

**Bedeutung von präoperativen F-18-FDG-PET/-CT
Untersuchungen für die Langzeitprognose nach
Transplantation bei Patienten mit einem
Hepatozellulären Karzinom in Zirrhose**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Von Lukas Georg Maximilian Brückner

Geboren am 10.12.1993 in Kiel

Gutachter (akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort)

1. PD Dr. Astrid Bauschke, Universitätsklinikum Jena

2. PD Dr. Robert Drescher, Universitätsklinikum Jena

3. PD Dr. Hubert Scheuerlein, St. Vincenz Krankenhaus Paderborn

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.10.2021

Abschluss Examen: 09.11.2021

1. Inhaltsverzeichnis

Inhalt

1. Inhaltsverzeichnis.....	3
Inhalt.....	3
2. Abkürzungsverzeichnis.....	5
3. Zusammenfassung.....	6
4. Einleitung.....	8
4.1. Epidemiologie und Ätiologie.....	8
4.2. Symptome und Klinik.....	9
4.3. Pathophysiologie.....	9
4.4. Diagnostik: Blutuntersuchung, Bildgebungen, Biopsie.....	10
4.5. Morphologie.....	12
4.6. Therapie.....	13
4.7. Lebertransplantation und Allokation der Spenderorgane.....	14
5. Ziele der Arbeit.....	15
6. Methodik.....	17
6.1. Studiendesign.....	17
6.1.1. Einschlusskriterien.....	17
6.1.2. Nachbeobachtung.....	17
6.1.3. Analyse und Statistik.....	18
6.2. Staging des HCCs.....	19
6.2.1. TNM-Klassifikation.....	19
6.2.2. Milan- und Up-to-7 Kriterien.....	20
6.3. PET/CT.....	20
7. Ergebnisse.....	24
7.1. Patientenübersicht.....	24
7.2. Ergebnisse der PET/CT-Untersuchung.....	26

7.2.1. Gemessener Glukosemetabolismus.....	26
7.2.2. Quotient des Glukosemetabolismus.....	27
7.3. Univariate Langzeitanalyse.....	28
7.3.1. Beobachtetes Überleben.....	30
7.3.2. Tumorabhängiges Überleben.....	37
7.3.3. Kumulierte Rezidivrate.....	44
7.4. Multivariate Analyse.....	51
8. Diskussion.....	53
8.1. Beobachtetes Überleben.....	54
8.2. Kumulierte Rezidivrate.....	56
9. Schlussfolgerungen.....	59
10. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	60
11. Anhang.....	64
11.1. Tabellenverzeichnis.....	64
11.2. Abbildungsverzeichnis.....	64
11.3. Ehrenwörtliche Erklärung.....	66
11.4. Danksagung.....	67

2. Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Feto-Protein
TACE	transarterielle Chemoembolisation
SIRT	selektive Interne interne Radiotherapie
RFA	Radiofrequenzablation
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
FDG	Fluorodesoxyglukose
UTS	Up-to-seven Criteria
UCSF	University of California San Francisco Criteria
CT	Computertomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
LTX	Lebertransplantation
SUV	Standardized Uptake Value

3. Zusammenfassung

Seit circa 10 Jahren steht im Universitätsklinikum Jena ein PET/CT-Scanner zur Verfügung. Mit dem radioaktiven Tracer F-18-FDG werden dort auch Patienten mit hepatozellulären Karzinomen untersucht. Die diagnostische Bedeutung des PET/CT beim HCC liegt bisher in der Erkennung von extrahepatischen Metastasen. In dieser Arbeit soll herausgefunden werden, ob für das präoperative PET/CT nicht auch eine prognostische Bedeutung beschrieben werden kann und ob Merkmale identifiziert werden können, die mit einer besseren Prognose einhergehen. Seit 2009 wurde an 103 transplantierten Patienten ein präoperatives F-18-FDG-PET/CT durchgeführt. Folgende prognostische Parameter werden hinsichtlich ihrer Bedeutung für das beobachtete Überleben, das tumorabhängige Überleben und die kumulierte Rezidivrate analysiert: das Alter (bis 60/über 60 Jahre), das Geschlecht (männlich/weiblich), die Milan-Kriterien (In/Out), die Up-to-Seven-Kriterien, die Bridgingtherapien vor der Transplantation, das AFP (mit unterschiedlichen Cut-Off-Werten von jeweils $\geq 7 / < 7$, $\geq 35 / < 35$, $\geq 400 / < 400$ ng/ml), der Malignitätsgrad (G1-2 und G3), die Anzahl der Tumore (solitär oder multipel), der Durchmesser der Tumoren ($\geq 5 / < 5$ cm), die Child-Klassifikation (A/B und C) und die pT-Klassifikation.

