

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

Die Knochendichte als prognostischer Indikator des Gesamtüberlebens bei
Patient*innen mit hepatozellulärem Karzinom und einer portalvenösen
Tumorthrombose

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

Vorgelegt von

Lorena Juliane Heim
aus Lindenfels

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 21. August 2026

Nachnutzungslizenz: Namensnennung (CC-BY-4.0)

Für meine beiden Großväter

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC).....	3
2.1.1 Epidemiologie	3
2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	3
2.1.3 Diagnostik.....	4
2.1.4 Stagingssysteme und Therapiestratifizierung	6
2.1.5 Evaluation des Therapieansprechens	15
2.1.6 Prognose	16
2.1.7 Portalvenöse Tumorthrombose (PVTT)	17
2.2 Knochendichte (BMD) als Prognosefaktor	19
3 Material und Methoden	23
3.1 Patient*innen.....	23
3.2 Datenerhebung.....	23
3.3 Erfassung der Knochendichte.....	24
3.4 Statistik.....	25
4 Ergebnisse	27
4.1 Übersicht über die patientenspezifischen Parameter des Kollektivs	27
4.2 Knochendichte und ihr Einfluss auf das Überleben.....	30
4.3 Subgruppenanalyse: Knochendichte und ihr Einfluss auf das Überleben bei synchroner und metachroner PVTT	33
4.4 Knochendichte als unabhängiger Prognosefaktor.....	35
4.5 Korrelationsanalyse der Knochendichte mit Parametern der Leberfunktion und Tumorlast.....	39
4.6 Subgruppenanalyse: Zusammenhang zwischen Knochendichte und dem HCC- Wachstumsmuster	40
5 Diskussion.....	43
5.1 Datenerhebung und Methodik	44
5.2 Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs.....	46
5.3 Die Rolle der Knochendichte	48
5.4 Limitationen.....	51
5.5 Fazit	52
6 Zusammenfassung.....	54
6.1 Ziele der Arbeit.....	54
6.2 Methodik.....	54
6.3 Ergebnisse	54
6.4 Schlussfolgerung.....	55

7	Literaturverzeichnis	56
8	Danksagung	63
9	Tabellarischer Lebenslauf	64

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALBI	Albumin-Bilirubin
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMD	Bone mineral density (Knochendichte)
BSC	Best supportive care
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DEB-TACE	Drug-Eluting Bead Transarterielle Chemoembolisation
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHM	Extrahepatische Tumormanifestation
FDG-PET	Fluordesoxyglucose- Positronenemissionstomographie
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HKLC	Hong Kong Liver Cancer
HR	Hazard ratio
HU	Hounsfield Einheiten
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IRE	Irreversible Elektroporation
IQR	Interquartilsabstand

KI	Künstliche Intelligenz
KM	Kontrastmittel
LWK	Lendenwirbelkörper
MASLD	Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease
MESH	Model to Estimate Survival for HCC
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
PEI	Perkutane Ethanol-Injektion
PVTT	Portalvenöse Tumorthrombose
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TNM	Tumor, Lymphknoten und Metastasen (Klassifikationssystem)
UCSF	University of California, San Francisco
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Diagnostikalgorithmus nach EASL (2)	6
Abb. 2 Therapiealgorithmus nach BCLC, Update 2022 (35)	8
Abb. 3 Systemische Therapie bei HCC nach der deutschen S3-Leitlinie zum HCC (3).....	13
Abb. 4 Therapiealgorithmus nach BCLC, Update 2022 (35)	14
Abb. 5 Patientenauswahl und Datenerhebung. Erstellt mit „BioRender.com“ (Lizenz eingeholt). Übernommen aus der Originalarbeit (112).....	25
Abb. 6 Verteilung der Knochendichte nach Geschlecht, (A) zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose, (B) zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).....	30
Abb. 7 Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose, aufgeteilt nach hoher und niedriger Knochendichte. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).....	31
Abb. 8 Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose, aufgeteilt nach hoher und niedriger Knochendichte. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).....	32
Abb. 9 Subgruppenanalyse der Patient*innen mit synchroner und metachroner PVTT-Diagnose. A) Synchrone PVTT-Diagnose, B) Metachrone PVTT-Diagnose berechnet ab HCC-Erstdiagnose, C) Metachrone PVTT-Diagnose berechnet ab PVTT-Diagnose. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).	34
Abb. 10 Verteilung der Knochendichte bei verschiedenen HCC-Wachstumsmustern, A) zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose, B) zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).	40
Abb. 11 Verteilung der Knochendichte bei Patient*innen mit und ohne extrahepatische Tumormanifestation, A) zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose, B) zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).....	42

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 TNM-Klassifikation modifiziert nach der 8. Edition der AJCC/UICC (33).....	7
Tab. 2 Stadieneinteilung modifiziert nach der 8. Edition der AJCC/UICC (33).	7
Tab. 3 Gesamtansprechen nach mRECIST modifiziert nach Llovet et al.(91).....	16
Tab. 4 PVTT-Klassifikation modifiziert nach der „Liver Cancer Study Group of Japan“ (100, 101).....	18
Tab. 5 Übersicht der aktuellen Literatur: Knochendichte als Prognosefaktor bei HCC.....	20
Tab. 6 Patienteneigenschaften. Übernommen aus der Originalarbeit (112).....	29
Tab. 7 Ersttherapie nach HCC- bzw. PVTT-Diagnose. Übernommen aus der Originalarbeit (112).....	29
Tab. 8 Univariate und multivariate Cox-Regressions-Analyse zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose. Übernommen aus der Originalarbeit (112).....	36
Tab. 9 Univariate und multivariate Cox-Regressions-Analyse zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose. Übernommen aus der Originalarbeit (112).....	38
Tab. 10 Korrelation zwischen der Knochendichte und Surrogatparametern der Leberfunktion sowie der Tumorlast. Übernommen aus der Originalarbeit (112).....	39

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört zu den sechs häufigsten Tumorentitäten weltweit und verursacht die drittmeisten krebsbedingten Todesfälle (1). Die meisten HCCs entstehen im Rahmen einer Leberzirrhose (2). Für die Diagnostik eines HCC werden neben der Histologie auch bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel (KM) eingesetzt (2, 3). Eine Besonderheit beim HCC ist, dass zur Diagnosesicherung eine Biopsie nicht zwingend erforderlich ist. Hier kann die Diagnose bei bestehender Leberzirrhose, chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion oder bekanntem HCC auch anhand charakteristischer Merkmale in der Bildgebung erfolgen, wie etwa dem typischen Kontrastmittelverhalten (2).

Westliche Leitlinien wie zum Beispiel die deutsche S3-Leitlinie oder die der Europäischen Lebergesellschaft („European Association for the Study of the Liver“=EASL) empfehlen die Einteilung des HCC anhand der „Barcelona Clinic Liver Cancer“ (BCLC)-Klassifikation (2, 3). Neben der Tumorlast werden auch die Leberfunktion sowie der physische Allgemeinzustand der Patient*innen berücksichtigt. Des Weiteren spielen auch die portalvenöse Tumordinfiltration und die Fernmetastasierung eine wichtige Rolle (3, 4). In Abhängigkeit vom BCLC-Stadium erfolgt die Therapie, wobei hier operative, lokoregionäre und systemische Therapien zum Einsatz kommen (3-5). Patient*innen, die eine portalvenöse Tumorthrombose (PVTT) haben, werden in höhere BCLC-Stadien (mindestens BCLC-C) eingeteilt und besitzen eine deutlich geringere Überlebenszeit (6).

Bisher werden Surrogate für die Tumorlast, den Grad der Leberfunktion und den physischen Allgemeinzustand der Patient*innen für die Prognose- und Therapiestratifizierung genutzt (4). In den letzten Jahren hat sich die Forschung mit klinischen, laborchemischen und bildmorphologischen prognoserelevanten Faktoren beschäftigt, um neuartige Ansätze für eine verbesserte individuelle Prognosevorhersage zu finden. Ein Ansatz ist zum Beispiel den physischen Allgemeinzustand von Patient*innen zu objektivieren, in dem verschiedene Körperkompartimente und -strukturen anhand verfügbarer Bilddatensätze quantifiziert werden (7). Mittels dieser sogenannten „Body-Composition“-Parameter versucht man den Gesamtzustand sowie den Ernährungszustand von Patient*innen abzubilden. Hierzu gehören zum Beispiel die Quantifizierung der Muskelmasse oder der Knochendichte (BMD) (8, 9). Ziel ist es mit diesen „Body-Composition“-Parametern eine bessere Therapiestratifizierung der Patient*innen vornehmen zu können, um den Einzelnen möglichst optimal behandeln zu können (9).

Für die Knochendichtemessung ist die „Dual Energy X-ray Absorptiometry“ (DXA) der Goldstandard, aber verschiedene Arbeiten der letzten Jahre konnten zeigen, dass die

Knochendichte auch mittels CT-Bilddaten erfasst werden kann. So konnten zum Beispiel Pickhardt et al. zeigen, dass auch die Messung der Hounsfield Einheiten (HU) in der Spongiosa der Wirbelkörper von CT-Bildern eine zuverlässige Einteilung, ob eine Osteopenie vorliegt oder nicht, zulässt (10). Laut Pickhardt et al. kann unterhalb von 160 HU von einer Osteopenie ausgegangen werden (10).

Nicht nur die Osteopenie kann bei CT-Untersuchungen nebenbei als opportunistischer Marker miterfasst werden, sondern auch weitere „Body-Composition“-Parameter wie zum Beispiel die Sarkopenie. Einige Studien konnten zeigen, dass einer Sarkopenie ein Verlust der Knochendichte vorausgeht, weshalb die Osteopenie auch als früher Marker für einen physischen Abbau gelten kann (11, 12).

In der Literatur befassen sich bereits einige Studien mit dem Thema HCC und Knochendichte. So konnte für Patient*innen mit HCC, die eine Lebertransplantation oder eine Resektion erhalten haben, nachgewiesen werden, dass eine geringere Knochendichte mit einem schlechteren Überleben einhergeht (11, 13). Darüber hinaus konnte für ein großes Patient*innenkollektiv gezeigt werden, dass Patient*innen, die an einem HCC erkrankt sind und eine Behandlung mit transarterieller Chemoembolisation (TACE) erhalten haben, ein längeres Überleben haben, wenn sie eine hohe Knochendichte besitzen (14).

Eine häufige Komplikation von Patient*innen mit HCC ist die portalvenöse Tumorthrombose (PVTT), also ein (Teil-)Verschluss von Pfortaderästen oder des Pfortaderhauptstammes durch ein Einwachsen des Tumors in das Blutgefäß, oft begleitet durch einen Appositionsthrombus (6, 15). Patient*innen mit einer PVTT haben eine deutlich schlechtere Prognose als Patient*innen ohne PVTT (6, 16). Beispielsweise konnten Mähringer-Kunz et al. zeigen, dass Patient*innen ohne eine PVTT ein medianes Überleben nach HCC-Diagnose von ca. 35,7 Monaten haben, wohingegen Patient*innen mit PVTT ein medianes Überleben von ca. 7,2 Monaten haben ($p < 0,001$) (6).

Bisher ist nur wenig über Risikofaktoren, die das Überleben von Patient*innen mit HCC und PVTT beeinflussen, bekannt. Bis dato gibt es keine Studien, die zeigen, welche Rolle die Knochendichte bei Patient*innen mit HCC und PVTT spielt (17). Möglicherweise können auch mithilfe der Knochendichte und anderer „Body-Composition“-Parameter für Patient*innen mit unterschiedlicher physischer Konstitution verschiedene therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden, sodass letztendlich eine optimierte und individuelle Therapie eingeleitet werden kann.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb die prognostische Relevanz der Knochendichte bei Patient*innen mit HCC und PVTT zu untersuchen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

2.1.1 Epidemiologie

Das HCC ist die sechsthäufigste Krebsart und die am dritthäufigsten zum Tode führende Krebsart weltweit (1). Zudem ist es für über 90% der primären Lebermalignome ursächlich (4). Die Inzidenz primärer Lebermalignome steigt auch in Deutschland seit Jahren: von 5912 Fällen im Jahre 1999 auf 8943 Fälle im Jahre 2017. Für die steigende Inzidenz des HCC in der westlichen Welt sind unter anderem die Zunahme der Inzidenzen der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, der „Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease“ (MASLD) und der „Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis“ (MASH) verantwortlich (3). Die HCC-Inzidenz variiert je nach geographischer Lage sehr stark. In Deutschland, als nordeuropäischer Staat, wie auch in Südamerika und Nordamerika sind die Inzidenzen des HCC relativ niedrig (18). In Südeuropa liegt die Inzidenz im mittleren Bereich und in Ost-Asien sowie in Afrika südlich der Sahara ist sie am höchsten. Über 80% der HCC-Erkrankungen treten in Gebieten mit den höchsten Inzidenzen auf (18). Männer sind häufiger betroffen als Frauen, wobei die Geschlechterverteilung bei ca. 2-2,5:1 (4) liegt. In China liegt das Alter bei HCC-Diagnose im Mittel bei 55-59 Jahren. In Europa und Nordamerika hingegen liegt es im Mittel bei 63-65 Jahren (18). Die Mortalitätsrate pro 100.000 Erkrankten betrug in Deutschland bei Männern im Zeitraum von 1990-1994 2,49 und im Zeitraum von 2000-2004 2,89. Auch in den USA, Japan und weiteren europäischen Staaten wurde eine steigende Mortalität festgestellt (19).

2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die meisten HCCs entstehen im Rahmen einer Leberzirrhose (2). Eine Zirrhose kann beispielsweise durch eine chronische HBV-Infektion, eine chronische HCV-Infektion, übermäßigen Alkoholkonsum oder eine Hämochromatose verursacht werden. Bei einer Zirrhose durch HBV- bzw. HCV-Infektion entsteht mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 10-15% bzw. 17-30% in fünf Jahren ein HCC, während bei einer alkoholbedingten Zirrhose ca. 8% der Erkrankten in fünf Jahren ein HCC entwickeln (20). In Deutschland wird das HCC zu 44% durch Alkohol, zu 33% durch eine HCV- und zu 8% durch eine HBV-Infektion verursacht (21). Die häufigste Ursache des HCC in Ostasien und in Afrika südlich der Sahara hingegen ist eine HBV-Infektion. Allerdings ist einer HBV-Infektion durch Impfungen gut vorzubeugen, weshalb diese, zum Beispiel in Deutschland, nur eine untergeordnete Rolle in der HCC-Entstehung spielt (21).

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC sind M. Gaucher, Alpha1-Antitrypsinmangel, akute intermittierende Porphyrrie, Tyrosinämie Typ 1 sowie Glykogenspeicherkrankheiten (3).

Auch durch die MASLD oder MASH kann ein HCC entstehen. Diese sind oft assoziiert mit einem metabolischen Syndrom (3, 22, 23). Laut Dyson et al. ist MASLD für bis zu 35% der HCC in England verantwortlich, mit steigender Tendenz (24). Im Rahmen einer MASLD kann auch eine Zirrhose auftreten, aber auch die Entstehung eines HCC ohne Zirrhose bei MASLD wurde in dieser Studie bei ca. 23% der HCC-Erkrankten beobachtet (24).

2.1.3 Diagnostik

Eine Besonderheit in der Diagnostik des HCC ist, dass keine Biopsie erfolgen muss (3). Meist kann das HCC in zirrhotischer Leber mittels kontrastverstärkter bildgebender Verfahren diagnostiziert werden. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt eine Biopsie nur, wenn kein eindeutiges Ergebnis in zwei unabhängigen bildgebenden Verfahren zu ermitteln ist (3).

Sowohl die CT als auch die MRT mit KM sind laut EASL das diagnostische Mittel der Wahl zur Detektion eines HCC bei Patient*innen mit Leberzirrhose, chronischer HBV-Infektion oder einem bekanntem HCC (siehe linker Weg der Abb. 1) (2). Die diagnostischen Kriterien hierbei sind ein spärarterielles Anreichern von KM in der HCC-verdächtigen Läsion sowie ein anschließendes „Wash-out“-Phänomen des KMs (2). Die MRT ist laut der deutschen Leitlinie insofern zu bevorzugen, als dass sie eine höhere Sensitivität hat als die CT (3). Beide Verfahren besitzen eine ähnliche Spezifität (25-27). Gerade bei kleineren Läsionen (unter 2 cm) ist der Unterschied in der Sensitivität der beiden Verfahren deutlicher zu beobachten. Auch hier hat die MRT eine bessere Sensitivität (27).

Im „Contrast-enhanced ultrasound“ (CEUS) zeigt das HCC, wie im MRT oder CT, ein arterielles „Hyperenhancement“ von Kontrastmittel mit anschließendem „Wash-out“. CEUS wird von der EASL trotz verbesserter diagnostischer Kriterien nicht als primäres diagnostisches Verfahren empfohlen, da CT und MRT eine höhere Sensitivität haben und mittels CT und MRT besser die ganze Leber beurteilt werden kann (2), zudem ist CEUS immer untersucherabhängig. CEUS kann aber genutzt werden, wenn CT und MRT keine eindeutige Diagnose zulassen (2). Die deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCC hingegen empfiehlt eine MRT oder ein CEUS zur primären Diagnostik bei Verdacht auf ein HCC in einer zirrhotischen Leber (3).

Bei unklaren Befunden in CT, MRT oder CEUS bei Patient*innen mit Leberzirrhose kann entweder eine erneute Bildgebung in drei Monaten oder eine bioptische Sicherung erfolgen, um eine genaue Diagnose zu stellen. Eine Biopsie sollte bei allen Patient*innen ohne

Leberzirrhose oder chronische HBV-Infektion oder bekanntem HCC erfolgen (siehe rechter Weg der Abb. 1), da es hier keine etablierten bildgebenden Verfahren zur Diagnosestellung eines HCC gibt (2-4). Die Risiken einer Biopsie wie Nachblutung oder Tumorverschleppung in den Stichkanal sind als gering einzuschätzen (28, 29). Auch konnte gezeigt werden, dass eine Tumorverschleppung in den Stichkanal keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patient*innen hat (29, 30). Die Mortalität nach einer Leberpunktion liegt laut Rockey et al. bei ca. 0,01% (28). Die diagnostische Sicherheit und die damit verbundenen besseren Therapiemöglichkeiten überwiegen hier eindeutig die genannten Risiken. Falls durch die klassische histologische Untersuchung kein eindeutiges Ergebnis festzustellen ist, gibt es einige immunhistochemische Marker wie HSP70, Glypican 3 und Glutaminsynthetase, die die Diagnose eines HCC untermauern können (31).

Die 18F-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) eignet sich nicht zur Diagnostik eines HCC, da viele HCCs keine Anreicherung des „Tracers“ zeigen (2, 3). Allerdings geht eine Anreicherung eines HCC im FDG-PET vermutlich mit einer schlechteren Prognose einher (32).

