezielte Begutachtung der Bildgebungen auch kleine MVI zum Teil früher erkannt wurden, als dies in der klinischen Praxis prospektiv der Fall gewesen wäre. Die Diagnose der MVI wurde streng genommen sozusagen retrospektiv vorverlegt (s. auch Kapitel 4.6).

Insgesamt legen die von uns beschriebenen Beobachtungen nahe, als Grundlage zur Berechnung des Gesamtüberlebens den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens

der MVI, und nicht den Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCCs heranzuziehen. Hinzu kommt, dass eine vaskuläre Invasion selbstverständlich auch erst ab ihrer definitiven Diagnose therapeutische Konsequenzen nach sich zieht.

4.4 Prognose der (isolierten) HVTT in bestehenden Studien und daraus abgeleitete Therapieempfehlungen

Es besteht eine kontroverse Diskussion rund um die angemessene und optimale Therapie für Patienten mit MVI. Guidelines aus Europa und den USA legen die Verwendung von Systemtherapeutika nahe (2, 63). Patienten mit MVI sind mindestens BCLC Stadium C zuzuordnen.

Verglichen damit sind Guidelines aus Asien deutlich liberaler – dort werden auch andere Therapiemöglichkeiten, wie Leberteilresektionen, intraarterielle Chemotherapie und TACE, empfohlen (87, 88).

Zhang et al. (79) beispielsweise untersuchten von 2006 bis 2013 in einer Fall-Kontroll-Studie das Outcome von Patienten mit HCC und HVTT hinsichtlich der durchgeführten Therapieform (Leberteilresektion vs. TACE), um zu prüfen, ob es **Alternativen zur Systemtherapie** gibt. Von 119 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 91 Patienten eine TACE, die restlichen 28 eine Leberteilresektion. Das Kollektiv, aus dem diese Patienten ausgewählt wurden, bestand ursprünglich aus 4713 Patienten, sodass hier **eine HVTT-Prävalenz von 2,5 %** vorliegt. Dies beinhaltet sowohl die isolierte als auch die kombinierte Form (Vgl. unsere Ergebnisse: 3,1 % isoliert HVTT vs. 9,7 % kombiniert, 12,8 % gesamt). Hier zeigte sich für Patienten mit isolierter HVTT und Leberteilresektion ein tendenziell, jedoch nicht signifikant längeres medianes Gesamtüberleben (26,2 Monate), verglichen sowohl mit der TACE als alternativer Therapieform (14,6 Monate), als auch mit der kombinierten HVTT + PVTT als weitreichenderer MVI-Form.

Nicht ganz klar wird, ob das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCCs oder ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der MVI bestimmt wurde.

Zudem wurde die Kombination aus PVTT und HVTT als Risikofaktor identifiziert, nicht jedoch die HVTT allein. Anders als in der von uns durchgeführten Studie, in der sich herausstellte, dass die isolierte HVTT bei der Auswertung ab dem Zeitpunkt der

Gefäßinvasion eine ähnlich schlechte Prognose hat wie kombinierte Formen und die PVTT allein, stellen Zhang et al. fest, dass die isolierte HVTT eine bessere Prognose hat als die kombinierte Form mit PVTT. Das Gesamtüberleben bei Patienten mit isolierter HVTT, die eine TACE erhalten, sei immer noch besser, als das Überleben bei Patienten mit kombinierter MVI und Leberteilresektion – mutmaßlich jedoch auch deshalb, weil das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCCs berechnet wurde.

Insgesamt sei bei HCC und HVTT die Leberteilresektion der TACE vorzuziehen. Das mediane progressfreie Überleben lag bei beiden Therapieverfahren bei etwa vier Monaten, das mediane Gesamtüberleben war jedoch bei den Patienten, die eine Leberteilresektion erhielten, deutlich länger (15,6 vs. 9,1 Monate).