Für das beobachtete Überleben können sechs Merkmale hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung als statistisch signifikant identifiziert werden. Die statistisch signifikanten Unterschiede bestehen für die Milan-In und -Out-Patienten sowie für Patienten, die innerhalb und außerhalb der UTS-Kriterien lagen. Weitere solche Merkmale betreffen die AFP-Werte ≥ 400 und < 400 ng/ml, die Einteilung der Tumore in solitär und multipel und die pT-Klassifikation pT0-2 und pT3-4. Auch für den Glukosemetabolismus Quotienten mit dem Grenzwert $\geq 2 / < 2$ besteht ein statistisch signifikanter Unterschied. Im Gegensatz dazu stellen für das tumorabhängige Überleben zehn Merkmale einen statistisch signifikanten Unterschied oder einen Trend dar. Dabei können vor allem Merkmale der Tumorlast als relevant identifiziert werden. Hier findet sich ein Unterschied für Patienten innerhalb und außerhalb von Milan und der UTS-Kriterien. Das gleiche gilt auch für das AFP mit den Grenzwerten $\geq 35 / < 35$ ng/ml, $\geq 400 / < 400$ ng/ml, für die Anzahl der Tumore und die pT-Klassifikation. Erstmals kann auch für die Bridgingtherapie vor Transplantation ein aussagekräftiges Ergebnis hinsichtlich der prognostischen

Bedeutung erzielt werden. Als Merkmal der Biologie des Tumors ist der Malignitätsgrad signifikant.

Statistische Unterschiede finden sich auch noch in zwei weiteren Parametern, erstens in der Einteilung PET-positiv und -negativ und zweitens in der Aufteilung durch den Quotienten des Glukosemetabolismus mit dem Grenzwert 2. Als letztes wird die kumulierte Rezidivrate untersucht. Im Vergleich zum beobachteten und tumorabhängigen Überleben können für diese die meisten statistisch signifikanten Merkmale identifiziert werden. Neben allen Merkmalen, die auch für das tumorabhängige Überleben einen statistisch signifikanten Unterschied bedeuten, zeigt sich zusätzlich noch die Größe des Durchmessers des Tumors $\geq 5 / < 5$ Zentimeter als relevanter prognostischer Parameter. Ein besonderes Augenmerk liegt auf dem Glukosemetabolismus Quotienten in der Auswertung des PET/CT. Es kann in jeder univariaten Analyse gezeigt werden, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied macht, ob die Patienten einen Glukosemetabolismus Quotient mit dem Grenzwert ≥ 2 oder < 2 haben. Die Patienten mit dem Grenzwert < 2 besitzen damit einen prognostischen Vorteil.

Das tumorabhängige Überleben wird getrennt voneinander sowohl von der pT-Klassifikation als auch dem Glukosemetabolismus Quotienten $\geq 2 / < 2$ statistisch signifikant beeinflusst. Bei der kumulierten Rezidivrate ist diese Beeinflussung durch die Anzahl der Läsionen, dem Malignitätsgrad und der pT-Klassifikation gegeben.

Das F-18-FDG-PET/CT stellt damit einen aussagekräftigen und wertvollen prognostischen Indikator für die kumulierten Rezidivraten, das beobachtete Überleben und das tumorabhängige Überleben dar. Es empfiehlt sich daher dies bei jedem Patienten vor Transplantation durchzuführen und nicht nur den diagnostischen, als auch den prognostischen Nutzen für die Therapie anzuerkennen und diese Informationen in das weitere Procedere der Therapie miteinfließen zu lassen. Ein hoher Glukosemetabolismus im Tumor weist beispielsweise auf ein aggressives biologisches Verhalten hin. Mit dieser Erkenntnis könnte beispielsweise über eine adjuvante Therapie oder eine engmaschigere Nachsorge nach Transplantation, bei Patienten mit einem hohen Glukosemetabolismus, die Rezidivraten weiter verringert und das Überleben verbessert werden.