In der nachfolgenden Abbildung ist der Diagnostikalgorithmus dargestellt wie er von der EASL empfohlen wird (s. Abb. 1):

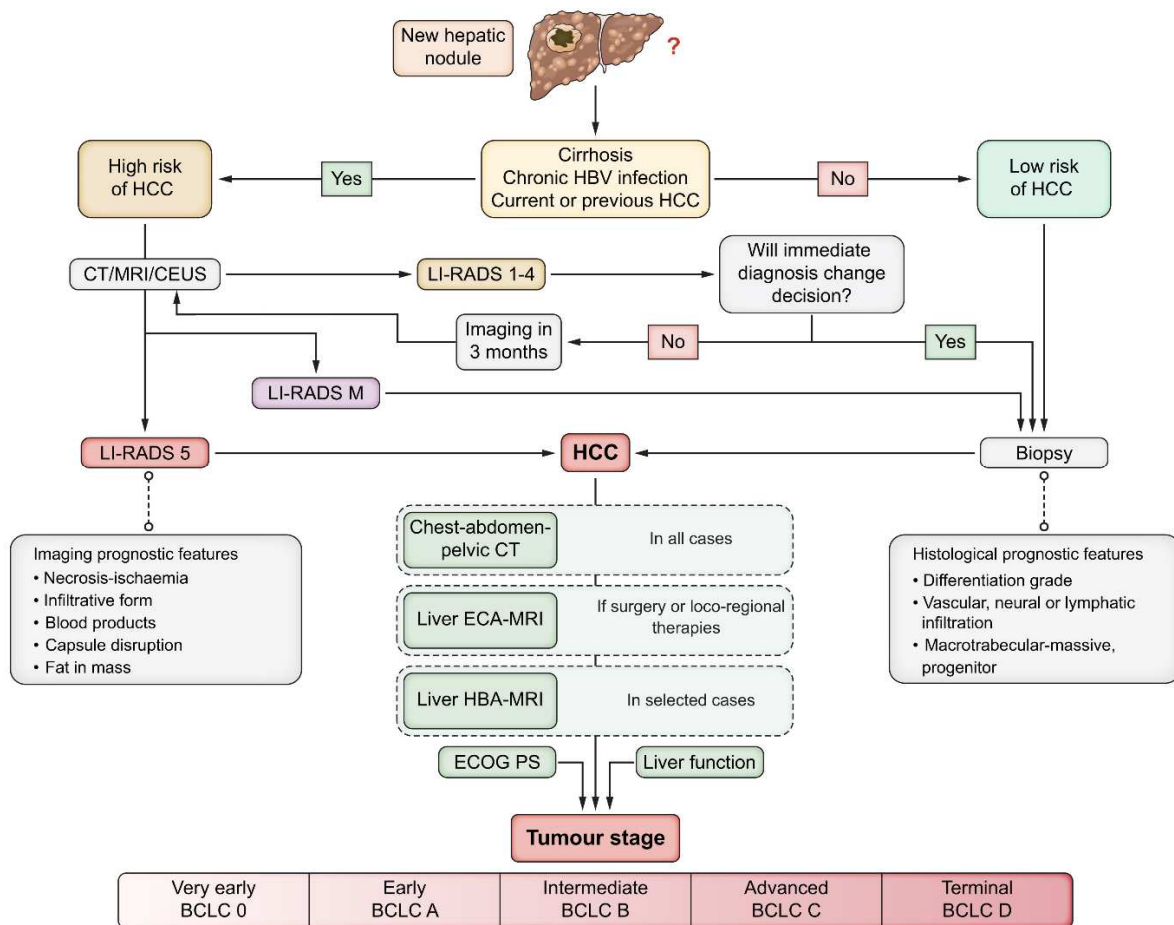


Abb. 1 Diagnostikalgorithmus nach EASL (2)

2.1.4 Stagingssysteme und Therapiestratifizierung

Zur Ausbreitungsdiagnostik des HCC vor einer möglichen Therapie empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie zum HCC eine CT oder MRT des Abdomens sowie eine CT-Thorax (3). Die EASL empfiehlt eine CT-Thorax/Abdomen (2). Anschließend kann mithilfe der Bilddaten und weiterer erhobener Parameter eine Einteilung des HCC nach verschiedenen „Stagingssystemen“ vorgenommen werden (3).

2.1.4.1 Stagingssysteme

Eine mögliche Einteilung des HCC erfolgt nach den Stadien des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) bzw. der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC), die durch die nachfolgenden Tabellen veranschaulicht werden soll (Tab. 1 und Tab. 2):

T-/N-/M- Stadium	Kriterien
T1a	Einzelner Tumor ≤ 2 cm mit oder ohne Gefäßinfiltration
T1b	Einzelner Tumor > 2 cm ohne Gefäßinfiltration
T2	Einzelner Tumor > 2 cm mit Gefäßinfiltration; oder multiple Tumoren, von denen keiner > 5 cm ist
T3	Multiple Tumoren von denen mindestens einer > 5 cm ist
T4	Tumor infiltriert in einen Hauptast der Portalvene oder der Vena hepatica, oder in benachbarte Organe (abgesehen von der Gallenblase) oder hat das viszerale Peritoneum durchbrochen
N0	Keine regionalen Lymphknoten befallen
N1	Regionale Lymphknoten sind befallen
M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung

Tab. 1 TNM-Klassifikation modifiziert nach der 8. Edition der AJCC/UICC (33).

Stadium	Kriterien
IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0
II	T2 N0 M0
IIIA	T3 N0 M0
IIIB	T4 N0 M0
IVA	Jedes T N1 M0
IVB	Jedes T, Jedes N M1

Tab. 2 Stadieneinteilung modifiziert nach der 8. Edition der AJCC/UICC (33).

Eine weitere mögliche Stadieneinteilung des HCC erfolgt nach der BCLC-Klassifikation (siehe Abb. 2). Diese Klassifikation wird, insbesondere von den westlichen Leitlinien, wie zum Beispiel der EASL, zur Einteilung empfohlen (2, 4). In dieses Klassifikationssystem fließen die Tumorausbreitung (Größe und Anzahl der tumorösen Läsionen, Vorliegen einer Gefäßinvasion sowie extrahepatischer Tumormanifestationen), die Leberfunktion (in der Regel anhand des „Child-Pugh-Scores“) sowie der physische Allgemeinzustand der Patient*innen (nach der „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG)) ein (5, 34, 35). Die BCLC-Klassifikation umfasst auch eine Prognose bezüglich des Überlebens und stellt in Abhängigkeit des Stadiums der Erkrankung verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Auswahl (s. Abb. 2).

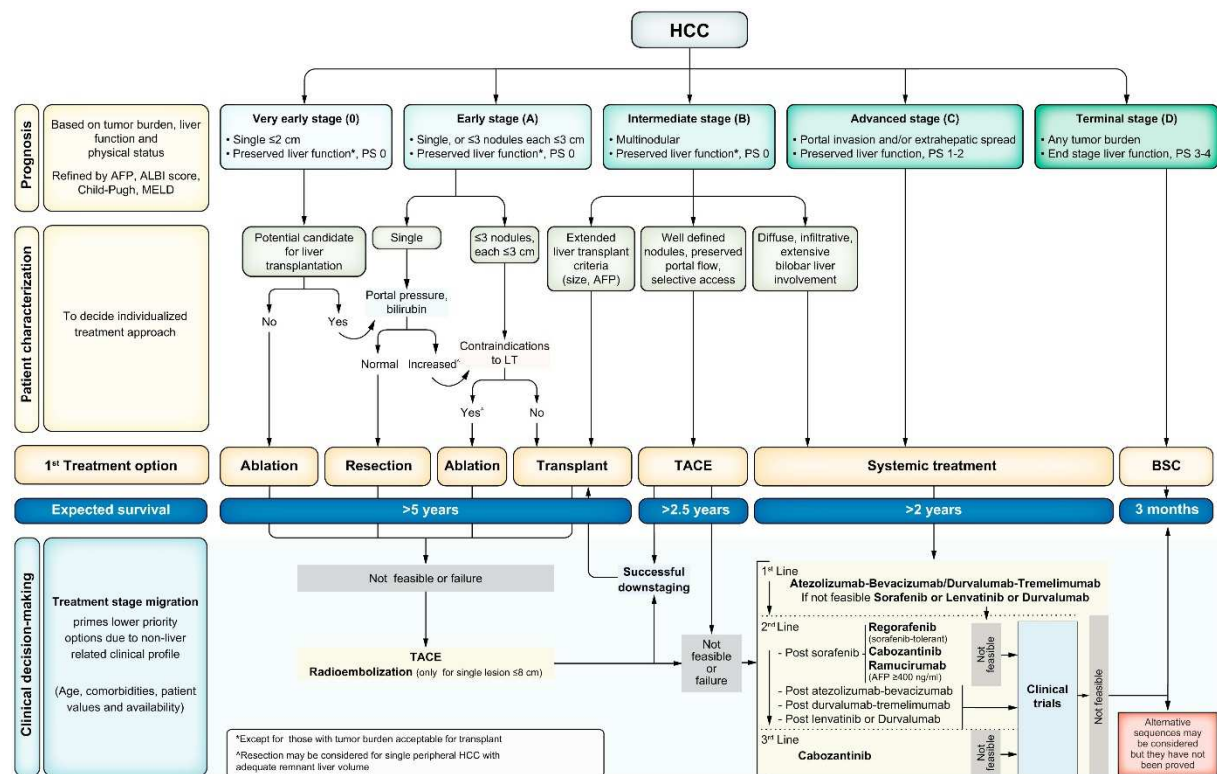


Abb. 2 Therapiealgorithmus nach BCLC, Update 2022 (35)

2.1.4.2 Therapie: Leberresektion

Wenn ein HCC in einer Leber ohne Zirrhose auftritt, ist die Resektion typischerweise die Therapie der Wahl (36). Bei einer nicht zirrhatischen Leber ist es möglich viel radikaler zu operieren und auch größere Tumoren zu resektieren als bei einer zirrhatischen Leber, denn ohne die Zirrhose ist die Leberfunktion nicht eingeschränkt und kann eine größere Resektion besser kompensieren. Auch das 5-Jahres-Gesamtüberleben ist nach Resektion in der Gruppe der Patient*innen mit nicht zirrhatischer Leber besser als mit zirrhatischer Leber (37-39).

Eine Resektion des HCC ist in zirrhatischen Lebern in BCLC-Stadium 0 und A von Bedeutung. Damit die Resektion mit möglichst wenig Komplikationen, insbesondere postoperativ, verlaufen kann, ist es wichtig vor der Operation die Leberfunktion, zum Beispiel anhand der „Child-Pugh“-Klassifikation, und das Ausmaß der portalen Hypertension zu beurteilen (3, 4). Die portale Hypertension wird im klinischen Alltag meist anhand von Aszites, Splenomegalie, Thrombozytenzahl < 100000/μL oder Varizen des Ösophagus festgestellt (3, 4, 38, 40). Hier können 5-Jahres-Überlebensraten von 65% erreicht werden (40).

Neuere Studien zeigten aber auch, dass Patient*innen in den BCLC-Stadien B und in seltenen Fällen auch C durchaus von einer Resektion profitieren können, sofern diese chirurgisch möglich ist und ausreichend restliches Leberparenchym übrigbleibt (40-42). Hier konnten 5-Jahres-Überlebensraten von 57% respektive 38% gezeigt werden (42).

Eine Resektion kann sowohl anatomisch, das heißt sich an den Grenzen der Lebersegmente orientierend, erfolgen als auch atypisch, also nicht anatomisch und meist parenchymsparender, stattfinden. Aktuell gibt es keine ausreichende Datenlage, welches der beiden Verfahren zu bevorzugen ist (43).

Des Weiteren kann die Resektion sowohl offen als auch minimalinvasiv erfolgen, wobei, gerade wenn im Verlauf noch eine Lebertransplantation stattfinden soll, von der deutschen Leitlinie ein minimalinvasives Vorgehen empfohlen wird (3).

2.1.4.3 *Therapie: Lebertransplantation*

Die Lebertransplantation ist die Therapieform mit der geringsten Rezidivrate und dem besten Überleben nach Behandlung (44). Durch verbesserte chirurgische sowie peri- und postoperative Behandlungsmöglichkeiten können inzwischen auch bei einer Resektion ähnlich gute Ergebnisse bezüglich des Überlebens erreicht werden (45). Allerdings behandelt nur die Lebertransplantation auch die Grunderkrankung Leberzirrhose. Sie wird primär im Stadium BCLC A, in Einzelfällen auch B, eingesetzt und vor allem dann, wenn keine vollständige Resektion des Tumors möglich ist (3).

Aufgrund der Knappheit der Organe wird vorher genau selektioniert, wer eine Lebertransplantation erhält, damit das Ergebnis nach Transplantation möglichst optimal ist. In Deutschland werden dafür die Mailand-Kriterien herangezogen (3), da bei Einhaltung dieser ein rezidivfreies Überleben von 83% und ein Gesamtüberleben nach 4 Jahren von 75% erreicht wird. Um die Mailand-Kriterien zu erfüllen, muss ein HCC folgenden Bedingungen entsprechen: solitärer Knoten ≤ 5 cm oder ≤ 3 Tumorknoten mit jeweils ≤ 3 cm; keine Gefäßinvasion und keine extrahepatische Tumormanifestation (46). Grundsätzlich kann auch außerhalb der Mailand-Kriterien transplantiert werden, hierzu können andere Kriterien wie zum Beispiel die „University of California San Francisco“ (UCSF)-Kriterien genutzt werden. Die UCSF-Kriterien haben gezeigt, dass für Tumore, die folgende Bedingungen erfüllen: solitärer Tumor $\leq 6,5$ cm oder ≤ 3 Tumorknoten, jeweils $\leq 4,5$ cm, Gesamtdurchmesser ≤ 8 cm, keine Gefäßinvasion und keine extrahepatische Tumormanifestation ein 5-Jahres-Überleben von 75,2% nach Transplantation erreicht werden kann (47).

In Deutschland darf nur im Rahmen des „Downstagings“ außerhalb der Mailand-Kriterien transplantiert werden. Hier werden zum Beispiel Patient*innen transplantiert, die die UCSF-Kriterien noch erfüllen (3). Es wird versucht mit Hilfe von lokoregionären Therapien wie TACE, Ablation oder einer Resektion einen Rückgang des Tumors zu erreichen, bis die Mailand-Kriterien erfüllt sind. Anschließend wird dann eine Transplantation durchgeführt (3, 48). Es konnte gezeigt werden, dass es sowohl für das 5-Jahres-Gesamtüberleben als auch für das

rezidivfreie Überleben keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Gruppe der Patient*innen, die seit Beginn die Mailand-Kriterien erfüllen, gibt (49, 50).

Kontraindikationen für eine Lebertransplantation sind zum Beispiel eine extrahepatische Tumormanifestation und/oder eine makrovaskuläre Invasion des Tumors in Lebergefäße. Beide Fälle gehen mit einer sehr hohen Rezidivrate und einem schlechten Überleben nach Transplantation einher (51-53).

Um HCC-Patient*innen auf der Warteliste für eine Transplantation halten zu können, werden „Bridging“-Therapien eingesetzt. Das Ziel hierbei ist, dass der Tumor über einen längeren Zeitraum innerhalb der Mailand-Kriterien bleibt, um die Voraussetzungen für die Transplantation zu erfüllen. „Bridging“-Therapien sind lokoregionäre Therapieverfahren, wie TACE, Ablation oder Resektion (48). Ein gutes Ansprechen auf die „Bridging“-Therapie geht mit einem besseren 5-Jahres-Überleben von 70% nach Transplantation einher. Bei schlechtem bzw. Nicht-Ansprechen auf die „Bridging“-Therapie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation bei 58% (54). Auch ein verbessertes rezidivfreies Überleben konnte bei Patient*innen mit einem Ansprechen auf die „Bridging“-Therapie gezeigt werden (55). Außerdem gilt ein niedriges oder auch sinkendes Alpha-Fetoprotein (AFP) während der „Bridging“-Therapien als prognostisch günstig für die Rezidivrate nach Transplantation (55, 56).

2.1.4.4 Therapie: Lokale Ablationsverfahren

Lokale Ablationsverfahren zur Behandlung eines HCC werden vor allem in den BCLC-Stadien 0 und A eingesetzt. Diese kann man einteilen in chemische Ablationsverfahren wie die perkutane Ethanol-Injektion (PEI) und in thermische Ablationsverfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA), die bei einer Temperatur von 60-100 °C wirken. Des Weiteren zählt zu den thermischen Ablationsverfahren auch die Kryoablation. Hier werden Temperaturen zwischen -20 °C und -60 °C genutzt, um das Gewebe zu zerstören. Um den Tumor präzise zu treffen, werden die Nadeln, die zur Intervention genutzt werden, mithilfe von CT, Ultraschall oder MRT platziert (4).

Bei der RFA wird durch hochfrequenten Strom Hitze erzeugt, die zur Zellnekrose rund um die eingebrachten Elektroden führt. Hierbei muss auch ein Sicherheitssaum aus Nekrose rund um den Tumor herum erzeugt werden (4). Eine RFA kann als primäre Therapiestrategie eingesetzt werden. Für die Gruppe BCLC 0 oder BCLC A konnte gezeigt werden, dass die RFA der chirurgischen Resektion bezüglich der Gesamtmortalität nicht unterlegen ist (57). Bei Tumoren zwischen 3 und 5 cm Größe ist eine Kombination von RFA und einer TACE besser in Bezug auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben als eine alleinige RFA (3, 58, 59).

In einer Studie von Tang et al. wurde ein 3-Jahres-Überleben von 27,9% für TACE, von 26,5% für RFA und von 45% für die Kombination aus TACE und RFA festgestellt (58).

Für PEI konnte gezeigt werden, dass sie der RFA sowohl im Gesamtüberleben als auch im rezidivfreien Überleben unterlegen ist (60-62), weshalb die deutsche Leitlinie davon abrät die PEI noch zu nutzen (3). Allerdings ist PEI laut Germani et al. in HCCs <2 cm RFA nicht unterlegen, was das Gesamtüberleben betrifft. Des Weiteren konnte diese Studie aber auch zeigen, dass für PEI mehr Sitzungen benötigt werden, um die vollständige Ablation eines HCC durchzuführen, als mittels RFA (60).

Die MWA nutzt elektromagnetische Wellen, um letztendlich Hitze zu erzeugen, die dann zu einer Nekrose führt. Metaanalysen konnten zeigen, dass MWA und RFA keine statistisch signifikanten Unterschiede aufweisen, was das rezidivfreie Überleben oder das Gesamtüberleben betrifft, sodass diese beiden Verfahren aktuell als gleichwertig zu betrachten sind (63, 64). Auch MWA kann man mit TACE kombinieren, was eine bessere Wirksamkeit bezüglich der lokalen Tumorkontrolle hat, insbesondere bei Tumoren der Größe 3-5 cm, als eine alleinige TACE (65).

Es gibt noch weitere Ablationstechniken wie die irreversible Elektroporation (IRE) und die stereotaktische Bestrahlung sowie Kryoablationen, die aber alle eine untergeordnete Rolle in der Therapie des HCC spielen und für die aktuell noch wenig Evidenz bezüglich der Wirksamkeit beim HCC vorliegt (3, 4).

2.1.4.5 Therapie: Intraarterielle Verfahren

Die TACE wird empfohlen bei Patient*innen im BCLC Stadium B. Bei der konventionellen TACE wird ein Chemotherapeutikum (z.B. Doxorubicin), Lipiodol und anschließend ein Embolisat über die tumorversorgenden Arterien so selektiv wie möglich über einen Mikrokatheter eingebracht (3, 4, 66). Für TACE konnte ein Überlebensvorteil gegenüber „Best supportive Care“ gezeigt werden (67, 68). Die TACE sollte eher nicht bei Pfortader-Thrombosen in den Hauptästen oder Tumordinfiltration der Hauptäste (3, 4, 66) sowie schlechter Leberfunktion eingesetzt werden (69, 70). Bei schlechter Leberfunktion vor TACE, kann es in manchen Fällen im Anschluss daran zu einer Dekompensation der Leberfunktion kommen (70).

Neben der konventionellen TACE gibt es auch noch die Transarterielle Chemoembolisation mit „Drug Eluting Beads“ (DEB-TACE). Sie unterscheidet sich insofern von der konventionellen TACE, als dass bei der DEB-TACE das Chemotherapeutikum und die Embolisat-Partikel verbunden sind und das Chemotherapeutikum langsam über einen längeren Zeitraum abgegeben wird, weshalb insgesamt geringere systemische Konzentrationen erreicht werden

(4, 66, 71). Allerdings konnten Studien keinen Vorteil, was das Gesamtüberleben betrifft, zeigen, sodass beide Verfahren als gleichwertig anzusehen sind (69, 72).

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung der Patient*innen im BCLC-Stadium B ist ein Verfahren, dass transarterielle Radioembolisation (TARE) oder auch selektive interne Radiotherapie (SIRT) genannt wird. Hierbei werden kleine Partikel verbunden mit dem beta-Strahler Yttrium 90 eingesetzt und über einen Katheter so weit wie möglich in die tumorzuführenden arteriellen Gefäße eingebracht (4, 66). Dieses Verfahren kann, im Gegensatz zur TACE, auch bei Infiltration oder Thrombose der Pfortader eingesetzt werden (66). Insgesamt sind SIRT und TACE in Bezug auf das Gesamtüberleben aber für die meisten Indikationen als gleichwertig zu betrachten (73). Jedoch ist die progressionsfreie Zeit bei SIRT länger als bei TACE (73, 74).

2.1.4.6 Therapie: Systemische Therapie

Eine systemische Therapie wird vor allem im BCLC-Stadium C eingesetzt. Als Erstlinientherapie wird Atezolizumab mit Bevacizumab oder Tremelimumab mit Durvalumab oder falls nicht möglich Sorafenib oder Lenvatinib oder Durvalumab eingesetzt (3). „Second-line“-Therapien sind Sorafenib, Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab (3) (s. Abb. 3).

Atezolizumab und Bevacizumab sind monoklonale Antikörper gegen PDL-1 bzw. gegen „vascular endothelial growth factor“ (VEGF). Diese Kombination hat einen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber einer Monotherapie mit Sorafenib gezeigt. Das 1-Jahres-Überleben liegt mit der Kombinationstherapie bei 67,2% und mit Sorafenib bei 54,6%. Auch ein längeres progressionsfreies Überleben ergab sich durch diese Kombinationstherapie bei gleichzeitig besserer Lebensqualität (75).