Kokudo et al. veröffentlichten **2014** (62) und **2017** (5) – hier für die Liver Study Group of Japan – zwei Paper zu einem ähnlichen Thema: Leberteilresektion bei isolierter Leberveneninfiltration. Berücksichtigt wurde auch das Infiltrationsausmaß. Selbst bei einer Ausdehnung des malignen Thrombus bis in die Vena cava inferior schien hier eine Leberteilresektion einen kleinen Überlebensvorteil zu bringen (12,7 vs. 10,7 Monate medianes Gesamtüberleben bei Systemtherapie) (62).

In die erste Studie (62) wurden von 1994 bis 2011 insgesamt 1525 japanische Patienten mit HCC eingeschlossen, die eine Leberteilresektion erhielten. Von ihnen hatten 153 eine periphere HVTT (Vv1), 21 eine umfassendere HVTT (Vv2) und 13 eine HVTT unter Beteiligung der V. cava inferior (Vv3). Es zeigte sich, dass selbst in der Vv3-Gruppe das mediane Gesamtüberleben durch eine Leberteilresektion um 2 Monate verlängert werden konnte. In der Vv2-Gruppe war das Überleben signifikant länger nach Leberteilresektion als nach Systemtherapie (47,4 vs. 10,7 Monate).

2017 veröffentlichten Kokudo et al. weitere Ergebnisse einer landesweiten Studie von 2000 bis 2007, bei der HCC-Patienten mit Child A und HVTT, die eine Leberteilresektion erhielten, gematcht wurden mit Patienten, die andere Therapien erhielten (TACE, Systemtherapie, Ablation, Best Supportive Care) (5). Insgesamt wurden 1266 Patienten eingeschlossen, davon 47,9 % mit Vv1, 32,8 % mit Vv2 und 19,4 % mit Vv3. **Die HVTT-Prävalenz betrug hier 4,5 %.**

Das Überleben war bei den Vv1- und Vv2-Patienten signifikant kürzer in den Gruppen, die keine Leberteilresektion, sondern eine andere Therapieform erhielten. Insgesamt stellte sich hier das Unterlassen einer Leberteilresektion in der multivariaten Analyse sogar als Risikofaktor heraus.

Insgesamt sind die medianen Überlebenszeiten in dem von Kokudo et al. untersuchten Kollektiv in allen Untergruppen deutlich länger als bei den von uns untersuchten Patienten. Möglicher Grund könnte die Selektion der Patienten sein: Für eine Leberteileresektion sind ein guter Allgemeinzustand und eine ausreichende Lebersyntheseleistung notwendig. In die Studie von 2017 gingen zudem nur Child A-Patienten ein (5). Anzumerken ist außerdem, dass hier kein Vergleich mit dem aktuell primär verwendeten Systemtherapeutikum Sorafenib möglich war, da dieses erst seit 2009 auf dem japanischen Markt erhältlich ist.

	isolierte HVTT	kombinierte HVTT + PVTT
Kokudo et al. (5)	5,67 Jahre	1,88 Jahre
unsere Auswertung ab ED HCC	13,2 Monate	6,7 Monate
unsere Auswertung ab ED HVTT	6,5 Monate	5 Monate

***Tabelle 9:** Medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit isolierter HVTT, verglichen mit Patienten mit kombinierter HVTT + PVTT*

Auch hier zeigte sich jedoch eine ähnliche Beobachtung wie die, die Zhang et al. machten: Trotz des längeren medianen Gesamtüberlebens ist das rezidivfreie Intervall ähnlich kurz wie bei Patienten, die eine Systemtherapie erhalten.

Unsere Ergebnisse lassen aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit isolierter HVTT leider keine klaren Therapieempfehlungen zu.

Hervorzuheben ist, dass in keiner der anderen Studien explizit darauf eingegangen wird, ab welchem Zeitpunkt das Gesamtüberleben berechnet wurde. Es ist jedoch davon auszugehen, dass hierfür die Erstdiagnose des HCCs gewählt wurde.