4. Einleitung

4.1. Epidemiologie und Ätiologie

Das Hepatozelluläre Karzinom ist der häufigste maligne Lebertumor und einer der häufigsten durch Krebs verursachten Todesarten. Obwohl es Fortschritte in der Prävention, dem Screening und der Behandlung gibt, steigen sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität (Balogh et al. 2016). Die weltweite Inzidenz des HCC ist heterogen verteilt, was auf die unterschiedlichen Risikofaktoren zurückzuführen ist. Circa 80 Prozent aller HCC-Fälle treten südlich der Sahara und in Ostasien auf. Die Hauptrisikofaktoren in diesen Gebieten sind die Hepatitis B und die Aflatoxine, während in Europa, Japan und Amerika der Hauptrisikofaktor die Hepatitis-C-Infektion ist (Rawla et al. 2018). Ein Grund für diesen Unterschied entsteht durch die globale Epidemiologie des HCC und ist bestimmt durch die Prävalenz der viralen Hepatitiden sowie dem Alter, in dem Menschen sich infizieren. Deshalb sind die Länder, in denen HBV-Infektionen endemisch vorkommen, die Länder mit den höchsten Raten an hepatozellulären Karzinomen. Viele dieser Hepatitis-Infektionen werden bei der Geburt übertragen, was bedeutet, dass die Menschen dort im Schnitt nicht nur häufiger, sondern auch bis zu zwei Dekaden früher erkranken (Mittal und El-Serag 2013). Das HCC erscheint mit einer Rate von 2,4 zu 1 häufiger bei Männern als bei Frauen. Die durchschnittliche 5-Jahres- Lebenserwartung liegt bei weniger als 15 Prozent. Weltweit gesehen ist das HCC das sechsthäufigste Tumorleiden und die vierthäufigste Todesursache bei Krebserkrankungen. Prognosen zeigen einen Anstieg der Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms durch alle Altersgruppen und Geschlechter von 841000 Menschen 2018 auf bis zu 1361836 im Jahre 2040, was einem Anstieg von 61,9 Prozent entspricht. Bei den Todeszahlen wird ein Anstieg um 64,3 Prozent auf bis zu 1284252 Toten erwartet (Rawla et al. 2018). In Deutschland liegt die altersstandardisierte Inzidenz des HCC derzeit bei 9,2 bis 10,7/100000 Einwohnern für Männer und bei 1,6 bis 3,6/100000 Einwohnern bei Frauen. Der häufigste Risikofaktor in Deutschland ist die chronische Hepatitis-C-Virus Infektion und der Alkoholkonsum (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2013).

4.2. Symptome und Klinik

Patienten mit einem HCC sind üblicherweise Männer im Alter um die 50 Jahre. Dieses Bild ändert sich bei Patienten aus Ländern, die eine hohe HBV-Prävalenz aufweisen. In diesen Ländern präsentiert sich das HCC oft bis zu zwei Dekaden früher. Patienten mit suffizienter Leberfunktion zeigen meist wenige und unspezifische Symptome. Das ist auch der Grund, warum in Ländern mit limitierten Überwachungs- und Früherkennungsressourcen das HCC erst spät diagnostiziert wird. Ist die Leberfunktion eingeschränkt präsentiert sich das HCC mit Hepatomegalie, Schmerzen im rechten Oberbauch, obstruktivem Ikterus, Hämophilie und Fieber. Hinzukommen unspezifische Symptome fortgeschrittener maligner Erkrankungen wie Anorexie, Nausea, Lethargie und Gewichtsverlust. Liegt eine unbekannt oder kompensierte Leberzirrhose vor, so kann es zu einer Dekompensation kommen, welche mit hepatischen Venenverschlüssen einhergeht und sich bis zu einem Budd-Chiari-Syndrom entwickeln kann. Dies zeigt sich durch eine Invasion der Portalvene oder Thromben. Eine der gefährlichsten Komplikationen stellt die Ruptur der Leber mit einer intraperitonealen Blutung und einem akuten Abdomen dar. Dies macht eine chirurgische Intervention unabdingbar. Auch können sich Patienten initial mit einem paraneoplastischen Syndrom vorstellen. Das am häufigsten mit dem HCC vergesellschaftete paraneoplastische Syndrom zeigt sich mit Hypercholesterinämie, Hyperkalzämie, Hypoglykämie und Erythrozytose (Dimitroulis et al. 2017). Ein weiteres Anzeichen für eine maligne Invasion der Leber bei Patienten mit bestehender Zirrhose kann die hepatische Enzephalopathie sein, sowie Varizenblutungen, oder andere Komplikationen, die mit einer portalen Hypertension einhergehen (Bialecki und Di Bisceglie 2005).