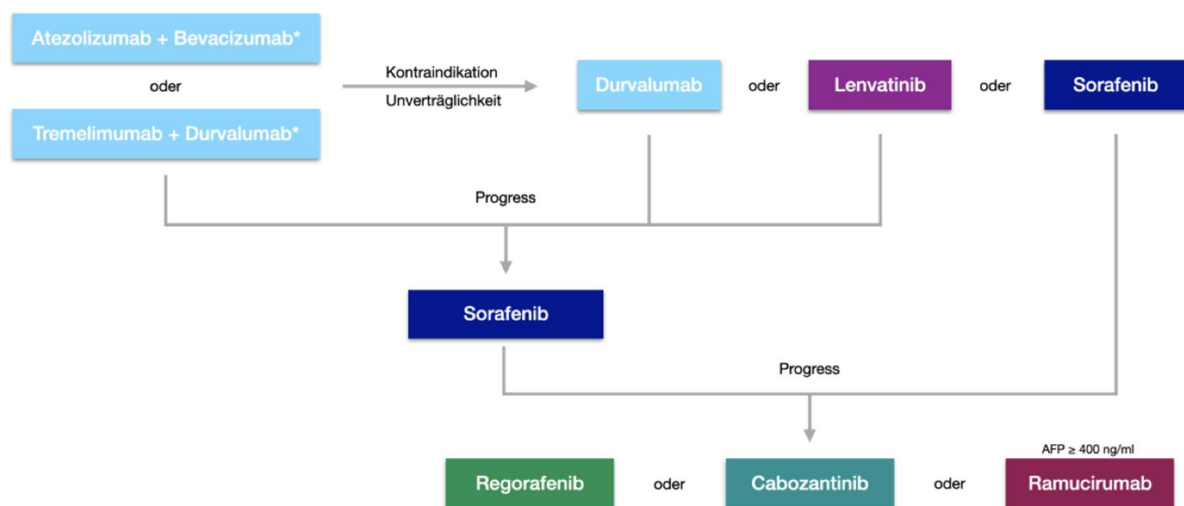
Tremelimumab und Durvalumab sind auch monoklonale Antikörper und „Checkpoint“-Inhibitoren. Tremelimumab richtet sich gegen das „cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4“ (CTLA4) und Durvalumab gegen PDL-1 (3, 76). Für diese Kombinationstherapie konnte ein verlängertes 3-Jahres-Überleben von 30,7% gegenüber Sorafenib mit 20,2% belegt werden. Allerdings konnten Abou-Alfa et al. kein längeres progressionsfreies Überleben zeigen (76).

Sorafenib sowie Lenvatinib sind Tyrosinkinase-Inhibitoren. Sorafenib war, bevor die Therapien mit monoklonalen Antikörpern zugelassen wurden, die Erstlinientherapie der Wahl. Für Sorafenib konnte ein besseres Gesamtüberleben gegenüber Placebo gezeigt werden (77, 78). Aktuell kann es laut deutscher S3-Leitlinie zum HCC auch als Zweitlinientherapie eingesetzt werden, wenn die Therapie mit Atezolizumab und Bevacizumab oder mit Tremelimumab und Durvalumab nicht erfolgreich war (3). Finn et al. zeigten eine Gleichwertigkeit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib in Bezug auf das Gesamtüberleben (79). Lenvatinib kann wie Sorafenib

auch als Erstlinientherapie eingesetzt werden, wenn Patient*innen zum Beispiel Autoimmunerkrankungen haben und damit nicht für eine der oben genannten Erstlinientherapien infrage kommen (3).

Regorafenib und Cabozantinib sind Tyrosinkinaseinhibitoren und kommen zum Einsatz, wenn es unter Sorafenib zu einem Progress des HCC kommt. Des Weiteren gibt es noch Ramucirumab, einen monoklonalen Antikörper gegen VEGF-Rezeptor-2, der aber nur bei einem AFP ≥ 400 ng/ml zugelassen ist. Dieser wird auch verwendet, wenn es zu einem Progress unter Sorafenib kommt. Für diese drei Medikamente konnte ein verlängertes Gesamtüberleben nach Progress unter Sorafenib gegenüber Placebo gezeigt werden (3, 80-82).

Nachfolgend der Therapiealgorithmus wie er von der deutschen Leitlinie empfohlen wird (3).



* Nach Leitlinie empfohlene zugelassene Möglichkeiten der Erstlinientherapie

Abb. 3 Systemische Therapie bei HCC nach der deutschen S3-Leitlinie zum HCC (3)

2.1.4.7 Therapie: Palliative Versorgung und „Best supportive Care“

Eine palliative Versorgung und „Best supportive Care“ (BSC) werden bei Patient*innen im Stadium BCLC D eingesetzt. Zu den wichtigsten Zielen in diesem Stadium zählt die Symptomkontrolle (5, 83).

Eine adäquate Schmerzlinderung durch Paracetamol (bei leichten Schmerzen) oder Opioide (bei mittleren bis starken Schmerzen) (4, 83, 84) ist eine sehr wichtige therapeutische Maßnahme, da über 80% aller Krebspatient*innen Schmerzen angeben (85). Bei einer

Therapie mit Opioiden ist zu beachten, dass zusätzlich eine Therapie der opioidinduzierten Obstipation erfolgen sollte (83).

Bei einzelnen Knochenmetastasen, die Schmerzen verursachen oder bei denen die Möglichkeit einer Spontanfraktur hoch ist, ist auch eine Bestrahlung möglich, wodurch es in über 80% der Fälle (86) zu einer Schmerzlinderung kommt und auch spontane Frakturen verhindert werden können (86, 87).

Auch andere Symptome wie Pruritus oder Fatigue sollten behandelt werden (83). Des Weiteren spielt in dieser Patientengruppe auch die Ernährung eine wichtige Rolle (83). Viele Patient*innen sind unterernährt und leiden unter Gewichtsverlust. Dem ist entgegenzuwirken, da ein schlechter Ernährungsstatus sowie eine Sarkopenie mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind (88, 89).

Patient*innen, die unheilbar krank sind, benötigen außerdem eine psychoonkologische Betreuung, um auch psychische Belastungen und Erkrankungen wie Depressionen, die durch die Krebserkrankung entstehen können, zu behandeln (3, 83).

Die folgende Abbildung (Abb. 4) fasst die Therapiestratifizierung anhand der BCLC-Klassifikation zusammen.

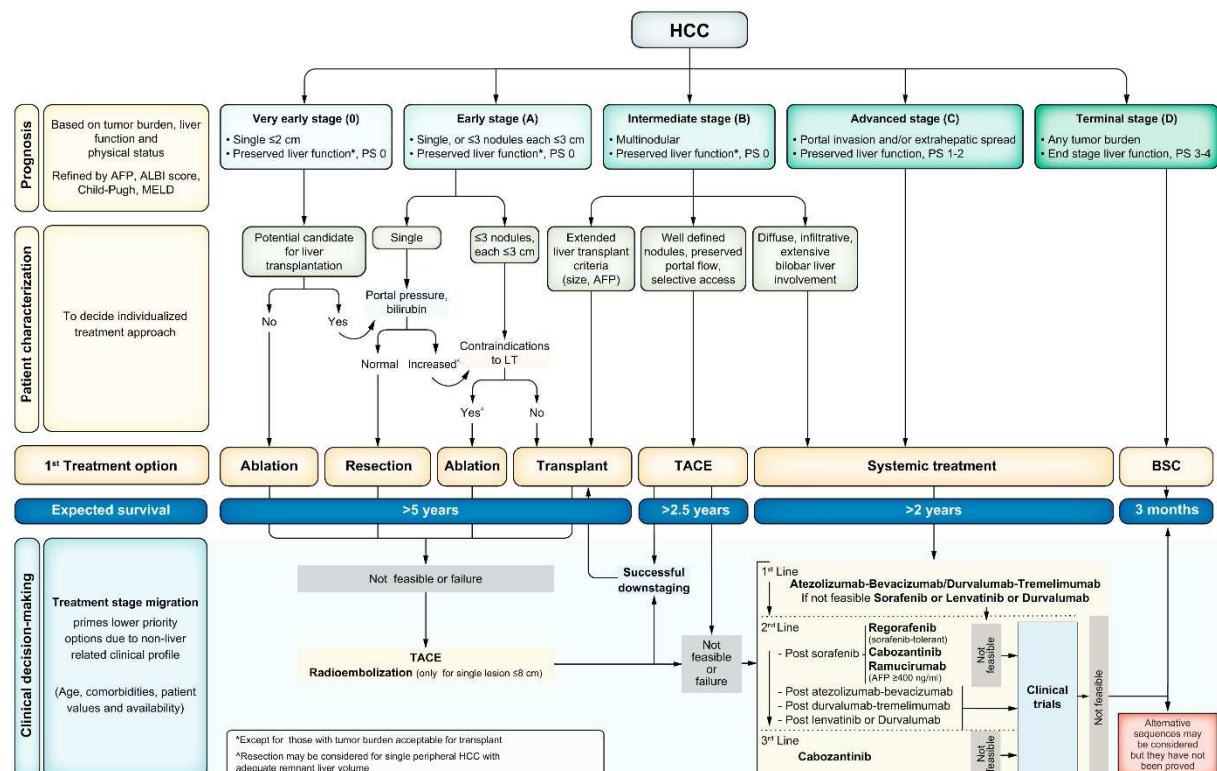


Abb. 4 Therapiealgorithmus nach BCLC, Update 2022 (35)

2.1.4.8 „Stage Migration“

Ein therapierelevantes Konzept in der Behandlung des HCC ist die sogenannte „Stage Migration“, was bedeutet, dass Patient*innen mit einer anderen Therapiemöglichkeit behandelt werden können, als der, die in ihrem jeweiligen Stadium eigentlich vorgesehen ist (4). Ein Beispiel hierfür sind Patient*innen, die sich in einem BCLC Stadium B befinden und einen Progress nach TACE haben oder keine TACE erhalten können. Diese können, auch wenn sie weiterhin alle Kriterien des Stadium B erfüllen, mit einer systemischen Therapie behandelt werden, welche eigentlich erst im Stadium C angewandt wird (4, 90). Ein weiteres Beispiel sind Patient*innen in Stadium A, die aber aufgrund von Kontraindikationen keine Transplantation, Resektion oder Ablation erhalten können. Diesen Patient*innen kann man eine TACE anbieten (4). Meist werden also die therapeutischen Möglichkeiten des nächsthöheren Stadiums verwendet. Manchmal können aber auch nach interdisziplinärer Beratung die therapeutischen Optionen des nächstniedrigeren Stadiums verwendet werden, zum Beispiel wenn Patient*innen ganz knapp an der unteren Grenze eines Stadiums liegen (4).

2.1.5 Evaluation des Therapieansprechens

Kriterien, um das Ansprechen einer Therapie zu bewerten, sind die „modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (mRECIST) (s. Tab. 3). Hierbei werden insgesamt bis zu 5 Läsionen, von denen maximal 2 in einem Organ liegen dürfen, in der primären Bildgebung (CT oder MRT, jeweils mit KM) ausgemessen und dann verlaufskontrolliert. Die Läsionen sollten mindestens 1 cm groß sein sowie ein HCC-typisches KM-Verhalten aufweisen und gut wiederholt messbar sein. Diese werden als „Target-lesions“ bezeichnet. Alle weiteren Läsionen, die die oben genannten Merkmale nicht erfüllen, aber dennoch HCC- bzw. Metastasen-verdächtig sind, werden als „Nontarget-lesions“ bezeichnet. Die „Target-lesions“ können sich in kompletter Remission (keine mehr vorhanden), in partieller Remission (um mindestens 30% in ihrem Gesamtdurchmesser gesunken), in stabilem Zustand (keine Veränderung im Vergleich zur Voruntersuchung) sowie in Progression (20% Zunahme im Gesamtdurchmesser) befinden. Auch die „Nontarget-lesions“ können sich in kompletter Remission (keine mehr vorhanden), in partieller Remission/stabilem Zustand (eine oder einige wenige Läsionen sind noch vorhanden) sowie Progression (Auftreten neuer Läsionen oder Vergrößerung bekannter Läsionen) befinden. Des Weiteren fließen neu aufgetretene Läsionen mit in die abschließende Bewertung ein. Am Ende kann mit dieser Methode durch wiederholte bildgebende Verfahren in zeitlichem Abstand zueinander, wie in der Tabelle unten gezeigt, bewertet werden, ob die Erkrankung weiter fortschreitet, stabil oder regredient ist (91). Es

konnte auch gezeigt werden, dass ein Ansprechen nach den mRECIST-Kriterien einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patient*innen hat (92).

„Target Lesions“	„Nontarget Lesions“	Neue Läsionen	Gesamtansprechen
Komplette Remission	Komplette Remission	Nein	Komplette Remission
Komplette Remission	Stabiler Zustand	Nein	Partielle Remission
Partielle Remission	Keine Progression	Nein	Partielle Remission
Stabiler Zustand	Keine Progression	Nein	Stabiler Zustand
Progression	Jeder Zustand	Ja oder Nein	Progression
Jeder Zustand	Progression	Ja oder Nein	Progression
Jeder Zustand	Jeder Zustand	Ja	Progression

Tab. 3 Gesamtansprechen nach mRECIST modifiziert nach Llovet et al.(91)

2.1.6 Prognose

Bei Patient*innen im Stadium BCLC 0 ist die Prognose gut. Hierbei konnte sowohl nach einer operativen Leberresektion als auch nach einer RFA ein 5-Jahres-Überleben von über 70% gezeigt werden (93, 94). Für Patient*innen im Stadium BCLC A sind Leberresektion, Transplantation oder RFA die vor allem genutzten Therapiemöglichkeiten. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 50-70% (4). Patient*innen im Stadium BCLC B sind eine sehr heterogene Gruppe (4). Hier zeigte sich ein 1-Jahres-Überleben von 49% (95). In einer Subgruppe von speziell ausgesuchten Patient*innen in diesem Stadium, die mit TACE behandelt wurden, konnte ein 1-Jahres-Überleben von 88% gezeigt werden (96). Im Stadium BCLC C liegt das 1-Jahres-Überleben ohne Therapie bei 25% (95). Hier können systemische Therapien zum Einsatz kommen, die das Überleben verbessern (4). Im Stadium BCLC D liegt das 1-Jahres-Überleben ohne Therapie bei 11% (95).

Allerdings ist es so, dass das Überleben von Patient*innen mit HCC insgesamt schlecht vorhergesagt werden kann. Die etablierten Prognosesysteme wie zum Beispiel das BCLC-System haben nur moderate Vorhersagewerte. Heinrich et al. haben die Prognosesysteme

BCLC, „Hong Kong Liver Cancer Staging“ (HKLC) und „Model to Estimate Survival for HCC“ (MESH) verglichen (97). Sie konnten zeigen, dass diese alle nur einen moderaten C-Index besitzen. Beim C-Index bedeutet 0,5 eine Vorhersagekraft gleich dem Zufall und 1 eine perfekte Vorhersagekraft. Für den Zeitraum von 60 Monaten lag BCLC bei $c = 0,618$, HKLC bei $c = 0,689$ und MESH bei $c = 0,654$ und damit insgesamt im moderaten Bereich, wobei HKLC den besten C-Index erreichte (97).

Aus diesem Grund wird nach neuen und verbesserten Prognosesystemen gesucht. Müller et al. untersuchten die Vorhersagewerte von Albumin-Bilirubin (ALBI) und „Prognostic Nutritional Index“ (PNI) sowie deren Kombination ALBI-PNI (98). Sie konnten zeigen, dass ALBI-PNI einen besseren Vorhersagewert hat als ALBI oder PNI allein oder auch als BCLC bei Patient*innen, die eine TACE bekamen. Jedoch konnten hier nur moderate C-Indices erreicht werden. ALBI-PNI erzielte mit 0,69 den besten Wert (ALBI 0,65, PNI 0,64). BCLC erreichte einen C-Index von 0,66 (98).

Dies zeigt, dass weiterhin nach neuen Risikofaktoren gesucht werden sollte, um verbesserte Prognosesysteme zu entwickeln, insbesondere um die immer individuelleren Krankheitsverläufe, die beispielsweise durch das Konzept der „Stage migration“ entstehen, besser stratifizieren zu können.

Ein Beispiel wie zukünftig bessere Prognosesysteme entwickelt werden könnten, zeigten Mähringer-Kunz et al. (99). Mit einem neuronalen Netzwerk konnten sie bessere Vorhersagewerte bezüglich des 1-Jahres-Überlebens von Patient*innen nach TACE erreichen (C-Index = 0,77) als mit herkömmlichen Prognosesystemen wie zum Beispiel „Assessment for Retreatment with TACE“ (ART) (C-Index = 0,54) (99).

2.1.7 Portalvenöse Tumorthrombose (PVTT)

Eine häufige Komplikation des HCC ist eine PVTT (6, 16, 100). Liegt eine PVTT vor, werden die jeweiligen Patient*innen in ein fortgeschrittenes BCLC-Stadium (mindestens BCLC C) eingeteilt. Das mediane Überleben von Patient*innen mit PVTT ist signifikant schlechter als ohne PVTT (7,2 Monate vs. 35,7 Monate) (6). Mähringer-Kunz et al. konnten zeigen, dass je ausgeprägter die PVTT vorliegt, umso kürzer auch das Überleben ist (6). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben der Patient*innen mit einer PVTT im Stadium Vp1 am besten ist, egal mit welcher Therapieoption (Resektion, TACE/SIRT, Sorafenib oder BSC) sie behandelt wurden. In dieser Studie konnten Mähringer-Kunz et al. aber auch zeigen, dass eine Resektion im Stadium Vp1 mit einem deutlich längeren Überleben einhergeht als bei allen anderen Therapieoptionen. Bei einer Resektion bei Vp1 konnte ein Gesamtüberleben von 32,4 Monaten erreicht werden, wohingegen das Gesamtüberleben bei Vp1 unter TACE/SIRT-

Therapie nur bei 8,1 Monaten lag (16). Insgesamt gibt es allerdings wenig Evidenz wie Patient*innen mit PVTT am besten behandelt werden sollten.

Die Einteilung der PVTT ist von der „Liver Cancer Study Group of Japan“, wie folgt, erarbeitet worden (siehe Tab. 4) (100, 101):

Vp0	keine Tumor-Thrombose in der Pfortader
Vp1	Tumor-Thrombose distal der Seitäste zweiter Ordnung der rechten oder linken Pfortader
Vp2	Tumor-Thrombose in einem Seitast zweiter Ordnung der rechten oder linken Pfortader
Vp3	Tumor-Thrombose in einem Seitast der ersten Ordnung
Vp4	Tumor-Thrombose im Hauptstamm und/oder kontralateraler Befall

Tab. 4 PVTT-Klassifikation modifiziert nach der „Liver Cancer Study Group of Japan“ (100, 101)

2.2 Knochendichte (BMD) als Prognosefaktor

Wie bereits weiter oben beschrieben haben die meisten etablierten Prognosesysteme nur moderate Vorhersagewerte und können die heutigen, oft sehr individuellen, Therapieverläufe nur bedingt abbilden, weshalb überarbeitete oder neue Systeme benötigt werden. Hierbei könnte beispielsweise die Knochendichte von Nutzen sein. Sie gehört zu den sogenannten „Body-Composition“-Parametern. Die „Body-Composition“-Parameter sind Surrogat-Parameter für den Ernährungsstatus und allgemeinen Zustand von Patient*innen. Diese werden meist aus CT-Bildern gewonnen. Weitere Parameter sind zum Beispiel das Volumen der Skelettmuskulatur oder auch subkutanes oder viscerales Fettgewebe. Mithilfe dieser „Body-Composition“-Parameter könnte zum Beispiel der physische Zustand von Patient*innen zukünftig besser und objektiver abgeschätzt werden, als es aktuell durch den ECOG-Status möglich ist, denn der ECOG-Status ist vom subjektiven Eindruck des behandelnden Arztes abhängig. Für einige dieser Parameter wie zum Beispiel den Verlust des Skelettmuskelvolumens (Sarkopenie) konnte eine prognostische Bedeutung bei Patient*innen mit HCC gezeigt werden (8).

Die Knochendichte soll als Surrogat-Parameter für den allgemeinen physischen Zustand von Patient*innen dienen. Als Goldstandard zur Erhebung der Knochendichte dient die DXA. Allerdings konnten Pickhardt et al. (10) zeigen, dass die Knochendichte und damit eine Osteopenie oder Osteoporose auch sehr gut anhand von CT-Daten erhoben werden kann.