4.5 Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zu PVTT und daraus abgeleitete Therapieempfehlungen

Mit dem Thema Pfortaderthrombose und daraus abzuleitenden, möglichen Therapieempfehlungen hat sich unsere Arbeitsgruppe unter Verwendung des nahezu selben Kollektivs bereits beschäftigt (s. auch Ergebnisse in Kapitel 3) (59). Wie bereits thematisiert, werden Patienten mit MVI automatisch als BCLC Stadium C oder D

klassifiziert, wodurch streng genommen lediglich ein palliativer Therapieansatz (Systemtherapie mit Sorafenib bzw. Best Supportive Care) infrage kommt (68). In der klinischen Praxis würden jedoch auch häufig andere Therapieverfahren angewandt: Zum einen, weil kleine PVTT oft zunächst übersehen oder teils für einen blanden Thrombus gehalten würden (70), sodass Patienten einem niedrigeren BCLC-Stadium zugeordnet werden, und zum anderen, weil das Ausmaß der Prognoseverschlechterung auch bei kleinen, subsegmentalen PVTT häufig unterschätzt werde.

Die Patienten wurden anhand der Klassifikation der Liver Cancer Study Group of Japan in die Gruppen Vp0 bis Vp4 eingeteilt. Hier zeigte sich für alle Gruppen mit Pfortaderinfiltration (Vp1 bis Vp4) ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als für Patienten ohne Pfortaderinfiltration, also Vp0 (35,7 Monate ohne vs. 7,2 Monate mit PVTT).

Das Ausmaß der Pfortaderinfiltration war für die Prognose deutlich weniger bedeutsam und nur der Unterschied zwischen der Gruppe Vp1 und Vp2 statistisch relevant.

Dies erscheint aufgrund der ähnlichen Prognose von HVTT und PVTT auch für Patienten mit Leberveneninfiltration denkbar zu sein.

Die PVTT stellte sich, ebenso wie die HVTT in der hier vorgestellten Forschungsarbeit, als unabhängiger Prognosefaktor heraus.

Insgesamt wird auch hier noch einmal die Relevanz der detaillierten bildgebenden Diagnostik, insbesondere im Hinblick auf mögliche MVI, deutlich, um Patienten richtig zu klassifizieren und die am besten geeignete Therapie für sie auszuwählen.

4.6 Limitationen

Die größte Einschränkung der Studie ist ihr retrospektives Design. Durch die Re-Evaluation aller vorhandenen Schnittbildgebungen und klinischen Daten, und die gezielte Suche nach makrovaskulären Invasionen, sind diese bei den hier durchgeführten Auswertungen vermutlich früher und häufiger festgestellt worden, als dies im klinischen Alltag normalerweise der Fall ist.

Trotz der Kollektivgröße von 1300 Patienten gab es darunter nur eine geringe Zahl von Patienten mit HVTT allgemein – noch einmal deutlich weniger Patienten wiesen eine isolierte HVTT auf. Aus diesem Grund wäre als nächster Schritt eine Multi-Center-Studie mit einem westlichen Kollektiv sinnvoll, um die gemachten Beobachtungen zu verifizieren und Rückschlüsse auf die optimale Therapie von Patienten mit HVTT schließen zu können.

Dennoch handelt es sich bei dem hier vorliegenden um das größte bisher untersuchte westliche HVTT-Kollektiv.

5 Zusammenfassung

Die Leberveneninfiltration scheint häufiger zu sein, als bisher beobachtet, sich aber meist in einem späteren HCC-Stadium zu entwickeln als die Pfortaderinfiltration. Ungeachtet dessen ist die Prognose, wenn der Tumor erst einmal die Lebervenen infiltriert, ähnlich infaust wie die der Patienten mit PVTT.

Die Berechnung des Gesamtüberlebens ab der Erstdiagnose der MVI scheint die wahre klinische Situation somit insgesamt besser widerzuspiegeln als die Berechnung ab der Erstdiagnose des HCCs.

Für die Vorherrschaft der PVTT im Vergleich zur HVTT gibt es verschiedene Erklärungsansätze, u. a. die höhere Affinität der maligne entarteten Hepatozyten zu portalvenösem Blut, oder die Art der Vaskularisierung des Tumors und dadurch bedingte Flusseigenschaften des den Tumor versorgenden Blutes.