4.3. Pathophysiologie

Pathophysiologisch entsteht das HCC durch Entzündungen und fibrotische Umbauten des Leberparenchyms, weshalb bei 80 bis 90 Prozent aller Patienten eine Zirrhose dem HCC vorausgeht (Dhanasekaran et al. 2016). Molekularbiologisch betrachtet entarten die Zellen in der zirrhotischen Leber durch oxidativen und metabolischen Stress. Dies führt zu Entzündungen und Nekrosen, welche wiederholt repariert und ersetzt werden müssen. Der erhöhte Turnover der Hepatozyten über einen längeren Zeitraum führt zu einer Anhäufung von genetischen Fehlern wie Punktmutationen oder Deletionen von TP51, AXIN1 und Anderen. Über eine

Aktivierung von Protoonkogenen entstehen so eine großen Anzahl dysplastischer Hepatozyten (Ghouri et al. 2017).

4.4. Diagnostik: Blutuntersuchung, Bildgebungen, Biopsie

Die Diagnostik und das Screening auf das hepatozelluläre Karzinom hat als Ziel die Mortalität zu senken und das Überleben der Patienten zu verbessern.

Hepatozelluläre Karzinome, die bereits in einem frühen Stadium erkannt werden, zeigen durch eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten ein besseres Outcome (Balogh et al. 2016). Durch das Fehlen von spezifischen Symptomen in den frühen Phasen des hepatozellulären Karzinoms, sowie den fehlenden frühdiagnostischen Markern und der geringen Quote an radikal resezierbaren hepatozellulären Karzinomen bei Diagnosestellung (10-20 Prozent), werden viele hepatozelluläre Karzinome erst in fortgeschrittenen Tumorstadien und damit schlechter Prognose diagnostiziert (Ren et al. 2020). Kohärent dazu werden nur 46 Prozent der HCC-Fälle früh diagnostiziert und viele können keiner kurativen Therapie mehr zugeführt werden. Eine schnelle und zielführende Diagnostik ist auch deshalb relevant, weil das mediane Ein- Jahres Überleben für ein unbehandeltes HCC bei weniger als 12 Monaten liegt (Lingiah et al. 2020). Daher ist es wichtig, Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein HCC zu identifizieren. Der Fokus liegt dabei auf älteren Männern, bei denen eine positive Familienanamnese bekannt ist und eine Zirrhose vorliegt. Dabei wird der Serummarker Alpha-Fetoprotein (AFP) oft in Kombination mit einer Ultraschall-Untersuchung kombiniert. Es zeigte sich dabei, dass das AFP mit der Tumorgröße und dem Tumolvolumen korreliert (Bialecki und Di Bisceglie 2005). Wird ein Patient mit solchen Risikofaktoren, wie einer Hepatitis-B-Infektion, jeglicher Art von Zirrhose oder einer genetisch bedingten Hämochromatose gescreent, sollte in einem 6-monatigen Intervall eine abdominelle Bildgebung durchgeführt werden (Ayoub et al. 2019).

Der transabdominelle Ultraschall gilt als die Methode der Wahl für die Überwachung von Risikopatienten. Alle verdächtigen Läsionen sollten dabei charakterisiert werden. Mit Hilfe von Kontrastmittel kann die Vaskularisierung des Tumors sichtbar gemacht werden. Hinzu kommt, dass die Kosten für das Verfahren gering sind, es keine invasive Maßnahme ist und kaum Nebenwirkungen zu erwarten sind. Die Methode hat eine hohe diagnostische Genauigkeit, diese hängt aber von der Erfahrung des Untersuchers und dem zur Verfügung stehenden Ultraschallgerät ab (Schutte et al.