Um die relevanten und aktuellen Studien zu dem Thema HCC und Knochendichte zu finden, wurde eine Suche nach dem „PRISMA-Statement“ (102) mit den Begriffen „((hepatocellular carcinoma) OR (HCC)) AND (bone mineral density)“ durchgeführt, welche 83 Ergebnisse ergab. Insgesamt wurden davon 12 Artikel in der Literaturdiskussion berücksichtigt. Die anderen 71 Artikel fanden keine Verwendung, da sie sich nicht mit der Knochendichte als prognostischem Faktor bei HCC beschäftigen.

Der aktuelle Forschungsstand der Knochendichte als Prognosefaktor bei Patient*innen mit HCC wird im Folgenden zusammengefasst.

Autor (Referenz)	Jahr	Eingeschlossene Fälle	Primärer Endpunkte
Sharma et al. (11)	2016	118	Post-Transplantations-Mortalität
Miyachi et al. (13)	2019	456	Krebsspezifisches Überleben, rezidivfreies Überleben
Toshima et al. (103)	2020	193	Gesamtüberleben nach Lebendtransplantation aus Lebendspende
Zheng et al. (104)	2021	75	Gesamtüberleben, Δ BMD
Müller et al. (14)	2022	908	Gesamtüberleben
Meister et al. (105)	2022	100	Perioperative Morbidität, Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben
Bernardi et al. (106)	2022		Narratives „Review“ zu „Body- Composition“ bei Leberresektion bei HCC, CCC und Metastasen
Loosen et al. (107)	2023	89 (70 mit HCC)	Gesamtansprechen nach TACE, Gesamtüberleben nach TACE
Yanagaki et al. (108)	2023	227	Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben
Ishida et al. (109)	2024	188	Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, Assoziation mit pathologischen Faktoren
Wang et al. (8)	2024	3631	Metaanalyse und systematisches „Review“ zu „Body-Composition“ nach TACE bei HCC
Jadzic et al. (110)	2024		Narratives „Review“

Tab. 5 Übersicht der aktuellen Literatur: Knochendichte als Prognosefaktor bei HCC.

Zwei der zuvor aufgelisteten Studien behandeln das Thema der Mortalität bzw. der Morbidität nach einer Lebertransplantation. Sharma et al. konnten zeigen, dass eine höhere Post-Transplantations-Mortalität mit einer geringeren Knochendichte assoziiert ist (11). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Toshima et al. bei Leberlebendspenden. Außerdem konnten sie auch eine höhere Rate an Komplikationen nach Transplantation sowie ein geringeres Gesamtüberleben bei Patient*innen mit geringer Knochendichte feststellen (103).

Eine weitere Fragestellung einiger Studien war das „Outcome“ nach Leberresektionen bei Patient*innen mit hoher oder geringer Knochendichte (13, 105, 106, 108, 109). Hier konnten zwei Studien ein besseres Gesamt- und rezidivfreies-Überleben für Männer und Frauen zeigen, die eine hohe Knochendichte haben (108, 109). Zwei weitere Studien konnten ähnliche Ergebnisse in der Subgruppe der Männer, aber nicht bei den Frauen zeigen. Bei den Frauen wurden entweder keine signifikanten Unterschiede bei hoher bzw. geringer Knochendichte im Gesamt- und rezidivfreien-Überleben (105) oder ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien-Überleben, aber nicht im krebsspezifischen Überleben gefunden. Hier war das rezidivfreie-Überleben in der Gruppe der Frauen mit einer hohen Knochendichte besser als in der Gruppe der Frauen mit geringer Knochendichte (13).

Weitere Literatur gibt es zu Knochendichte bei HCC und Therapie mit TACE (8, 14, 104, 107). Zheng et al. untersuchten die Veränderung der Knochendichte vor und nach TACE, fanden aber keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Δ BMD und dem Gesamtüberleben (104). Loosen et al. fanden keinen Unterschied im Gesamtüberleben nach TACE bei hoher oder niedriger Knochendichte. Allerdings wurden hier auch Patient*innen eingeschlossen, die nicht wegen eines HCC, sondern wegen Lebermetastasen eines anderen Primärtumors behandelt wurden (107). Müller et al. konnten signifikante Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patient*innen mit HCC und TACE aufzeigen. Hier ergab sich eine Assoziation zwischen einer geringeren Knochendichte und einem schlechteren Gesamtüberleben nach TACE (14).

Insgesamt gibt es jedoch nur wenige Studien zum Thema Knochendichte als Prognosefaktor beim HCC und einige der oben genannten Studien untersuchen nur ein kleines Patientenkollektiv. Auch die Thematik, inwieweit die Knochendichte bei Frauen eine prognostische Relevanz hat, ist ungeklärt und benötigt weitere Studien zur Erforschung. Ein weiteres Problem sind uneinheitliche Messmethoden der Knochendichte sowie uneinheitliche Grenzwerte. Einige Studien orientieren sich zwar an den 160 HU von Pickhardt et al. (10) zur Diagnose einer Osteopenie, aber einige benutzen selbst festgelegte, am eigenen Patientenkollektiv orientierte, Grenzwerte.

Eine Studie beschäftigte sich mit dem Zusammenhang zwischen Knochendichte und Gefäßinvasion. Hier wurden Leberresektate histologisch aufgearbeitet und auf mikrovaskuläre

Infiltration hin untersucht. Ishida et al. konnten zeigen, dass eine niedrige Knochendichte mit einem schlechteren Überleben einhergeht und mit einer mikrovaskulären Infiltration assoziiert ist (109). In der vorliegenden Arbeit hingegen wurde erstmalig die prognostische Relevanz der Knochendichte bei Patient*innen mit HCC und bildmorphologisch gesicherter Pfortaderinfiltration untersucht.

3 Material und Methoden

Dies ist eine Studie im retrospektiven Design. Der Ethikantrag wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz angenommen (Nummer: 15938) und die Studie entspricht den Vorgaben der Deklaration von Helsinki von 1975. Eine Einwilligung der Patient*innen wurde nicht benötigt, da es sich um eine retrospektive Studie handelt. Die Patientendaten wurden anonymisiert, bevor sie ausgewertet wurden. Die Daten wurden entsprechend der Datenschutzrichtlinien gespeichert und analysiert. Des Weiteren erfolgte eine Orientierung an den TRIPOD-Standards („Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis“) (111). Parallel zu dieser Arbeit ist auch eine entsprechende „Journal“-Publikation erarbeitet worden, in welcher sich auch ein entsprechender Verweis auf die Promotion findet (112).

3.1 Patient*innen

Insgesamt hatten 534 Patient*innen im Zeitraum von 01/2005 bis 12/2020 ein HCC und eine PVTT. Um mindestens ein „Follow-up“ von 12 Monaten zu erreichen, fand der letzte Erhebungszeitpunkt 12/2021 statt.

Die Einschlusskriterien waren wie folgt: (1) HCC- und PVTT-Diagnose zwischen 01/2005 und 12/2020 und „Follow-up“ von mindestens 12 Monaten; (2) Alter über 18 Jahre; (3) HCC-Diagnose histologisch oder bildmorphologisch anhand der EASL - und „American Association for the Study of Liver Diseases“ (AASLD) – Kriterien (4), (113); (4) PVTT-Diagnose; (5) keine Lebertransplantation während des „Follow-ups“; (6) CT-Bilddaten bei HCC- und bei PVTT-Diagnose, die den ersten lumbalen Wirbelkörper mit einschließen, um die Knochendichtemessung durchführen zu können; (7) vollständige klinische, laborchemische und bildmorphologische Daten.

3.2 Datenerhebung

Aus dem Krankenhaus-Informationssystem (SAP, Walldorf, Deutschland) und dem Radiologie Informationssystem (RadCentre, Mesalvo, Freiburg, Deutschland) sowie aus der Labordatenbank (Lauris SWISLAB, Berlin, Deutschland) wurden die folgenden Parameter erhoben: Laborparameter, Ätiologie und Schweregrad der Lebererkrankung sowie demographische Daten. Die für die Auswertung genutzten Bilddaten wurden in dem „Picture Archiving and Communication System“ (PACS, Sectra, Linköping, Schweden) betrachtet und ausgewertet.

Die Patient*innen hatten CT-Scans mit Kontrastmittel erhalten, welche zu diagnostischen Zwecken, als „Staging-CT“ oder zur Therapieplanung durchgeführt wurden. Die Diagnose des HCC war, wie oben erwähnt, histologisch oder bildmorphologisch nach den EASL- und AASLD-Kriterien gestellt worden (4, 113).

Anhand der CT-Bilder wurden Daten zum Wachstumsmuster, zur Anzahl der Tumorkläsionen, zum Durchmesser der größten Läsion sowie zum PVTT-Status erhoben. Zur Unterscheidung, ob eine PVTT oder ein blander Thrombus vorliegt, wurden etablierte Kriterien genutzt. Diese beinhalten zum Beispiel das veränderte Kontrastmittelverhalten einer PVTT gegenüber einem blanden Thrombus (114). Aus einer 1998 an der Universitätsmedizin Mainz eingerichteten und fortwährend gepflegten Datenbank wurden auch therapiebezogene Daten wie zum Beispiel das Überleben entnommen (115).

3.3 Erfassung der Knochendichte

Die Knochendichte wurde sowohl zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose als auch zum Zeitpunkt des Auftretens der PVTT erfasst. Hierbei wurde die Knochendichte in der Einheit HU gemessen. Die Messung erfolgte anhand von CT-Bildern in venöser Kontrastmittelpase. Es wurde ein Kreis von ca. 10-15 mm Durchmesser („Region of Interest“ (ROI)) zur Messung in der Spongiosa des ersten lumbalen Wirbelkörpers oberhalb der Grundplatte platziert. Die Messung im ersten Lendenwirbelkörper erfolgte in Anlehnung an einige andere schon publizierte Studien (10, 104). Für die Einteilung in die zwei Gruppen hohe und niedrige Knochendichte wurde der, in der Literatur bereits etablierte, „Cut-off“ von 160 HU verwendet (10). Zudem wurde auch der ideale „Cut-off“ für das hier verwendete Patientenkollektiv berechnet. Manchmal war es aufgrund von Frakturen oder Artefakten im CT-Bild nicht möglich eine Messung im ersten lumbalen Wirbelkörper durchzuführen. In diesen Fällen wurde die Messung in dem nächsthöher oder -tiefer gelegenen Wirbelkörper durchgeführt ($n = 7$; 1,5%).

Die folgende Abbildung fasst die Patientenauswahl und die Datenerhebung schematisch zusammen (Abb. 5):

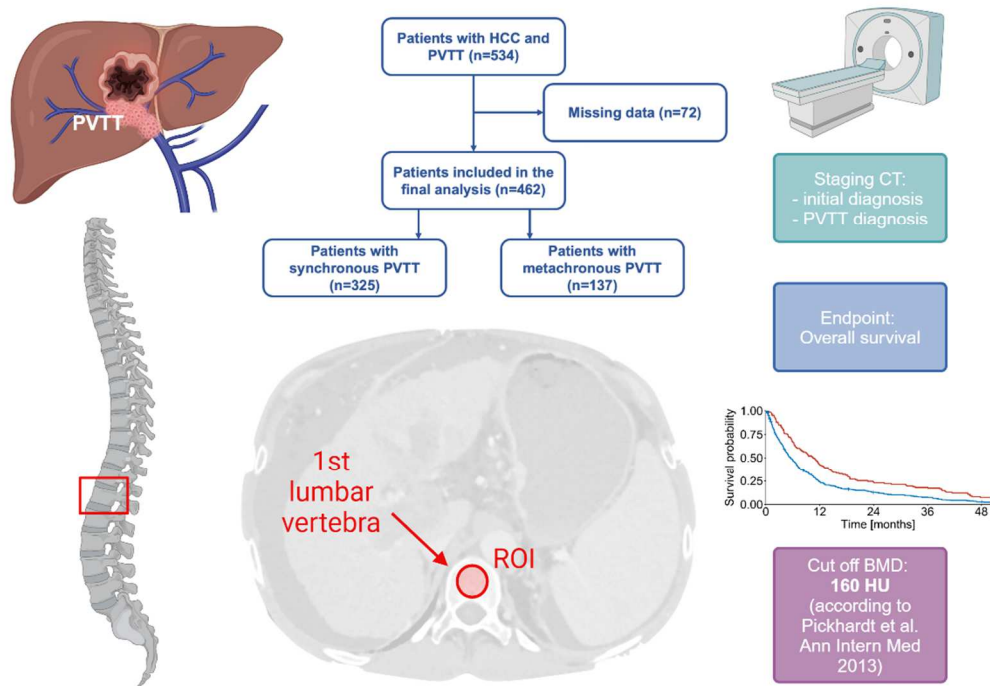


Abb. 5 Patientenauswahl und Datenerhebung. Erstellt mit „BioRender.com“ (Lizenz eingeholt).
Übernommen aus der Originalarbeit (112).

3.4 Statistik.

Nachdem die Daten zuerst mithilfe von „Microsoft Excel“ (Version Excel 2405, Juni 2024, Microsoft Corporation, Redmond, USA) gesammelt wurden, wurde anschließend für die Erstellung von Grafiken und die statistischen Analysen das Statistikprogramm R 4.4.1 („A Language and Environment for Statistical Computing“, „R Foundation for Statistical Computing“, <http://www.R-project.org>; zuletzt aufgerufen am 23. Juni 2025) benutzt. Hierbei kamen die beiden Pakete „surviver“ und „survminer“ (surv_cutpoint; <https://cran.r-project.org/package=survival>, <https://CRAN.Rproject.org/package=survminer>, zuletzt aufgerufen am 23. Juni 2025) zum Einsatz. Diese wurden auch genutzt, um den idealen Knochendichte „Cut-off“ der vorliegenden Studie zu bestimmen sowie für die Überlebensanalysen.

Ob eine Normalverteilung der Daten vorliegt, wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Für stetige Variablen werden Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben, während kategoriale und binäre Variablen absolut und in Prozent dargestellt werden. Für den Vergleich zwischen kategorialen Variablen wurde der exakte Test nach Fisher und für den Vergleich zwischen stetigen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der

Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson wurde berechnet, um einen linearen Zusammenhang von Variablen darzustellen.

Der Zeitraum vom Zeitpunkt der HCC-Diagnose bis zum Zeitpunkt des Todes wurde als Überlebenszeit definiert. Bis 12/2021 nicht verstorbene Patient*innen wurden zensiert sowie auch die Patient*innen, bei denen der Zeitpunkt des Versterbens nicht erhoben werden konnte. Mithilfe von univariaten und multivariaten Cox-Regressions-Analysen wurde der Einfluss verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben analysiert. Die Ergebnisse wurden als „Hazard-Ratios“ (HRs) mit dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (CIs) sowie mit p-Werten ausgegeben. Ab einem $p < 0,05$ wurden Ergebnisse als statistisch signifikant gewertet.

Der primäre Endpunkt war das mediane Überleben, also die Zeitspanne von der HCC-Erstdiagnose bis zum Tod/letzten „Follow-up“ beziehungsweise von der PVTT-Diagnose bis zum Tod/letzten „Follow-up“.

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht über die patientenspezifischen Parameter des Kollektivs

Von den insgesamt 534 Patient*innen, die im Zeitraum von 01/2005 bis 12/2020 ein HCC und eine PVTT hatten, wurden 462 Patient*innen eingeschlossen. 72 Patient*innen wurden aufgrund unvollständiger Daten ausgeschlossen. Von den 462 Patient*innen hatten 325 (70,3%) Patient*innen eine synchrone PVTT und 137 (29,7%) eine metachrone PVTT. Das mediane Alter lag bei ca. 66 Jahren. Die Geschlechterverteilung war wie folgt: männlich waren 379 (82,0%) und weiblich 83 (18,0%) der Patient*innen. In der Patientengruppe, in welcher die PVTT im Verlauf auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der PVTT 251 Tage (IQR: 74-558). Weitere Parameter sind der folgenden Tabelle (Tab. 6) zu entnehmen.

Variable	HCC-Erstdiagnose (n = 462)	PVTT-Diagnose (n = 462)
Alter in Jahren, median (SD)	65,5 (9,8)	65,9 (9,7)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	83 (18,0)	
männlich	379 (82,0)	
Leberzirrhose, n (%)		
Zirrhose	378 (81,8)	
Keine Zirrhose	84 (18,2)	
BCLC Stadium, n (%)		
A	38 (8,2)	
B	68 (14,7)	
C	270 (58,4)	371 (80,3)
D	86 (18,7)	91 (19,7)
ALBI Grad, n (%)		
1	38 (8,2)	36 (7,8)
2	284 (61,5)	280 (60,6)
3	140 (30,3)	146 (31,6)
AFP-Wert, ng/ml, median (IQR)	266 (14 – 4710)	288 (17 – 6163)
Mittlere Größe der größten Läsion, mm (SD)	54,7 (36,3)	61,6 (43,1)
Anzahl der Läsionen, Median (IQR) [†]	2 (1 – 4)	2 (1 – 4)
HCC-Wachstumstyp, n (%)		
Diffus	149 (32,3)	
Nodulär	313 (67,7)	

Extrahepatische Metastasen, n (%)		
Nein	372 (80,5)	358 (77,5)
Ja	90 (19,5)	104 (22,5)

Tab. 6 Patienteneigenschaften. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

Abkürzungen: SD=Standardabweichung; BCLC=“Barcelona Clinic Liver Cancer“; ALBI=Albumin-Bilirubin; AFP=Alpha-fetoprotein; IQR=Interquartilsabstand; HCC=Hepatozelluläres Karzinom; PVTT=Portalvenöse Tumorthrombose; †nur bei Patient*innen mit nodulärem Wachstumstyp.

Die nächste Tabelle (Tab. 7) zeigt die Erstlinientherapie nach HCC-Diagnose und nach PVTT-Diagnose.

Erstlinientherapie	nach HCC-Diagnose, n (%)	nach PVTT-Diagnose, n (%)
TACE	207 (44,8)	189 (40,9)
SIRT	12 (2,6)	13 (2,8)
MWA	3 (0,6)	0 (0,0)
Resektion	47 (10,2)	34 (7,4)
Sorafenib	39 (8,4)	47 (10,2)
Epirubicin	2 (0,4)	1 (0,2)
Nivolumab	1 (0,2)	1 (0,2)
Sunitinib	1 (0,2)	1 (0,2)
BSC	150 (32,5)	176 (38,1)

Tab. 7 Ersttherapie nach HCC- bzw. PVTT-Diagnose. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

Abkürzungen: TACE=Transarterielle Chemoembolisation; SIRT=Selektive interne Radiotherapie; MWA=Mikrowellenablation; BSC=„Best Supportive Care“; HCC=Hepatozelluläres Karzinom; PVTT= Portalvenöse Tumorthrombose

Die mediane Knochendichte für das gesamte Patientenkollektiv lag bei der HCC-Erstdiagnose bei 136 HU und bei der PVTT-Diagnose bei 134 HU. Beim Vergleich der Geschlechter konnte, sowohl zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose (Frauen: 134 HU und Männer: 137 HU, $p = 0,320$) als auch zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose (Frauen: 132 HU und Männer: 134 HU, $p = 0,470$), kein signifikanter Unterschied der Knochendichte zwischen Männern und Frauen festgestellt werden (s. Abb. 6).