Die HVTT konnte in den vorliegenden Auswertungen als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, Patienten mit HVTT als sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befindlich zu klassifizieren.

Trotzdem sollte erwogen werden, neben der laut BCLC-Klassifikation stadiumgerechten Therapie mit einem Systemtherapeutikum (z.B. Sorafenib) oder Best Supportive Care auch andere Therapieoptionen, wie beispielsweise die chirurgische Resektion, in ausgewählten Fällen in Betracht zu ziehen. Dies wird im asiatischen Raum bei Patienten mit isolierter HVTT bereits liberaler gehandhabt als beispielsweise in Europa.

Aufgrund des mit 3,1 % lediglich geringen Anteils an Patienten mit isolierter HVTT in unserem Kollektiv lässt sich dazu anhand der von uns erhobenen Daten keine eindeutige Empfehlung aussprechen.

Insgesamt wird die ausgesprochen hohe Relevanz der richtigen Diagnose einer MVI für die Auswahl des am besten geeigneten Therapieregimes durch unsere Ergebnisse unterstrichen.

6 Literaturverzeichnis

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
3. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
4. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):693-9.
5. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. *Hepatology*. 2017;66(2):510-7.
6. Kudo M, Izumi N, Ichida T, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, et al. Report of the 19th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res*. 2016;46(5):372-90.
7. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10127):1301-14.
8. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36(7):962-72.
9. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
10. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.
11. Chan SL, Wong VW, Qin S, Chan HL. Infection and Cancer: The Case of Hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2016;34(1):83-90.
12. Zhu RX, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Gut Liver*. 2016;10(3):332-9.
13. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347-54.

14. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *The Lancet*. 2015;385(9973):1124-35.
15. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):437-45.
16. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15943-54.
17. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002;36(5):1206-13.
18. Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int*. 2016;36(3):317-24.
19. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9633-52.
20. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, de Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(1):172-9.
21. Toshikuni N, Tsutsumi M, Arisawa T. Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8393-406.
22. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of Hepatic Iron Overload. *Seminars in Liver Disease*. 2011;31(03):260-71.
23. Ulvik RJ. The liver in haemochromatosis. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:219-24.
24. Huster D. [Wilson disease]. *Internist (Berl)*. 2018;59(2):159-74.
25. Rong G, Wang H, Bowlus CL, Wang C, Lu Y, Zeng Z, et al. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(2-3):132-41.
26. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2000;45(10):1944-8.
27. Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(5):578-82.

28. Tardu A, Karagul S, Yagci MA, Ertugrul I, Sumer F, Kirmizi S, et al. Histopathological Examination of Explanted Liver After Transplantation in Patients With Cryptogenic Cirrhosis. *Transplant Proc.* 2015;47(5):1450-2.
29. Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, Garcia-Criado A, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol.* 2018;101:72-81.
30. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *The American journal of gastroenterology.* 2010;105(3):599-609.
31. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol.* 2011;54(4):723-8.
32. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut.* 2010;59(5):638-44.
33. Lincke T, Boll D, Zech C. Bildgebung des hepatozellulären Karzinoms. *Radiologie up2date.* 2016;16(04):295-310.
34. Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, Yoshikawa J, Takashima T, Nakanuma Y, et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology.* 1991;178(2):493-7.
35. Lim JH, Choi D, Kim SH, Lee SJ, Lee WJ, Lim HK, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: value of adding delayed phase imaging to dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(1):67-73.
36. Kloeckner R, Pinto Dos Santos D, Kreitner KF, Leicher-Duber A, Weinmann A, Mittler J, et al. Quantitative assessment of washout in hepatocellular carcinoma using MRI. *BMC cancer.* 2016;16(1):758.
37. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(1):71-90.
38. Guo J, Seo Y, Ren S, Hong S, Lee D, Kim S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced multidetector computed tomography and gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(10):1960-72.

39. Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, Maddern G. Gadoteric acid-enhanced MRI for the characterization of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;45(1):281-90.
40. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kielar AZ, Tang A, Fowler KJ, et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2017;37(7):1994-2017.
41. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.; 2019.
42. Lee YH, Hsu CY, Chu CW, Liu PH, Hsia CY, Huang YH, et al. A new Child-Turcotte-Pugh class 0 for patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact and ability to improve the current staging systems. *PLoS One*. 2014;9(6):e99115.
43. Radiology ACo. CT/MRT LI-RADS® v2018 2018 [Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/Translations/LI-RADS-2018-CT-MRI-Core-German.pdf?la=en>].
44. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
45. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):61-74.
46. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;17 Suppl 2:S44-57.
47. Luo W, Zhang Y, He G, Yu M, Zheng M, Liu L, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):126.
48. Raoul JL, Forner A, Bolondi L, Cheung TT, KloECKner R, de Baere T. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer treatment reviews*. 2019;72:28-36.
49. Kirstein MM, Voigtlander T, Schweitzer N, Hinrichs JB, Marquardt J, Worns MA, et al. Transarterial chemoembolization versus sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic disease. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(2):238-46.

50. Keating GM. Sorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Target Oncol.* 2017;12(2):243-53.
51. Yau T, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Kang YK, Hou MM, et al. Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian cohort analysis. *J Hepatol.* 2019;71(3):543-52.
52. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):193-202.
53. Richard S. Finn MD, Shukui Qin, Peter R. Galle, Andrew X. Zhu, Masafumi Ikeda, Tae-You Kim, Derek-Zhen Xu, Wendy Verret, Juan Liu, William Grossman, and Ann-Lii Cheng. IMbrave150: A randomized phase III study of 1L atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2018.
54. Xiang X, Lau WY, Wu ZY, Zhao C, Ma YL, Xiang BD, et al. Transarterial chemoembolization versus best supportive care for patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a multicenter study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2019;45(8):1460-7.
55. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, S3-Leitlinie (Langversion 1.0) 2013 [12.01.2018:[Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf].
56. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, Jimi A, Yamaguchi R, Sakamoto K, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 Consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer.* 1983;51(5):863-77.
57. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010;51(4):1274-83.
58. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int.* 2009;29(4):502-10.
59. Mahringer-Kunz A, Steinle V, Duber C, Weinmann A, Koch S, Schmidtman I, et al. Extent of portal vein tumour thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma: The more, the worse? *Liver Int.* 2019;39(2):324-31.

60. Chung SM, Yoon CJ, Lee SS, Hong S, Chung JW, Yang SW, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma that invades hepatic vein or inferior vena cava. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(6):1507-15.
61. Wang Y, Ma L, Yuan Z, Zheng J, Li W. Percutaneous thermal ablation combined with TACE versus TACE monotherapy in the treatment for liver cancer with hepatic vein tumor thrombus: A retrospective study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201525.
62. Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, Shindoh J, Takemura N, Aoki T, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol*. 2014;61(3):583-8.
63. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-80.
64. Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World J Hepatol*. 2015;7(3):406-24.
65. Schünke M SE, Schumacher U et al. . Prometheus LernAtlas - Innere Organe. 3.24 V. portae hepatis: venöse Drainage von Magen, Duodenum, Pankreas und Milz.: Thieme; 2018.
66. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan. *The Japanese journal of surgery*. 1989;19(1):98-129.
67. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M, et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(3):279-89.
68. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
69. Canellas R, Mehrkhani F, Patino M, Kambadakone A, Sahani D. Characterization of Portal Vein Thrombosis (Neoplastic Versus Bland) on CT Images Using Software-Based Texture Analysis and Thrombus Density (Hounsfield Units). *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(5):W81-W7.
70. Thompson SM, Wells ML, Andrews JC, Ehman EC, Menias CO, Hallemeier CL, et al. Venous invasion by hepatic tumors: imaging appearance and implications for management. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(8):1947-67.