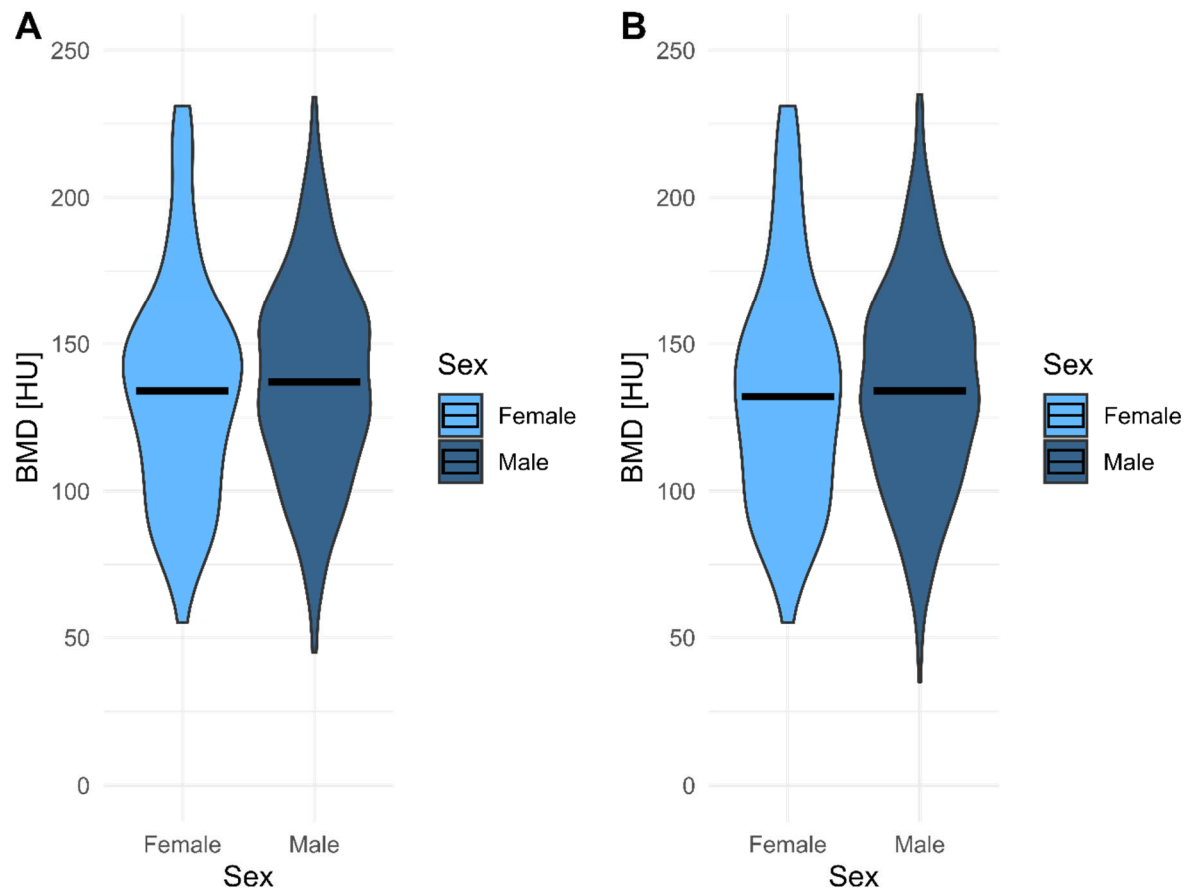


Abb. 6 Verteilung der Knochendichte nach Geschlecht, (A) zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose, (B) zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

Zwischen Alter und Knochendichte konnte eine schwache bis mäßige negative Korrelation festgestellt werden. Hierbei betrug zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose der Korrelationskoeffizient $-0,29$ ($p < 0,01$) und zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose $-0,31$ ($p < 0,01$).

4.2 Knochendichte und ihr Einfluss auf das Überleben

Es konnte gezeigt werden, dass das Überleben für Patient*innen, die eine hohe Knochendichte (≥ 160 HU) bei der HCC-Erstdiagnose hatten, besser war als für Patient*innen, die zu dem Zeitpunkt eine niedrige Knochendichte (<160 HU) aufwiesen. Patient*innen mit hoher Knochendichte hatten ein medianes Gesamtüberleben von 10,4 Monaten wohingegen Patient*innen mit niedriger Knochendichte eines von 5,5 Monaten ($p < 0,0001$) aufwiesen (s. Abb. 7).

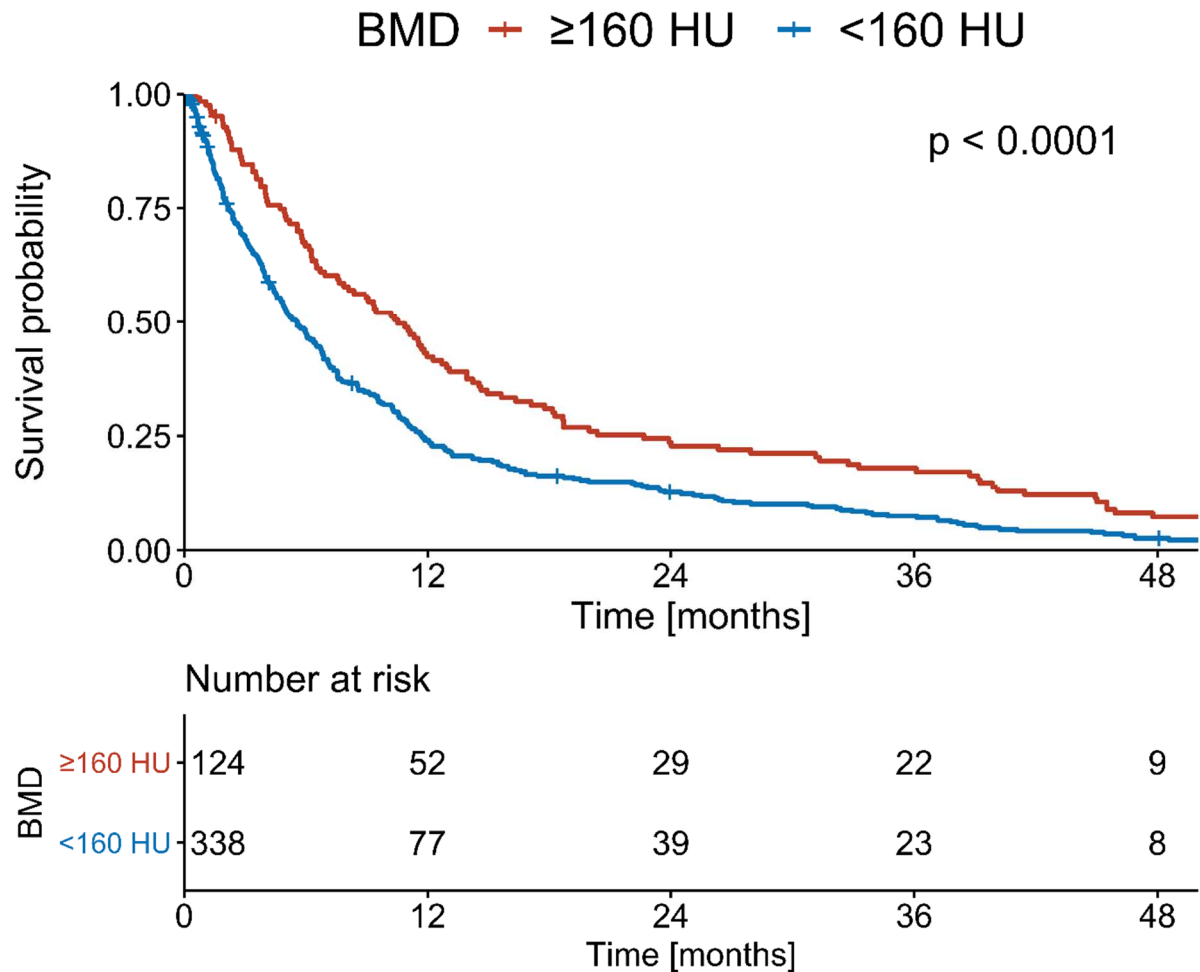


Abb. 7 Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose, aufgeteilt nach hoher und niedriger Knochendichte. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

Auch in der Überlebensanalyse zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose war eine hohe Knochendichte (≥ 160 HU) mit einem längeren medianen Gesamtüberleben (8,5 Monate) verbunden als eine niedrige Knochendichte (< 160 HU). In der Gruppe mit einer niedrigen Knochendichte betrug das mediane Gesamtüberleben 4,7 Monate ($p < 0,0001$) (s. Abb. 8).

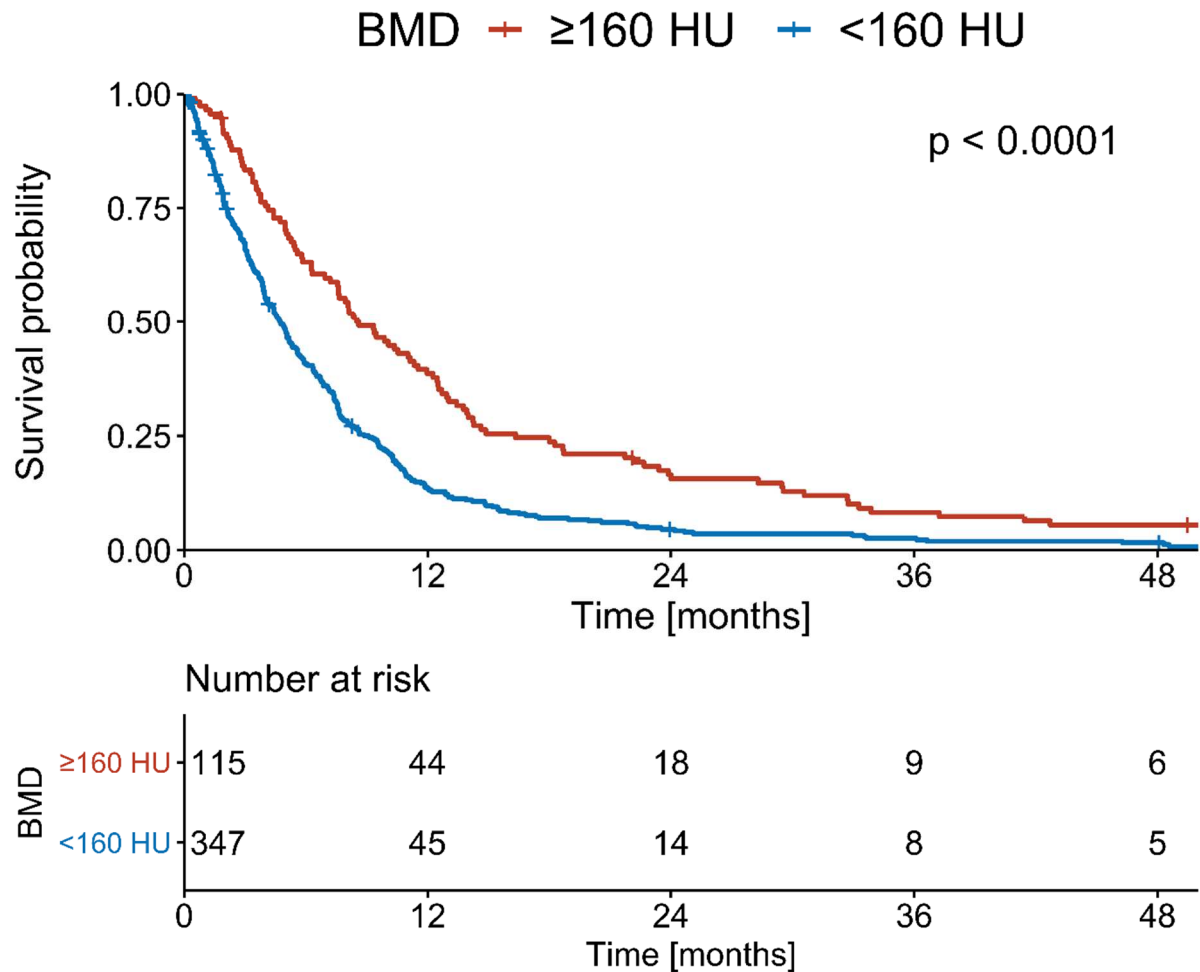


Abb. 8 Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose, aufgeteilt nach hoher und niedriger Knochendichte. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

Zusätzlich wurde auch der optimale Knochendichte-„Cut-off“ des vorliegenden Patientenkollektivs bestimmt. Dieser lag bei 159 HU und damit sehr nah an den von Pickhardt et al. publizierten 160 HU (10). Die Kaplan-Meier-Kurven änderten sich nicht, wenn nach 159 HU als „Cut-off“ für eine hohe bzw. niedrige Knochendichte stratifiziert wurde.

4.3 Subgruppenanalyse: Knochendichte und ihr Einfluss auf das Überleben bei synchroner und metachroner PVTT

Anschließend erfolgte auch eine Subgruppenanalyse bezüglich der synchronen und metachronen Entstehung der PVTT. Auch hier hatte die Knochendichte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Patient*innen, die eine synchrone PVTT und eine Knochendichte ≥ 160 HU hatten, hatten ein medianes Gesamtüberleben von 7,5 Monaten, wohingegen Patient*innen mit einer niedrigen Knochendichte (< 160 HU) ein medianes Gesamtüberleben von 4,2 Monaten aufwiesen ($p < 0,001$) (s. Abschnitt A der Abb. 9).

Auch bei einer metachronen Entstehung einer PVTT war das Überleben der Patient*innen mit einer hohen Knochendichte besser, sowohl zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose als auch zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose. Zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose konnte ein medianes Überleben von 19,7 Monaten bei Patient*innen mit hoher Knochendichte (≥ 160 HU) gegenüber einem medianen Überleben von 13,0 Monaten bei niedriger Knochendichte (< 160 HU) gezeigt werden ($p = 0,043$) (s. Abschnitt B der Abb. 9). Wurde das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der PVTT-Diagnose berechnet, zeigte sich ein medianes Überleben für Patient*innen mit einer hohen Knochendichte von 12,3 Monaten im Gegensatz zu Patient*innen mit einer niedrigen Knochendichte mit einem medianen Überleben von 6,3 Monaten ($p < 0,001$) (s. Abschnitt C der Abb. 9).

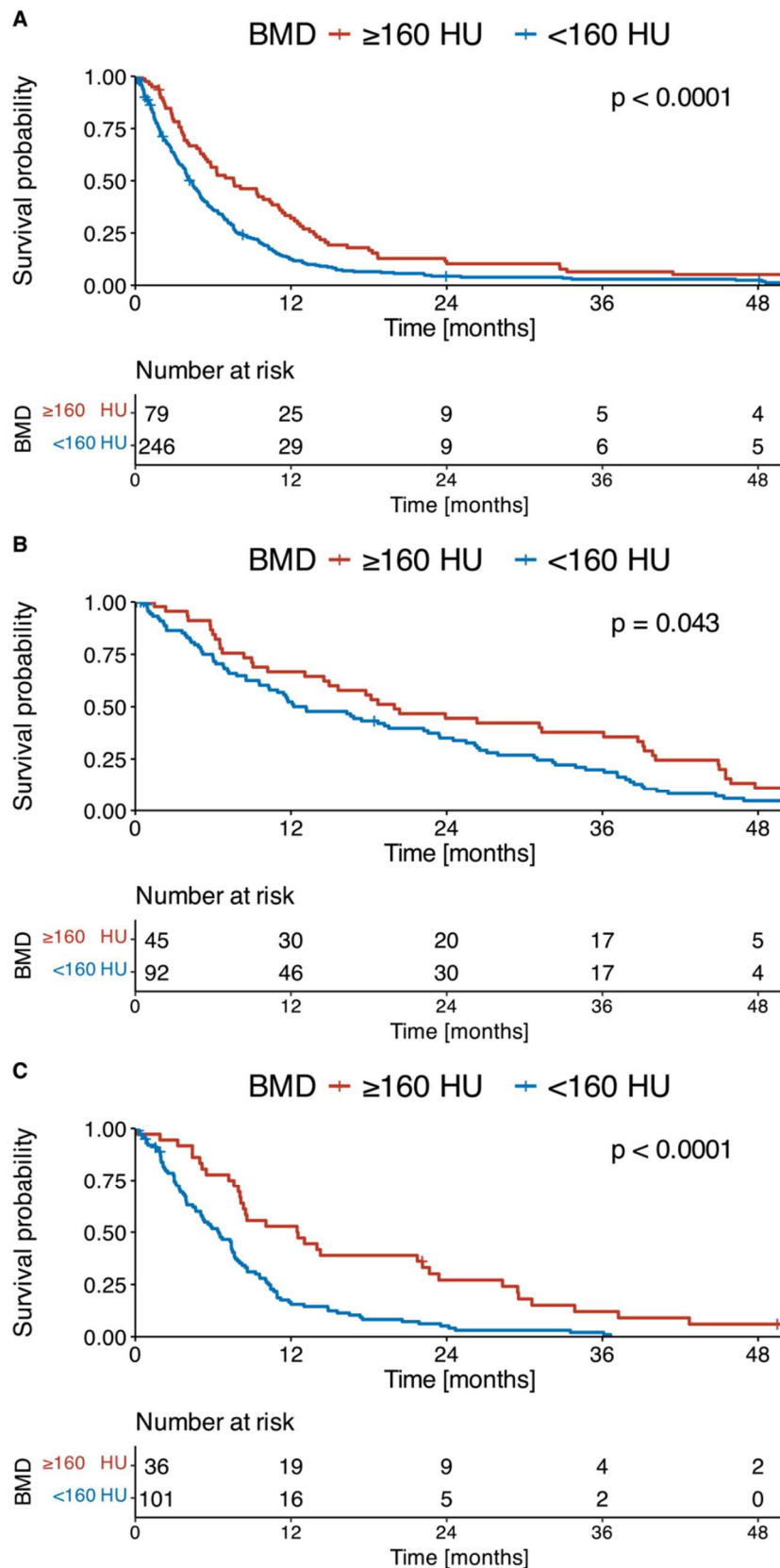


Abb. 9 Subgruppenanalyse der Patient*innen mit synchroner und metachroner PVTT-Diagnose. A) Synchroner PVTT-Diagnose, B) Metachrone PVTT-Diagnose berechnet ab HCC-Erstdiagnose, C) Metachrone PVTT-Diagnose berechnet ab PVTT-Diagnose. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

4.4 Knochendichte als unabhängiger Prognosefaktor

Es erfolgte zudem eine univariate und multivariate Cox-Regressions-Analyse, um herauszuarbeiten, ob die Knochendichte tatsächlich ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben ist. Diese Analyse wurde sowohl zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose als auch zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose waren in der univariaten Analyse die Knochendichte, der Wachstumstyp, die Therapie, der ALBI-Grad, die extrahepatische Tumormanifestation sowie der AFP-Wert prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben (s. Tab. 8).

In der multivariaten Analyse blieben neben der Knochendichte auch der Wachstumstyp, der ALBI-Grad und die Therapie unabhängige prognostisch relevante Faktoren für das Gesamtüberleben (s. Tab. 8).

Analyse		Univariat			Multivariat		
Kovariaten		HR	95% CI	P-Wert	HR	95% CI	P-Wert
Alter	≥ 67	1,0	0,9 – 1,3	0,680			
Geschlecht	Weiblich	1,2	0,9 – 1,5	0,150			
Wachstumstyp	Diffus	2,8	2,3 – 3,5	< 0,001	2,4	1,9 – 3,0	< 0,001
Tumorknoten [†]	≥ 2	1,1	0,9 – 1,3	0,260			
Maximale Größe der Läsion	> 5 cm	1,0	0,8 – 1,2	0,980			
EHM	Ja	1,6	1,3 – 2,1	< 0,001	1,3	1,0 – 1,7	0,054
Therapie nach Erstdiagnose	BSC	3,2	2,6 – 3,9	< 0,001	2,8	2,3 – 3,5	< 0,001
ALBI-Grad	1	Referenz			Referenz		
	2	1,7	1,2 – 2,4	0,004	1,7	1,2 – 2,4	0,004
	3	2,6	1,8 – 3,7	< 0,001	2,7	1,8 – 3,8	< 0,001
AFP-Wert	> 400 ng/mL	1,6	1,3 – 1,9	< 0,001	1,2	1,0 – 1,5	0,074
BMD	< 160 HU	1,6	1,3 – 1,9	< 0,001	1,5	1,2 – 1,8	< 0,001

Tab. 8 Univariate und multivariate Cox-Regressions-Analyse zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

Abkürzungen: EHM=Extrahepatische Tumormanifestation; ALBI=Albumin-Bilirubin; AFP=Alpha-Fetoprotein; BMD=Knochendichte; BSC=„Best Supportive Care“, HU=Hounsfield Einheiten; HR=„Hazard Ratio“; CI=Konfidenzintervall; [†]nur bei Patient*innen mit nodulärem Wachstumstyp

Anschließend erfolgte eine univariate und multivariate Cox-Regressions-Analyse zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose.

Hierbei zeigte sich in der univariaten Analyse, dass das Wachstumsmuster, der ALBI-Grad, der AFP-Wert, die Therapie sowie die Knochendichte prognostische Variablen in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben sind.

In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass die Knochendichte ein unabhängiger prognostischer Faktor ist, neben dem ALBI-Grad, dem AFP-Wert, der Therapie sowie dem Wachstumstyp (s. Tab. 9).