71. Higaki T, Yamazaki S, Moriguchi M, Nakayama H, Kurokawa T, Takayama T. Indication for surgical resection in patients with hepatocellular carcinoma with major vascular invasion. *Biosci Trends*. 2017;11(5):581-7.
72. Lencioni R, Montal R, Torres F, Park JW, Decaens T, Raoul JL, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced HCC. *J Hepatol*. 2017.
73. Kneuertz PJ, Demirjian A, Firoozmand A, Corona-Villalobos C, Bhagat N, Herman J, et al. Diffuse infiltrative hepatocellular carcinoma: assessment of presentation, treatment, and outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2897-907.
74. Joiner BJ, Simpson AL, Leal JN, D'Angelica MI, Do RK. Assessing splenic enlargement on CT by unidimensional measurement changes in patients with colorectal liver metastases. *Abdom Imaging*. 2015;40(7):2338-44.
75. Lee J, Kim KW, Lee H, Lee SJ, Choi S, Jeong WK, et al. Semiautomated spleen volumetry with diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med*. 2012;68(1):305-10.
76. Nuffer Z, Marini T, Rupasov A, Kwak S, Bhatt S. The Best Single Measurement for Assessing Splenomegaly in Patients with Cirrhotic Liver Morphology. *Acad Radiol*. 2017;24(12):1510-6.
77. Kim HC, Lee JH, Chung JW, Kang B, Yoon JH, Kim YJ, et al. Transarterial chemoembolization with additional cisplatin infusion for hepatocellular carcinoma invading the hepatic vein. *J Vasc Interv Radiol*. 2013;24(2):274-83.
78. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*. 2006;131(2):461-9.
79. Zhang YF, Wei W, Guo ZX, Wang JH, Shi M, Guo RP. Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with hepatic vein tumor thrombus. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(9):837-43.
80. Tang Y, Yu H, Zhang L, Wang K, Guo W, Shi J, et al. Experimental study on enhancement of the metastatic potential of portal vein tumor thrombus-originated hepatocellular carcinoma cells using portal vein serum. *Chin J Cancer Res*. 2014;26(5):588-95.
81. Mitsunobu M, Toyosaka A, Oriyama T, et al. . Intrahepatic metastases in hepatocellular carcinoma: the role of the portal vein as an efferent vessel. *Clin Exp Metast* 1996.

82. Subbotin VM. A hypothesis on paradoxical privileged portal vein metastasis of hepatocellular carcinoma. Can organ evolution shed light on patterns of human pathology, and vice versa? *Med Hypotheses*. 2019;126:109-28.
83. Choi BI. Vascular invasion by hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*. 1995;20(3):277-8.
84. Nakashima T, Kojiro M. *Hepatocellular Carcinoma - An Atlas of Its Pathology*: Springer Japan; 1987.
85. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. . *Cancer metastasis reviews*. 1889;8(2):98-101.
86. Gaus W, Muche R. *Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*: Schattauer; 2017.
87. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, et al. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*. 2014;3(3-4):458-68.
88. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1691-700 e3.

Danksagung

Lebenslauf

- seit 11/2019 **Uniklinik Köln – Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie**
Assistenzärztin
- 08/2019 Approbation als Ärztin
- 05/2019 Abschluss des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (M3)
- 01 – 04/2019 **Klinikum Worms**
Praktisches Jahr – 3. Tertial (Innere Medizin)
- 11 – 12/2018 **Universitätsmedizin Mainz**
Praktisches Jahr – 2. Tertial (Anästhesie, Neurochirurgie)
- 09 – 11/2018 **The University Teaching Hospital of Kigali, Ruanda**
Praktisches Jahr – 2. Tertial (Allgemeinchirurgie)
- 05 – 09/2018 **Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz**
Praktisches Jahr – 1. Tertial (Radiologie)
- 04/2018 Abschluss des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (M2)
- 09/2014 Abschluss des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (M1)
- 10/2012
– 09/2019 **Johannes Gutenberg-Universität Mainz**
Studium der Humanmedizin
- 06/2012 **Evangelisch Stiftisches Gymnasium Gütersloh**
Abitur