Analyse		Univariat			Multivariat		
Kovariaten		HR	95% CI	P-Wert	HR	95% CI	P-Wert
Alter	≥ 67	0,9	0,8 – 1,1	0,320			
Geschlecht	Weiblich	1,1	0,9 – 1,4	0,360			
Wachstumstyp	Diffus	2,1	1,7 – 2,5	< 0,001	1,9	1,6 – 2,4	< 0,001
Tumorknoten [†]	≥ 2	1,1	0,9 – 1,4	0,110			
Maximale Größe der Läsion	> 5 cm	0,8	0,7 – 1,0	0,062			
EHM	Ja	1,2	1,0 – 1,5	0,064			
Therapie nach PVTT-Diagnose	BSC	2,6	2,2 – 3,2	< 0,001	2,6	2,1 – 3,2	< 0,001
ALBI-Grad	1	Referenz			Referenz		
	2	1,3	0,9 – 1,8	0,157			
	3	2,1	1,4 – 3,0	< 0,001	1,6	1,3 – 2,0	< 0,001
AFP-Wert	> 400 ng/mL	1,3	1,1 – 1,6	0,042	1,3	1,1 – 1,6	0,004
BMD	< 160 HU	1,8	1,5 – 2,3	< 0,001	1,8	1,4 – 2,2	< 0,001

Tab. 9 Univariate und multivariate Cox-Regressions-Analyse zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

Abkürzungen: EHM=Extrahepatische Tumormanifestation; PVTT=Portalvenöse Tumorthrombose ALBI=Albumin-Bilirubin; AFP=Alpha-Fetoprotein; BMD=Knochendichte; BSC=„Best Supportive Care“, HU=Hounsfield Einheiten; HR=„Hazard Ratio“; CI=Konfidenzintervall; [†]Nur bei Patient*innen mit nodulärem Wachstumstyp.

4.5 Korrelationsanalyse der Knochendichte mit Parametern der Leberfunktion und Tumorlast

Um herauszufinden, ob die Knochendichte mit dem AFP-Wert oder Parametern der Leberfunktion oder der Tumorlast zusammenhängt, erfolgte eine Korrelations-Analyse (Tab. 10). Hierbei zeigte sich nur eine schwache Korrelation mit Korrelationskoeffizienten zwischen -0,14 und 0,05. Dies unterstreicht nochmals, dass die Knochendichte ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben ist.

Parameter	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Leberfunktion		
ALBI-Grad – <i>HCC-Diagnose</i>	0,02	0,73
ALBI-Grad – <i>PVTT-Diagnose</i>	0,01	0,80
Tumorlast und Tumormarker		
Größter Tumordurchmesser – <i>HCC-Diagnose</i>	-0,14	0,03
Anzahl der Tumore – <i>HCC-Diagnose</i>	0,01	0,88
AFP-Wert – <i>HCC-Diagnose</i>	0,03	0,59
Größter Tumordurchmesser – <i>PVTT-Diagnose</i>	-0,12	0,07
Anzahl der Tumore – <i>PVTT-Diagnose</i>	0,01	0,93
AFP-Wert – <i>PVTT-Diagnose</i>	0,05	0,35

Tab. 10 Korrelation zwischen der Knochendichte und Surrogatparametern der Leberfunktion sowie der Tumorlast. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

Korrelationskoeffizient: > 0,1 schwache Korrelation, > 0,3 mäßige Korrelation, > 0,5 starke Korrelation.

4.6 Subgruppenanalyse: Zusammenhang zwischen Knochendichte und dem HCC-Wachstumsmuster

Eine Subgruppen-Analyse zum Wachstumstyp wurde auch durchgeführt. Hierbei ergab sich zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose kein signifikanter Unterschied in der Knochendichte zwischen den beiden Wachstumstypen diffus und nodulär. Auch konnte kein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose gefunden werden (s. Abb. 10).

Zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose lag die mediane Knochendichte bei diffusem Tumorwachstum bei 142 HU (IQR, 117 - 161) und bei nodulärem Tumorwachstum bei 136 HU (IQR, 113 - 163, $p = 0,32$).

Zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose lag die mediane Knochendichte bei diffusem HCC-Wachstum bei 142 HU (IQR, 116 - 160) und bei nodulärem Tumorwachstum bei 132 HU (IQR, 107 - 161, $p = 0,077$).

Diese Unterschiede sind nicht signifikant.

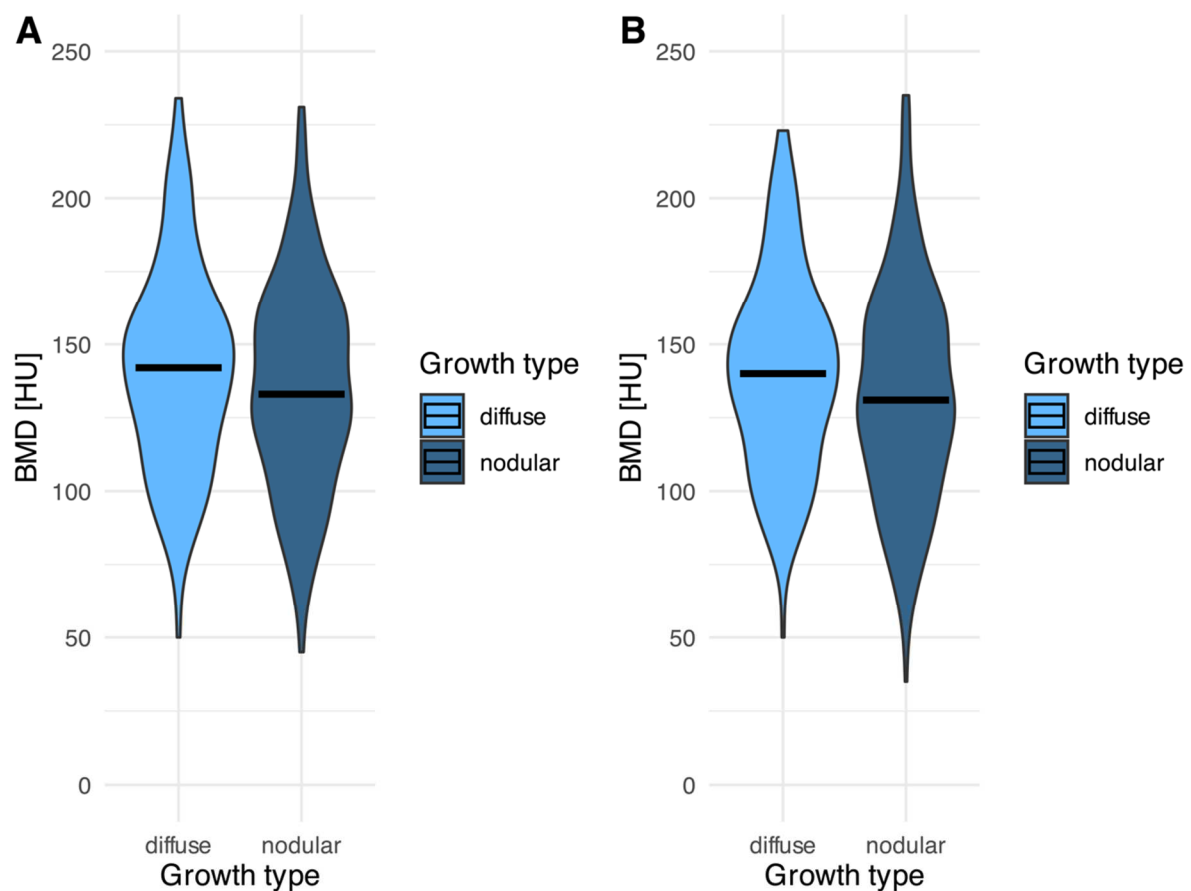


Abb. 10 Verteilung der Knochendichte bei verschiedenen HCC-Wachstumsmustern, A) zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose, B) zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

Anschließend wurde auch noch eine Subgruppenanalyse zur extrahepatischen Tumormanifestation durchgeführt.

Auch hier konnte gezeigt werden, dass es weder zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose, noch zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose einen signifikanten Unterschied in der Knochendichte zwischen den Gruppen mit und ohne extrahepatische Tumormanifestation gibt (s. Abb. 11).

Zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose wurde bei Patient*innen mit extrahepatischer Tumormanifestation eine mediane Knochendichte von 135 HU (IQR 111 -160) festgestellt; während Patient*innen ohne extrahepatische Tumormanifestation eine mediane Knochendichte von 140 HU (IQR 120 - 164) hatten ($p = 0,13$).

Zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose lag die mediane Knochendichte für Patient*innen mit extrahepatischer Tumormanifestation bei 134 (IQR 107 - 159), wohingegen Patient*innen ohne extrahepatische Tumormanifestation eine mediane Knochendichte von 133 (IQR 116 - 158) aufwiesen ($p = 0,38$).

Diese Ergebnisse unterstreichen auch noch einmal die Unabhängigkeit der Knochendichte als prognostischen Faktor.

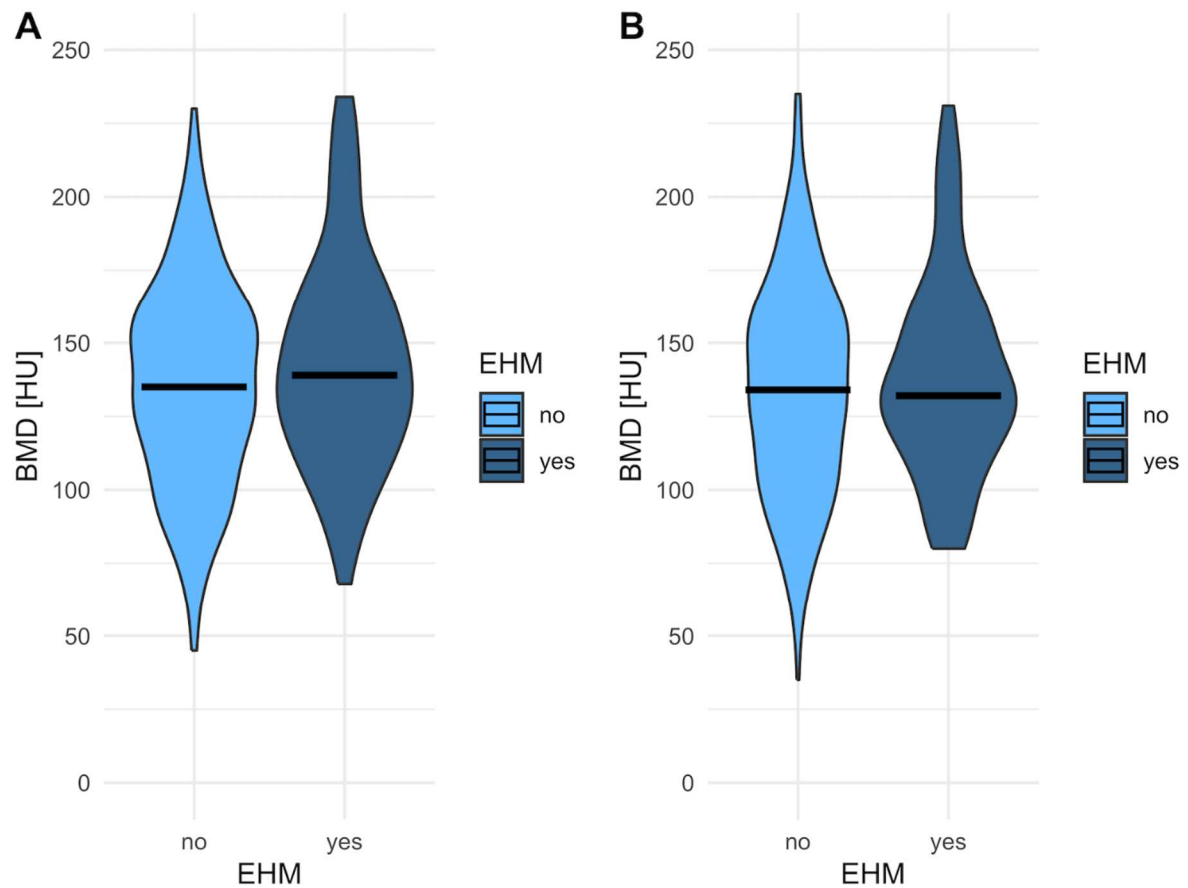


Abb. 11 Verteilung der Knochendichte bei Patient*innen mit und ohne extrahepatische Tumormanifestation, A) zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose, B) zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose. BMD=Knochendichte. Übernommen aus der Originalarbeit (112).

5 Diskussion

Mit dieser Arbeit wurde die prognostische Rolle der Knochendichte in Bezug auf das Überleben bei Patient*innen mit HCC und PVTT untersucht. Hierfür wurde die Knochendichte in Hounsfield Einheiten anhand von CT-Bildern in der venösen Phase auf Höhe des ersten Lendenwirbelkörpers gemessen. Als eine niedrige Knochendichte wurde ein Wert < 160 HU festgelegt. Das bedeutet, dass Patient*innen mit einer Knochendichte < 160 HU als osteopen eingestuft wurden. Es konnte gezeigt werden, dass eine höhere Knochendichte mit einem längeren Überleben einhergeht. Außerdem wurde anhand von univariaten und multivariaten Cox-Regressions-Analysen festgestellt, dass die Knochendichte ein unabhängiger prognostischer Faktor ist.

Bisher gibt es einige Studien zur prognostischen Relevanz der Knochendichte bei Patient*innen mit HCC, aber es gibt keine Studien, die sich mit der Knochendichte bei HCC und PVTT beschäftigen.

Beispielsweise konnten Sharma et al. zeigen, dass Patient*innen mit einer niedrigen Knochendichte nach Lebertransplantation eine höhere Mortalität aufwiesen als Patient*innen mit einer hohen Knochendichte (11). Eine andere Gruppe um Toshima et al. erzielte bei Patient*innen mit HCC nach Leberlebendspende ähnliche Ergebnisse. Hier gab es eine höhere Posttransplantations-Mortalität bei Patient*innen mit niedriger Knochendichte. Bei dieser Studie wurde die Knochendichte allerdings in BWK 11 gemessen und eine Osteopenie anhand von alters- und geschlechtsadaptierten Grenzwerten festgelegt (103). Alters- und geschlechtsadaptierte Grenzwerte könnten bei stark unterschiedlichem Alter der Patient*innen von Vorteil sein, da die Knochendichte mit dem Alter abnimmt. Des Weiteren gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Knochendichte, so haben Frauen, insbesondere postmenopausal, eine niedrigere Knochendichte (13, 105).

Einige Studien beschäftigen sich auch mit der Knochendichte bei Patient*innen mit HCC und einer Leberresektion. Hier kamen Ishida et al. zu dem Ergebnis, dass das Gesamt- und rezidivfreie Überleben bei hoher Knochendichte besser war. Außerdem konnten sie eine Assoziation zwischen niedriger Knochendichte und einer mikrovaskulären Pfortaderinvasion anhand von histologisch aufgearbeiteten Leberresektaten feststellen (109). Die vorliegende Studie hingegen analysiert die Knochendichte bei Patient*innen, bei denen CT-morphologisch eine PVTT festgestellt wurde. Yanagaki et al. konnten zeigen, dass eine Osteosarkopenie, also das Vorhandensein von Osteopenie und Sarkopenie, ein unabhängiger prognostischer Faktor bei Patient*innen mit HCC nach Leberresektion ist, nicht aber die Osteopenie allein. Hier wurden die Grenzwerte der Osteopenie alters- und geschlechtsspezifisch festgelegt (108). Miyachi et al. fanden in ihrer Studie zur Knochendichte bei Patient*innen mit HCC nach Leberresektion heraus, dass eine Knochendichte ≥ 160 HU bei Männern mit einem besseren

Überleben verbunden war. Bei Frauen hingegen konnten sie kein signifikant besseres Überleben feststellen. Auch unterschied sich die mediane Knochendichte zwischen Männern und Frauen in dieser Studie signifikant (155 HU vs. 135 HU, $p = 0,005$) (13). Meister et al. zeigten in ihrer Subgruppenanalyse nach Geschlechtern getrennt, dass bei Männern mit einer Osteopenie (< 160 HU) bei HCC und einer Resektion ein schlechteres Überleben zu beobachten war als bei Männern ohne Osteopenie. Bei Frauen hingegen konnten sie bei einer Osteopenie (< 175 HU) kein signifikant schlechteres Überleben feststellen (105). In der vorliegenden Studie hingegen gab es keinen signifikanten Unterschied der Knochendichte zwischen Männern und Frauen und die Knochendichte wurde auch nicht geschlechts- oder altersspezifisch bestimmt, sondern es wurde der „Cut-off“ 160 HU für beide Geschlechter festgelegt.

Müller et al. konnten zeigen, dass bei Patient*innen mit HCC, die eine TACE erhielten, die Knochendichte ein unabhängiger prognostischer Faktor ist und Patient*innen mit einer hohen Knochendichte ein besseres Gesamtüberleben nach TACE zeigten. Hier wurde allerdings ein Grenzwert von 114 HU verwendet, der am Studienkollektiv festgelegt wurde. Das Studienkollektiv umfasste über 900 Patient*innen im Rahmen eines multizentrischen Studiendesigns (14). In der hier vorliegenden Studie wurden zwar weniger Patient*innen eingeschlossen und es wurden nur Patientendaten eines Zentrums ausgewertet, aber es handelt sich dennoch um ein großes Patientenkollektiv mit PVTT. Auch Loosen et al. untersuchten die Knochendichte sowie die Sarkopenie bei Patient*innen nach TACE. Sie kamen bei der Knochendichte zu keinem signifikanten Ergebnis in Bezug auf das Überleben nach TACE. Allerdings wurden hier nicht nur Patient*innen mit HCC eingeschlossen, sondern auch Patient*innen mit anderen malignen Lebererkrankungen, wie zum Beispiel Lebermetastasen. Dies könnte die Ergebnisse etwas verzerren, obwohl ca. 88% der eingeschlossenen Patient*innen ein HCC hatten (107). Zheng et al. schauten sich in ihrer Studie die Veränderung von „Body-Composition“-Parametern bei Patient*innen mit HCC, die eine TACE erhielten, an. Hier wurde also nicht die Knochendichte als absolute Zahl, sondern Veränderung der Knochendichte gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die Δ BMD hier kein unabhängiger Prognosefaktor in Bezug auf das Gesamtüberleben bei Patient*innen mit HCC ist (104).

5.1 Datenerhebung und Methodik

In der vorliegenden Studie wurde die Knochendichte anhand der Hounsfield Einheiten des 1. LWK in venösen CT-Bildern erfasst. Der aktuelle Goldstandard zur Erfassung der Knochendichte ist eine DXA-Messung. Pickhardt et al. konnten aber zeigen, dass die

Diagnose einer Osteopenie mittels CT vergleichbar gut gestellt werden kann wie mittels DXA. Sie verglichen hierbei 2063 CT-DXA-Paare von 1867 Patient*innen, die zwischen 1999 und 2009 ein CT und eine DXA innerhalb von 6 Monaten erhielten. Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Allerdings waren über 80% der Patient*innen weiblich (10), sodass zu überlegen ist, inwiefern die Ergebnisse dieser Studie auch für Männer zutreffen, da keine geschlechtergetrennte Subgruppenanalyse erfolgte. In der vorliegenden Studie hingegen gibt es mehr Männer (> 80%) als Frauen. Es wurden Messungen der Hounsfield Einheiten in den Wirbelkörpern BWK 12 bis LWK 5 gemacht, aber alle weiteren Analysen beinhalteten primär die Messung aus LWK 1. Des Weiteren konnten sie zeigen, dass BWK12 eine höhere Knochendichte besitzt als LWK 5 und somit die Knochendichte innerhalb der caudalen Wirbelsäule gering abnimmt. Dies hat zur Folge, dass es zu unterschiedlichen optimalen Grenzwerten kommt, je nachdem auf welchen Wirbelkörper Bezug genommen wird. In LWK 1 konnten sie errechnen, dass, um eine normale Knochendichte von einer Osteopenie bzw. Osteoporose zu unterscheiden bei einem Grenzwert von 160 HU eine ausgeglichene Sensitivität (73,9%) und Spezifität (70,6%) vorliegt (10). Da in der vorliegenden Studie der Unterschied zwischen normaler Knochendichte und Osteopenie/Osteoporose analysiert werden sollte, wurde ein Grenzwert von 160 HU festgelegt. Außerdem konnten Pickhardt et al. auch zeigen, dass das Kontrastmittel, welches meist bei „Staging-CTs“ appliziert wird, keinen signifikanten Einfluss auf den Messwert der Knochendichte hat (10). Diese Erkenntnis ist insofern wichtig, als dass im klinischen Alltag bei „Staging-CTs“ standardmäßig Kontrastmittel appliziert wird und native Bilder ohne Kontrastmittel häufig nicht vorliegen.

Um die Diagnose einer Osteopenie mittels Knochendichte zu stellen, gibt es keine festgelegten Grenzwerte. In dieser Arbeit wurden die von Pickhardt et al. erzielten Grenzwerte herangezogen (10). Die meisten Studien aber legen ihre Grenzwerte anhand ihres eigenen Patientenkollektivs fest. Dies führt zu sehr unterschiedlichen Grenzwerten, zum Beispiel lag der Grenzwert zur Diagnose einer Osteopenie bei Müller et al. bei < 114 HU (14), wohingegen Meister et al. bei Frauen einen Grenzwert von 175 HU bestimmt haben (105). In der vorliegenden Arbeit wurde zusätzlich der Grenzwert für das eigene Patientenkollektiv bestimmt. Dieser lag bei 159 HU und damit sehr nah an den 160 HU von Pickhardt et al. (10). Es konnte also dieser Grenzwert von Pickhardt et al. für ein weiteres Patientenkollektiv bestätigt werden.

Des Weiteren wird in verschiedenen Studien in verschiedenen Wirbelkörpern die Knochendichte gemessen. Die Messungen erfolgen meist im BWK 11 (11, 13, 14, 103, 105, 108, 109) oder im LWK 1 (10, 104). Der Vorteil dieser beiden Wirbelkörper ist, dass sie sowohl bei Thorax-CTs als auch bei Abdomen-CTs miterfasst werden. Auch hier gibt es keine Richtlinien welcher Wirbelkörper genutzt werden sollte. Es gibt Studien, die beschreiben, dass der Abbau der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule stärker vom Alter beeinflusst wird als

in der Brustwirbelsäule (13, 116). Dies kann zu unterschiedlichen Messwerten und Aussagen führen, wenn in einer Studie die Knochendichte thorakal gemessen wird, während in einer anderen die Knochendichte lumbal gemessen wird. Die Vergleichbarkeit der Studien wird dadurch erschwert. In der vorliegenden Arbeit wurde sich dafür entschieden, die Knochendichte im LWK 1 zu messen. Diese Höhe wurde von Pickhardt et al.(10) etabliert, um die Diagnose einer Osteopenie auch mittels eines CT-Scans statt einer DXA zu stellen.

5.2 Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs

Die vorliegende Studie umfasst 462 mitteleuropäische Patient*innen, bei denen sowohl ein HCC als auch eine PVTT diagnostiziert wurden. Es ist die erste Studie dieser Art, die die Knochendichte bei Patient*innen mit HCC und PVTT betrachtet, auch eine Analyse zur Knochendichte bei synchroner und metachroner Entstehung einer PVTT gab es bisher noch nicht.

Bisher gibt es nur eine Studie, die die Knochendichte und die mikrovaskuläre Infiltration bei Patient*innen mit HCC betrachtet. Dabei wurden Leberresektate histologisch aufgearbeitet. Eine niedrige Knochendichte ging mit einem schlechteren Überleben einher und zeigte eine Assoziation mit einer mikrovaskulären Invasion (109). Die vorliegende Studie hingegen beschäftigt sich mit der PVTT in der Bildgebung und kommt somit auch ohne ein invasives Verfahren aus.

Die meisten Studien untersuchten das Gesamtüberleben abhängig von der Knochendichte nach einer Therapie wie zum Beispiel einer Transplantation (11, 103), Resektion (13, 105, 108) oder TACE (14, 107). Toshima et al. (103) konnten, wie auch Sharma et al. (11), zeigen, dass Osteopenie ein unabhängiger Faktor ist, der mit einer erhöhten Posttransplantations-Mortalität verbunden war. Zum Einfluss der Knochendichte bei Patient*innen mit HCC, die eine Resektion erhielten, konnten Miyachi et al. zeigen, dass das krebspezifische Überleben, aber nicht das rezidivfreie Überleben, bei hoher Knochendichte besser war. Außerdem konnten sie nachweisen, dass die Knochendichte ein unabhängiger Risikofaktor für das krebspezifische Überleben ist (13). Auch Meister et al. konnten zeigen, dass bei Patient*innen mit HCC und Resektion, das 5-Jahres-Überleben sowie das rezidivfreie Überleben für Patient*innen mit niedriger Knochendichte schlechter ist als für Patient*innen ohne Osteopenie (29% vs. 65%, $p = 0,014$ bzw. 21% vs. 64%, $p = 0,005$). Auch sie konnten die Knochendichte als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben identifizieren (105). Ishida et al. untersuchten auch den Einfluss der Knochendichte bei resezierten Patient*innen mit HCC. Auch hier war eine Osteopenie mit einem schlechteren Gesamtüberleben und schlechterem rezidivfreien Überleben verbunden. Außerdem konnten auch sie die Knochendichte als unabhängigen

Prognosefaktor für das Überleben identifizieren (109). Die Studie von Loosen et al. konnte keinen Überlebensvorteil für Patient*innen mit hoher Knochendichte, die TACE erhielten, finden, wobei hier nicht nur Patient*innen mit HCC, sondern auch Patient*innen mit Lebermetastasen in die Auswertung eingeschlossen wurden (107). Müller et al. hingegen fanden ein längeres Gesamtüberleben für Patient*innen mit HCC und hoher Knochendichte nach TACE (22,2 Monate vs. 16,2 Monate, $p < 0,001$) (14).

Die Größe der Patientenkollektive der oben genannten Studien war unterschiedlich, denn die Anzahl der Patient*innen lag zwischen 75 (104) und 465 (13). Außerdem wies eine Studie mit 908 Patient*innen ein deutlich größeres Patientenkollektiv auf (14). In die vorliegende Studie wurden 462 Patient*innen eingeschlossen und diese gehört somit zu den Studien mit mittlerer bis großer Anzahl an Patient*innen.

Die Altersverteilung der Patient*innen dieser Studie ist mit 66 Jahren im Median ähnlich zu den anderen Studien zum Thema HCC und Knochendichte. Zum Beispiel betrug das mediane Alter bei Müller et al. (14) sowie bei Meister et al. (105) 67 Jahre. Bei Miyachi et al. (13) und Loosen et al. (107) lag es mit 69 Jahren ebenfalls nah an den 66 Jahren dieser Studie. Folglich sind diese Studien in der Altersstruktur vergleichbar. Allerdings wurden die Studien von Sharma et al. (11) und Toshima et al. (103) an jüngeren Patient*innen durchgeführt, sodass hier das mediane Alter bei 56 bzw. 58 Jahren lag. Das mittlere Erkrankungsalter beim HCC ist auch hierzu passend in Nordamerika und Europa bei 63 - 65 Jahren bzw. in Asien bei 55 - 59 Jahren (18).

In die vorliegende Studie wurden 379 (82,0%) Männer und 83 (18,0%) Frauen eingeschlossen. Dies ist vergleichbar mit anderen Studien in diesem Themenbereich. Hier lag der Anteil der Männer meist zwischen 68,5% (107) und 84% (104). Nur eine Studie weist einen deutlich geringeren Männeranteil mit 58% auf (103). Die Geschlechterverteilung des HCC ist hier nicht repräsentiert, denn die Geschlechterverteilung des HCC liegt bei ca. 2-2,5 : 1 (Männer : Frauen) (4).

In der vorliegenden Arbeit sowie in den meisten anderen Arbeiten zum Thema HCC und Knochendichte ist eine Osteopenie bei Patient*innen signifikant mit einem schlechteren Überleben verbunden. Allerdings gibt es wenige Studien, die bei Frauen keinen signifikanten Überlebensvorteil durch eine hohe Knochendichte finden konnten. Miyachi et al. konnten in ihrer Studie beobachten, dass eine Osteopenie für das gesamte Patientenkollektiv mit einem schlechteren krebsspezifischen Überleben ($p = 0,038$) einherging. Das Gleiche galt in ihrer Studie auch für Männer ($p = 0,015$), aber nicht für die Gruppe der Frauen ($p = 0,135$) (13). Meister et al. konnten zeigen, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben für das gesamte Kollektiv mit einem besseren Überleben verbunden war, wenn Patient*innen eine hohe Knochendichte hatten. In der geschlechtsspezifischen

Subgruppenanalyse fanden sie heraus, dass das nur für die Gruppe der Männer galt, aber nicht für die der Frauen (105). Deshalb wurde auch in der vorliegenden Studie analysiert, ob die Knochendichte zwischen Männern und Frauen signifikant unterschiedlich ist. Dies war aber weder zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose (Frauen: 134 HU und Männer: 137 HU, $p = 0,320$) noch zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose (Frauen: 132 HU und Männer 134 HU, $p = 0,470$) der Fall (s. Abb. 5).

Ein guter Parameter wie repräsentativ das vorliegende Patientenkollektiv ist, ist auch, dass der hier berechnete optimale „Cut-off“ für eine Osteopenie bei 159 HU liegt und damit sehr nah an den 160 HU von Pickhardt et al. (10).

Insgesamt ist das in diese Studie eingeschlossene Patientenkollektiv mit einem Großteil der Kollektive der anderen Studien in diesem Themenbereich vergleichbar.

5.3 Die Rolle der Knochendichte

Wie bereits erwähnt, gehört die Knochendichte zu den sogenannten „Body-Composition“-Parametern, wie zum Beispiel auch das Volumen der Skelettmuskulatur. Bezüglich der Muskelmasse konnte ein Überlebensvorteil für Patient*innen mit HCC gezeigt werden, die keinen Verlust bzw. kein geringes Skelettmuskelvolumen hatten. Sarkopenie ist ein unabhängiger Prognosefaktor bei HCC wie einige Studien zeigen konnten. So konnten Chang et al. in ihrer Metaanalyse herausfinden, dass ein Verlust an Muskelmasse mit einem schlechteren Gesamtüberleben und einer erhöhten Rezidivrate bei Patient*innen mit HCC assoziiert ist (117). Des Weiteren konnten zum Beispiel Sharma et al. und Pereira et al. zeigen, dass die Knochendichte zuerst sinkt, bevor sich weitere „Body-Composition“-Parameter verändern. So beschrieben sie zum Beispiel erst eine Osteopenie bevor es im Verlauf zu einem Verlust des Volumens der Skelettmuskulatur und damit zur Sarkopenie kommt (11, 12). Sie diskutieren die Osteopenie deshalb als frühen prognostischen Faktor, der anzeigt, dass sich der Gesamtzustand von Patient*innen verschlechtert.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Knochendichte einen Einfluss auf das Überleben der Patient*innen mit HCC und PVTT hat.

Patient*innen mit PVTT gehören nach BCLC in das Stadium C oder D und haben ein schlechteres Überleben als Patient*innen ohne PVTT (6). Allerdings ist auch die Patientengruppe mit PVTT sehr heterogen. Deshalb ist es essenziell, Parameter zu finden, um diese heterogene Gruppe genauer stratifizieren zu können. Das Ziel der genaueren Stratifizierung sollte die Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten dieser Gruppe sein. Auch entstehen durch das Therapiekonzept der sogenannten „Stage Migration“ individuellere

Therapieregime, die verbesserte Prognosesysteme benötigen (16, 35). „Body-Composition“-Parameter, zu denen auch die Knochendichte gehört, könnten das Potential haben zu einer verbesserten Prognose- und damit auch Therapiestratifizierung beizutragen.

Eine Osteopenie, also erniedrigte Knochendichte, geht mit einem schlechteren medianen Gesamtüberleben einher und das sowohl zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose (10,4 Monate vs. 5,5 Monate, $p < 0,0001$) als auch zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose (8,5 Monate vs. 4,7 Monate, $p < 0,0001$). Zu dem Schluss, dass eine Osteopenie bei HCC-Patient*innen mit einem schlechteren Überleben verbunden ist, kamen bereits einige andere Studien, wie zum Beispiel Sharma et al. für Patient*innen mit Lebertransplantation (11), Miyachi et al. für Patient*innen mit Resektion (13) und Müller et al. für Patient*innen mit TACE (14).

In der anschließenden Subgruppenanalyse zu synchroner und metachroner PVTT konnte für das vorliegende Studienkollektiv gezeigt werden, dass die Knochendichte weiterhin einen Einfluss auf das Überleben hat. Das mediane Überleben war bei hoher Knochendichte in beiden Gruppen signifikant besser als bei niedriger; bei synchroner PVTT: 7,5 Monaten vs. 4,2 Monaten ($p < 0,0001$); bei metachroner PVTT zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose: 19,7 Monaten vs. 13,0 Monaten ($p = 0,043$) und zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose: 12,3 Monaten vs. 6,3 Monaten ($p < 0,001$). Zu diesem Thema ist dies wohl die erste Arbeit, da bei der Literatursuche keine vergleichbaren Arbeiten dazu gefunden werden konnten.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass die Knochendichte ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben bei Patient*innen mit HCC und PVTT ist. Dies konnte anhand der univariaten und multivariaten Cox-Regressions-Analysen bestätigt werden. Da in den univariaten Cox-Regressions-Analysen neben der Knochendichte auch ALBI-Grad, Wachstumsmuster, Therapie und AFP-Wert und in den multivariaten Analysen Knochendichte, ALBI-Grad, AFP-Wert, Therapie und Wachstumsmuster signifikant waren, wurde zusätzlich noch eine Korrelationsanalyse mit Faktoren der Leberfunktion und der Tumorlast beziehungsweise dem Tumormarker AFP durchgeführt. Hier stellte sich heraus, dass es nur schwache Korrelationen zwischen den Parametern gibt, sodass die Knochendichte als unabhängiger Faktor anzusehen ist. Auch andere Studien konnten die Knochendichte bei Patient*innen mit HCC als unabhängigen prognostischen Faktor bestimmen, wie zum Beispiel Müller et al. für Patient*innen nach TACE (14) und Toshima et al. für Patient*innen nach Lebertransplantation (103).

Anschließend wurde analysiert, ob es Unterschiede in der Knochendichte bei verschiedenen Wachstumstypen des HCC, diffus und nodulär, gibt. Dies war nicht der Fall, denn sowohl zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose ($p = 0,32$) als auch zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose ($p = 0,077$) gab es keinen signifikanten Unterschied in der Knochendichte zwischen nodulärem und diffusem Tumorwachstum.

Zuletzt analysierten wir auch noch den Unterschied der Knochendichte bei Patient*innen mit und ohne extrahepatische Tumormanifestation. Auch hier gab es weder zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose ($p = 0,13$) noch zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose ($p = 0,38$) signifikante Unterschiede in der Knochendichte.

Insgesamt unterstreichen die oben genannten Faktoren die Relevanz der Knochendichte als unabhängigen Prognosefaktor.

Die Knochendichte könnte perspektivisch auch in Kombination mit anderen „Body-Composition“-Parametern, in Systeme zur Prognose- und Therapiestratifizierung einfließen. Aktuell wird der Allgemeinzustand von Patient*innen in der BCLC-Klassifikation anhand des ECOG-Status bestimmt (5). Eine Möglichkeit wäre den eher subjektiven ECOG-Status um die Knochendichte oder andere „Body-Composition“-Parameter zu ergänzen. So könnte man eine objektivere Darstellung des Gesamtzustandes von Patient*innen erhalten. Auch könnte, mithilfe von künstlicher Intelligenz (KI), in Zukunft die Knochendichte direkt automatisch mit den CT-Bildern ausgegeben werden. Hierbei könnte außerdem die Knochendichte der gesamten Wirbelsäule erfasst werden, anstatt nur in einer Schicht eines Wirbelkörpers, was die Genauigkeit der Messung weiter verbessern würde. Aus diesen Gründen wäre eine automatisierte Erfassung der Knochendichte mittels eines KI-Algorithmus von großer Wichtigkeit. Dass es solche KI-Algorithmen bereits gibt, zeigt zum Beispiel die folgende Studie von Müller et al. (7). Hier wurden an mehreren Universitätskliniken in Deutschland CT-Bilder von Patient*innen mit HCC, die eine TACE erhielten, erhoben. Die akquirierten CT-Bilder wurden dann an Server geschickt, die mittels einer künstlichen Intelligenz diese Bilder automatisch segmentierten. Zum Beispiel wurden Knochen, subkutanes Fettgewebe oder die Skelettmuskulatur erfasst. Anschließend wurden die Daten weiter analysiert und erörtert, welche der „Body-Composition“-Parameter (Skelettmuskelvolumen, gesamtes Fettgewebe, intramuskuläres Fett, intermuskuläres Fett, viszerales Fett und subkutanes Fett) einen Einfluss auf das Überleben der Patient*innen haben. So konnten sie zeigen, dass das Skelettmuskelvolumen ein unabhängiger prognostischer Faktor ist (7).

Eine weitere interessante Studie zur automatisierten Erfassung von „Body-Composition“-Parametern wurde von Pickhardt et al. durchgeführt (118). Auch hier wurden CT-Bilder automatisiert von einer KI segmentiert. Es floss die abdominelle CT-Bildgebung von erwachsenen (ab 18 Jahren) Frauen und Männern aus dem PACS des „University of Wisconsin Hospital and Clinics“ (Madison, WI, USA) mit in die Analyse ein. Es wurden zum Beispiel Knochendichte, viszerales Fett, Aortenalk, Volumen von abdominalen Organen und das Skelettmuskelvolumen bestimmt. Ziel war es herauszufinden, ob so ein biologisches Alter bestimmt werden kann, welches das Überleben von Patient*innen besser vorhersagt als rein demographische Daten (Geschlecht, Ethnie und chronologisches Alter). In dieser Arbeit

erfolgte die Messung der Knochendichte, wie in der vorliegenden Arbeit, im LWK 1. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Dichte des viszeralen Fettgewebes, die Menge der aortalen Plaques, die Muskeldichte und die Knochendichte am stärksten dazu beitrugen, dass Überleben präzise abzuschätzen (118).

Insgesamt zeigen diese Arbeiten eindrücklich, welche zentrale Rolle die automatisierte Erfassung von „Body-Composition“-Parametern spielt. Durch die automatisierte Erfassung ist es möglich, viele Daten sehr schnell zu erfassen. Das Ziel ist, den physischen Abbau von Patient*innen genauer zu erkennen, um anschließend den Einfluss auf das Gesamtüberleben präziser zeigen zu können.

5.4 Limitationen

Diese Arbeit weist einige Limitationen auf.

Eine davon ist das retrospektive Design. Bei retrospektiven Studien kann es allgemein eher zu Verzerrungen kommen, zum Beispiel durch ungenaue oder fehlende Daten oder durch unzureichende Erhebung von „Confoundern“. Des Weiteren können retrospektive Studien Kausalzusammenhänge nahelegen, aber nicht nachweisen, da nicht klar ist, ob ein gefundener Zusammenhang wirklich kausal zusammenhängt oder durch andere Variablen erklärt werden kann (119). Es ist wichtig die gefundenen Ergebnisse nochmals in einer prospektiven Studie zu überprüfen. Außerdem gibt es in dieser Studie keine Kontrollgruppe, um die gemessenen Daten mit einem gesunden Kollektiv zu vergleichen und zu bestätigen.

Auch sind altersadaptierte Grenzwerte zu diskutieren - obwohl in unserer Studie kein signifikanter Unterschied der Knochendichte zwischen Männern und Frauen festgestellt werden konnte, so konnten doch andere Studien zeigen, dass es verschiedene Werte der Knochendichte zwischen den Geschlechtern gibt. So erfahren Frauen postmenopausal häufig einen hormonbedingten Abbau der Knochendichte, welchen es bei Männern nicht gibt. Einige Studien haben deshalb verschiedene Grenzwerte und verschiedene Berechnungsarten für die Knochendichte für Männer und Frauen festgelegt.

Da die Patient*innen mit HCC und PVTT eine sehr heterogene Gruppe sind, könnte man diese anhand der PVTT noch weiter stratifizieren, in dem man sie zum Beispiel nach dem Grad der PVTT einteilt und eine weitere Subgruppenanalyse durchführt. Hier könnte man noch analysieren, inwiefern der Grad der PVTT die Knochendichte und das Überleben beeinflusst. Hierauf haben wir in der vorliegenden Studie verzichtet, da die Subgruppen zu klein würden und damit die „Power“ deutlich sinkt. Auch wäre eine Stratifizierung nach bisher erhaltenen Therapien und der aktuellen Therapie möglich, um den Einfluss der Knochendichte auf

verschiedene Therapien bei verschiedenen Patientengruppen zu erheben. Aber auch hier gab es das Problem der Subgruppengröße und den damit einhergehenden Verlust der „Power“. Hier bedarf es einer deutlich größeren Studienpopulation und am besten einer prospektiv angelegten Studie.

Eine weitere Limitation ist, dass diese Studie nur an einem Zentrum durchgeführt wurde. Patientenkollektive können aber sehr unterschiedliche Charakteristika (z.B. Ethnie, Lebensweise, Ernährung, etc.) aufweisen, je nachdem in welchem Zentrum die Patient*innen akquiriert wurden. Auch die Behandlung der Patient*innen kann in verschiedenen Zentren unterschiedlich sein.

Außerdem erfolgte die Messung der Knochendichte per Hand, was trotz größter Sorgfalt zu Ungenauigkeiten führen kann. Des Weiteren wurde die Knochendichte nur in einer Schicht im ersten Lendenwirbelkörper gemessen. Falls LWK 1 frakturiert war oder Läsionen aufwies, wurde am Wirbelkörper unmittelbar darunter oder darüber gemessen. Dies kann zu Schwankungen führen, da nicht sicher ist, ob der ausgewählte Wirbelkörper bzw. die ausgewählte Schicht eine repräsentative Knochendichte für die gesamte Wirbelsäule besitzt. Besser wäre es, wenn, zum Beispiel durch Anwendung von künstlicher Intelligenz, die Knochendichte für die ganze Wirbelsäule automatisiert erfasst werden könnte.

Des Weiteren wurde nicht untersucht, ob eine medikamentöse Therapie, welche die Knochendichte beeinflusst beziehungsweise verbessert, einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Die Osteopenie bei Patient*innen mit HCC ist multifaktoriell bedingt. Die meisten HCCs entstehen auf dem Boden einer Leberzirrhose, welche mit Leberfunktionsstörung, chronischer Entzündung, Hormonschwankungen, Sarkopenie und Unterernährung verbunden ist (110, 120, 121). Diese Faktoren sowie die meist geringere physische Aktivität, oft aufgrund der Schwere der malignen Erkrankung, können zu einem vermehrten Abbau der Knochendichte führen. Hier werden Studien benötigt, die zeigen, ob eine pharmakologische Therapie, welche die Knochendichte verbessert, auch mit einer höheren Knochendichte und mit einem verbesserten Überleben einhergeht.

5.5 Fazit

Insgesamt zeigt sich die Knochendichte, sowohl in dieser Arbeit als auch in einigen anderen Arbeiten (14, 103) als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben bei Patient*innen mit HCC.

Die Knochendichte gehört zu den „Body-Composition“-Parameter, mit deren Hilfe der Allgemeinzustand von Patient*innen anhand messbarer und reproduzierbarer Daten erfasst

werden soll (8). Eine Möglichkeit der automatischen Erfassung der Knochendichte wäre die Implementierung eines KI-Algorithmus, welcher bei jedem CT-Scan automatisch die Knochendichte der jeweiligen Patient*innen mit ausgibt. Dabei würde die Messung per Hand entfallen und es könnte auch die Knochendichte für die gesamte Wirbelsäule gemessen werden, statt nur in einer Schicht eines Wirbelkörpers. Dies würde die Genauigkeit und die Repräsentativität der Messungen unter Umständen verbessern. Perspektivisch könnten dann mittels KI unmittelbar nach einer CT-Untersuchung auch weitere „Body-Composition“-Parameter mit ausgegeben werden. Diese könnte man anschließend nutzen, um Patient*innen mit malignen Erkrankungen in prognostische Subgruppen zu stratifizieren (beim HCC wäre auch an eine Stratifizierung nach dem PVTT-Ausmaß zu denken), um letztendlich in den „Tumorboards“ immer individuellere Therapiekonzepte zu erarbeiten, damit für die jeweiligen Patient*innen das optimale Überleben erreicht wird. Dass derartige Messungen mittels KI bereits möglich sind, konnten die Studien von Müller et al. (7) und Pickhardt et al. (118) zeigen.

Des Weiteren lassen sich die „Body-Composition“-Parameter nicht nur bei Tumorpatient*innen anwenden, sondern können auf fast alle Krankheitsbilder übertragen werden, wie Pickhardt et al. zeigen konnten (118).

Zusammenfassend stellt die Knochendichte einen unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben von Patient*innen mit HCC und PVTT dar. Perspektivisch sollten die Knochendichte sowie weitere „Body-Composition“-Parameter mithilfe von KI automatisiert erfasst werden, um als „Imaging-Biomarker“ zu einer verbesserten Therapiestratifizierung beizutragen.

6 Zusammenfassung

6.1 Ziele der Arbeit

Die Knochendichte gehört zu den „Body-Composition“-Parametern (8). Es gibt bereits einige Studien, welche zeigen konnten, dass die Knochendichte eine prognostische Relevanz bei Patient*innen mit HCC hat (11, 13, 14). Es konnte zudem gezeigt werden, dass Patient*innen mit einer hohen Knochendichte nach Resektion, Lebertransplantation oder TACE ein längeres Überleben haben als Patient*innen mit niedriger Knochendichte. Allerdings gibt es bisher keine Studien, die sich mit der Knochendichte bei Patient*innen mit HCC und PVTT befassen haben. Ziel dieser Forschungsarbeit war es daher herauszufinden, ob die Knochendichte ein prognostisch unabhängiger Faktor für das Gesamtüberleben ist.

6.2 Methodik

Insgesamt wurden 462 Patient*innen eingeschlossen, die zwischen 01/2005 und 12/2020 eine HCC- und eine PVTT-Diagnose erhielten. Die Knochendichte wurde in CT-Aufnahmen in venöser Kontrastmittelfase mithilfe einer ROI im ersten Lendenwirbelkörper per Hand gemessen. Die Messung erfolgte in Hounsfield Einheiten. Alle weiteren radiologischen und klinischen Parameter wurden dem PACS und dem Krankenhausinformationssystem entnommen. Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv. Als „Cut-off“ für eine osteopore Knochendichte wurde < 160 HU festgelegt. Dieser Grenzwert wurde von Pickhardt et al. (10) etabliert. Im Rahmen der „Survival“-Analysen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Zudem wurden univariate und multivariate Cox-Regressions-Analysen sowie eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Diese wurden für den Zeitpunkt der HCC-Diagnose und für den Zeitpunkt der PVTT-Diagnose berechnet. Anschließend erfolgten Subgruppenanalysen zum synchronen und metachronen Auftreten der PVTT und welche Rolle die Knochendichte in diesen Subgruppen für das Überleben spielt.

6.3 Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass eine Knochendichte ≥ 160 HU mit einem signifikant längeren Überleben einhergeht, sowohl gemessen zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose (10,4 Monate vs. 5,5 Monate, $p < 0,0001$) als auch zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose (8,5 Monate vs. 4,7 Monate, $p < 0,0001$). In der univariaten Cox-Regressions-Analyse erreichte die Knochendichte neben dem Wachstumstyp, dem ALBI-Grad, der Therapie sowie dem AFP-Wert signifikante Werte. Auch in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse blieben die Knochendichte, der

Wachstumstyp, die Therapie und der ALBI-Grad signifikant. Der AFP-Wert war in der multivariaten Analyse nur zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose signifikant, nicht aber zum Zeitpunkt der PVTT-Diagnose. Die Knochendichte kann also als unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben bei HCC und PVTT betrachtet werden.

6.4 Schlussfolgerung

Die Knochendichte hat sich in dieser Arbeit als unabhängiger prognostischer Faktor zur Vorhersage des Gesamtüberlebens bei Patient*innen mit HCC und PVTT gezeigt. Perspektivisch könnte die Knochendichte daher neben weiteren klinischen und radiologischen Faktoren dazu beitragen, den Allgemeinzustand von Patient*innen mit HCC und PVTT genauer zu beschreiben und sie damit einer optimalen Therapie zuzuführen.

7 Literaturverzeichnis

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024;74(3):229-63.
2. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2025;82(2):315-74.
3. Bitzer M, Groß S, Albert J, Blödt S, Boda-Heggemann J, Brunner T, et al. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms“ – Langversion 4.0. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2024;62(1):e67-e161.
4. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;69(1):182-236.
5. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*. 1999;19(3):329-38.
6. Mähringer-Kunz A, Steinle V, Düber 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 international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2019;39(2):324-31.
7. Müller L, Mähringer-Kunz A, Auer TA, Fehrenbach U, Gebauer B, Haubold J, et al. AI-derived body composition parameters as prognostic factors in patients with HCC undergoing TACE in a multicenter study. *JHEP reports : innovation in hepatology*. 2024;6(8):101125.
8. Wang A, Li J, Li C, Zhang H, Fan Y, Ma K, et al. Impact of body composition on the prognosis of hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2024;10(3):e25237.
9. Hilmi M, Jouinot A, Burns R, Pigneur F, Mounier R, Gondin J, et al. Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology? *Pharmacology & therapeutics*. 2019;196:135-59.
10. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Annals of internal medicine*. 2013;158(8):588-95.
11. Sharma P, Parikh ND, Yu J, Barman P, Derstine BA, Sonnenday CJ, et al. Bone mineral density predicts posttransplant survival among hepatocellular carcinoma liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(8):1092-8.
12. Pereira FB, Leite AF, de Paula AP. Relationship between pre-sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2015;59(1):59-65.
13. Miyachi Y, Kaido T, Yao S, Shirai H, Kobayashi A, Hamaguchi Y, et al. Bone Mineral Density as a Risk Factor for Patients Undergoing Surgery for Hepatocellular Carcinoma. *World journal of surgery*. 2019;43(3):920-8.
14. Müller L, Mähringer-Kunz A, Auer TA, Fehrenbach U, Gebauer B, Haubold J, et al. Low bone mineral density is a prognostic factor for elderly patients with HCC undergoing TACE: results from a multicenter study. *European radiology*. 2023;33(2):1031-9.
15. Cheung TK, Lai CL, Wong BC, Fung J, Yuen MF. Clinical features, biochemical parameters, and virological profiles of patients with hepatocellular carcinoma in Hong Kong. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(4):573-83.
16. Mähringer-Kunz A, Steinle V, Kloeckner R, Schotten S, Hahn F, Schmidtman I, et al. The impact of portal vein tumor thrombosis on survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with different therapies: A cohort study. *PloS one*. 2021;16(5):e0249426.
17. Zhang X, Chen L, Song P, Zhu C, Tang L. Potential value and advances in research on bone mineral density (BMD) measurement in the auxiliary clinical assessment of hepatocellular carcinoma. *Bioscience trends*. 2024;18(4):398-403.

18. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73.e1.
19. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;48(1):137-45.
20. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
21. Collaboration GBoDLC. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncology*. 2017;3(12):1683-91.
22. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2022;60(9):1346-421.
23. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. Amendment „Neue Nomenklatur zur MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease; metabolische Dysfunktion assoziierte steatotische Lebererkrankung)“ zur S2k-Leitlinie „Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (v.2.0/April 2022) der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2024;62(7):1077-87.
24. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *Journal of hepatology*. 2014;60(1):110-7.
25. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma Imaging Techniques for the Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
26. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2015;275(1):97-109.
27. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N'Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;37(10):1515-25.
28. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(3):1017-44.
29. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57(11):1592-6.
30. Müllhaupt B, Durand F, Roskams T, Dutkowski P, Heim M. Is tumor biopsy necessary? Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2011;17 Suppl 2:S14-25.
31. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morenghi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(3):725-34.
32. Castilla-Lièvre MA, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining ¹¹C-choline and ¹⁸F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(5):852-9.
33. (UICC) UICC. TNM classification of malignant tumours / editors in chief, James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind ; editors, B. O'Sullivan [and 7 others]. Oxford, UK ; Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, Inc., 2017: John Wiley & Sons; 2017.
34. Chen LJ, Chang YJ, Chang YJ. Survival Predictability Between the American Joint Committee on Cancer 8th Edition Staging System and the Barcelona Clinic Liver Cancer Classification in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *The oncologist*. 2021;26(3):e445-e53.

35. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of hepatology*. 2022;76(3):681-93.
36. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *The British journal of surgery*. 2005;92(2):198-202.
37. Zhou Y, Lei X, Wu L, Wu X, Xu D, Li B. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Surgical oncology*. 2014;23(4):236-42.
38. Forner A, Hessheimer AJ, Isabel Real M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2006;60(2):89-98.
39. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9399):1907-17.
40. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;62(2):440-51.
41. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1908-16.
42. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Annals of surgery*. 2013;257(5):929-37.
43. Ju M, Yopp AC. The Utility of Anatomical Liver Resection in Hepatocellular Carcinoma: Associated with Improved Outcomes or Lack of Supportive Evidence? *Cancers*. 2019;11(10).
44. Yang A, Ju W, Yuan X, Han M, Wang X, Guo Z, et al. Comparison between liver resection and liver transplantation on outcomes in patients with solitary hepatocellular carcinoma meeting UNOS criteria: a population-based study of the SEER database. *Oncotarget*. 2017;8(57):97428-38.
45. Krenzien F, Schmelzle M, Struecker B, Raschzok N, Benzing C, Jara M, et al. Liver Transplantation and Liver Resection for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2018;22(5):840-8.
46. 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.
47. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;33(6):1394-403.
48. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):e11-22.
49. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;67(1):358-80.
50. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;61(6):1968-77.
51. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Annals of surgery*. 1998;228(4):479-90.
52. Shetty K, Timmins K, Brensinger C, Furth EE, Rattan S, Sun W, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(7):911-8.
53. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver*

- transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004;10(4):534-40.
54. Györi GP, Felsenreich DM, Silberhumer GR, Soliman T, Berlakovich GA. Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation. *European surgery : ACA : Acta chirurgica Austriaca*. 2017;49(5):236-43.
55. Nicolini D, Agostini A, Montalti R, Mocchegiani F, Mincarelli C, Mandolesi A, et al. Radiological response and inflammation scores predict tumour recurrence in patients treated with transarterial chemoembolization before liver transplantation. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(20):3690-701.
56. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Ruiz RM, Klintmalm GB, Senguttuvan S, Florman SS, et al. Impact of Pretransplant Bridging Locoregional Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma Within Milan Criteria Undergoing Liver Transplantation: Analysis of 3601 Patients From the US Multicenter HCC Transplant Consortium. *Annals of surgery*. 2017;266(3):525-35.
57. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;3(3):Cd011650.
58. Tang C, Shen J, Feng W, Bao Y, Dong X, Dai Y, et al. Combination Therapy of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Medicine*. 2016;95(20):e3754.
59. Wang X, Hu Y, Ren M, Lu X, Lu G, He S. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinomas Compared with Radiofrequency Ablation Alone: A Time-to-Event Meta-Analysis. *Korean journal of radiology*. 2016;17(1):93-102.
60. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2010;52(3):380-8.
61. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(2):453-9.
62. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(2):514-24.
63. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2016;32(3):339-44.
64. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*. 2015;7(8):1054-63.
65. Smolock AR, Cristescu MM, Hinshaw A, Woo KM, Wells SA, Ziemlewicz TJ, et al. Combination transarterial chemoembolization and microwave ablation improves local tumor control for 3- to 5-cm hepatocellular carcinoma when compared with transarterial chemoembolization alone. *Abdominal radiology (New York)*. 2018;43(9):2497-504.
66. Sangro B, Salem R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Seminars in liver disease*. 2014;34(4):435-43.
67. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;37(2):429-42.
68. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2002;224(1):47-54.
69. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer*. 2014;111(2):255-64.

70. de Baere T, Arai Y, Lencioni R, Geschwind JF, Rilling W, Salem R, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2016;39(3):334-43.
71. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of hepatology*. 2007;46(3):474-81.
72. Gao S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H, et al. Doxorubicin-eluting bead versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepato-gastroenterology*. 2013;60(124):813-20.
73. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;140(2):497-507.e2.
74. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155-63.e2.
75. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2020;382(20):1894-905.
76. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM evidence*. 2022;1(8):EVIDoa2100070.
77. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-90.
78. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(1):25-34.
79. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10126):1163-73.
80. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10064):56-66.
81. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2018;379(1):54-63.
82. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(2):282-96.
83. Kumar M, Panda D. Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2014;4(Suppl 3):S130-9.
84. Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepatitis monthly*. 2014;14(10):e23539.
85. Miaskowski C, Dodd M, Lee K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2004(32):17-21.
86. Jung IH, Yoon SM, Kwak J, Park JH, Song SY, Lee SW, et al. High-dose radiotherapy is associated with better local control of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(9):15182-92.
87. Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H. Palliative external-beam radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*. 2014;6(12):923-9.

88. Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *British journal of cancer*. 2012;106(8):1439-45.
89. Hiraoka A, Hirooka M, Koizumi Y, Izumoto H, Ueki H, Kaneto M, et al. Muscle volume loss as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2017;47(6):558-65.
90. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(9):525-35.
91. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 2010;30(1):52-60.
92. Kim BK, Kim KA, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Han KH, et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(4):826-34.
93. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;57(4):1426-35.
94. Kuang M, Xie XY, Huang C, Wang Y, Lin MX, Xu ZF, et al. Long-term outcome of percutaneous ablation in very early-stage hepatocellular carcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2011;15(12):2165-71.
95. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(4):1274-83.
96. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of hepatology*. 2012;56(6):1330-5.
97. Heinrich S, Sprinzl M, Schmidtman I, Heil E, Koch S, Czauderna C, et al. Validation of prognostic accuracy of MESH, HKLC, and BCLC classifications in a large German cohort of hepatocellular carcinoma patients. *United European gastroenterology journal*. 2020;8(4):444-52.
98. Müller L, Hahn F, Mähringer-Kunz A, Stoehr F, Gairing SJ, Foerster F, et al. Refining Prognosis in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Immunonutrition and Liver Function. *Cancers*. 2021;13(16).
99. Mähringer-Kunz A, Wagner F, Hahn F, Weinmann A, Brodehl S, Schotten S, et al. Predicting survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a neural network: A Pilot Study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020;40(3):694-703.
100. Kudo M, Izumi N, Kubo S, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, et al. Report of the 20th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2020;50(1):15-46.
101. 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.
102. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097.
103. Toshima T, Yoshizumi T, Kosai-Fujimoto Y, Inokuchi S, Yoshiya S, Takeishi K, et al. Prognostic Impact of Osteopenia in Patients Who Underwent Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *World journal of surgery*. 2020;44(1):258-67.
104. Zheng X, Cao F, Qian L, Dong J. Body Composition Changes in Hepatocellular Carcinoma: Prediction of Survival to Transcatheter Arterial Chemoembolization in Combination With Clinical Prognostic Factors. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2021;28:10732748211038445.

105. Meister FA, Verhoeven S, Mantas A, Liu WJ, Jiang D, Heij L, et al. Osteopenia is associated with inferior survival in patients undergoing partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Scientific reports*. 2022;12(1):18316.
106. Bernardi L, Roesel R, Vagelli F, Majno-Hurst P, Cristaudi A. Imaging based body composition profiling and outcomes after oncologic liver surgery. *Frontiers in oncology*. 2022;12:1007771.
107. Loosen SH, Jördens MS, Schoon B, Antoch G, Luedde T, Minko P, et al. Sarcopenia indicate poor survival in patients undergoing transarterial chemoembolization (TACE) for hepatic malignancies. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2023;149(9):6181-90.
108. Yanagaki M, Haruki K, Taniai T, Igarashi Y, Yasuda J, Furukawa K, et al. The significance of osteosarcopenia as a predictor of the long-term outcomes in hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2023;30(4):453-61.
109. Ishida T, Miki A, Sakuma Y, Watanabe J, Endo K, Sasanuma H, et al. Preoperative Bone Loss Predicts Decreased Survival Associated with Microvascular Invasion after Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. 2024;16(11).
110. Jadzic J, Djonic D. Hepatocellular carcinoma and musculoskeletal system: A narrative literature review. *World journal of gastroenterology*. 2024;30(15):2109-17.
111. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. The TRIPOD Group. *Circulation*. 2015;131(2):211-9.
112. Müller L, Kloeckner R, Heim L, Moos M, Hahn F, Stoeck F, et al. Bone mineral density predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis. *PloS one*. 2025;20(8):e0330336.
113. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2023;78(6):1922-65.
114. 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. *Abdominal radiology (New York)*. 2018;43(8):1947-67.
115. 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.
116. Samelson EJ, Christiansen BA, Demissie S, Broe KE, Louie-Gao Q, Cupples LA, et al. QCT measures of bone strength at the thoracic and lumbar spine: the Framingham Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012;27(3):654-63.
117. Chang KV, Chen JD, Wu WT, Huang KC, Hsu CT, Han DS. Association between Loss of Skeletal Muscle Mass and Mortality and Tumor Recurrence in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver cancer*. 2018;7(1):90-103.
118. Pickhardt PJ, Kattan MW, Lee MH, Pooler BD, Pyrros A, Liu D, et al. Biological age model using explainable automated CT-based cardiometabolic biomarkers for phenotypic prediction of longevity. *Nature communications*. 2025;16(1):1432.
119. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clinical practice*. 2009;113(3):c214-7.
120. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47 Suppl(0):S2-6.
121. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;51(1):64-77.

8 Danksagung

9 Tabellarischer Lebenslauf