2014). In den S3-Leitlinien wird der kontrastmittelverstärkte Ultraschall dem MRT und CT gegenüber zur Diagnosestellung als gleichwertig betrachtet (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF 2013). Das HCC unterscheidet sich von anderen Leberläsionen durch die ausgeprägten Vaskularisierungen. Während in dysplastischen Knoten der portalvenöse Fluss gleichbleibend ist und sich der hepatische arterielle Zustrom verringert, zeigt sich beim HCC ein gesteigerter arterieller Fluss bei reduziertem portalvenösem Fluss (Schutte et al. 2014). Diese Tumoren sind stark vaskularisiert. Neubildungen von Gefäßen im Tumor spielen eine wichtige Rolle für das Voranschreiten des Tumorprogresses, die Metastasierung und die Rezidive des HCC (Ren et al. 2020). Soll die Diagnose eines HCC gestellt werden, können auch andere radiologische Verfahren wie die Computertomographie oder die Magnetresonanztomographie verwendet werden, welche über multiphasische Kontrastmittelaufnahmen verfügen (Bialecki und Di Bisceglie 2005). Um die charakteristischen Kennzeichen des HCC in der zirrhotischen Leber zu entdecken, sind spezielle Anforderungen an die Bildgebung zu erfüllen. Das diagnostische CT sollte drei Kontrastmittelphasen (arteriell-, portal-venös und spätvenös) beinhalten. Das dynamische kontrastmittelverstärkte MRT ist in den Leitlinien die einzige akzeptierte Alternative (Schutte et al. 2014). Ist die Bildgebung uneindeutig kann entweder eine alternative Bildgebung durchgeführt werden, oder eine Biopsie veranlasst werden. Es ist schwierig, histologisch zwischen einem HCC im Frühstadium und einem dysplastischen Knoten zu unterscheiden, weshalb ein negatives Ergebnis in der Biopsie ein HCC nicht immer ausschließt. Besteht weiterhin ein hinreichender Verdacht, sollte die Biopsie wiederholt werden, wenn nicht, wird die Läsion weiter überwacht. Die Diagnose des HCC kann entweder per Bildgebung oder mittels Biopsie erfolgen. Die radiologische Bildgebung detektiert das HCC mit hoher Spezifität, so dass eine biopsische Analyse für viele Patienten nicht länger notwendig ist und nur noch bei unklaren Befunden und zu wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt werden sollte (Bruix et al. 2016). Es bleibt weiterhin eine Einzelfallentscheidung, bei der die Vorteile der mikroskopischen und molekularen Analyse des HCC und der daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen gegen die Komplikationen wie Impfmetastasen, Blutungen und ungenügende Proben, abgewogen werden müssen (Di Tommaso et al. 2019). Im Gegensatz zu den meisten soliden Tumoren, kann die Diagnose des HCC ausschließlich basierend

auf einer nichtinvasiven Bildgebung gestellt und eine Therapie eingeleitet werden (Marrero et al. 2018).

4.5. Morphologie

Das HCC im Frühstadium ist morphologisch und radiologisch anders als das HCC in späteren Stadien. Es ist typischerweise hypovaskularisiert, da die arterielle Blutversorgung noch nicht vollständig entwickelt ist. Es ist so gut differenziert wie eine high-grade Dysplasie. Fetteinlagerungen sind möglich und die mikrovaskuläre Invasion ist gering. Die Malignität wird bestimmt durch vorhandene Stromainvasionen, welche durch Nadelpunktion verfehlt werden kann (Bruix et al. 2016). Weiter entwickelte und fortgeschrittene HCCs sind oft weniger gut differenziert und besitzen eine gut definierte Kapsel und mikrovaskuläre Invasionen. Immunhistochemische Analysen bestimmter Proteine (Heat Shock Protein 70, Glypican 3, Glutamine Synthetase, Clathrin heavy chain) können genutzt werden, um die Diagnose eines HCCs weiter zu erhärten (Bruix et al. 2016).

4.6. Therapie

Die Behandlung des HCCs ist komplex. Es gibt viele kurative und palliative Therapieansätze für das HCC. Die Wahl der angemessenen Therapie berücksichtigt das Krebsstadium, die Expertise des Ärzteteams, die verfügbaren Ressourcen, das Alter und die Komorbiditäten des Patienten (Tunissioli et al. 2017).

Die Therapiemöglichkeit der Wahl ist entweder die chirurgische Entfernung des Tumors oder eine Lebertransplantation. In den meisten Fällen kommen die Patienten aber nicht unmittelbar für eine Transplantation in Frage, da die Diagnose des Hepatozellulären Karzinoms häufig erst spät gestellt wird. Weitere Therapiemöglichkeiten umfassen die Chemotherapie mit Sorafenib und die Radiotherapie (Daher et al. 2018). Bei der Wahl der Therapie wird sich an der Barcelona-Klassifikation orientiert. Diese teilt das Tumorleiden des Patienten in „very early, early, intermediate, advanced and terminale Stage“ ein. Die potenziell kurativen Verfahren, wie die Resektion, Ablation und Transplantation werden bei Patienten in den frühen Stadien eingesetzt. Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist indiziert bei intermediären Stufen, während Patienten in fortgeschrittenen Stufen mit Sorafenib behandelt werden können (Tunissioli et al. 2017). Die Resektion sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine gute Leberfunktion nachgewiesen werden kann und eine portale Hypertension sowie eine Bilirubinerhöhung fehlen. Sind die Läsionen nicht größer als drei Zentimeter, so ist die Radiofrequenzablation genauso effektiv (Schutte et al. 2014). Gründe die eine Resektion verhindern sind „die nicht-resektable extrahepatische Tumormanifestation, eine allgemeine Inoperabilität aufgrund der Komorbiditäten des Patienten, Tumorbefall aller drei Lebervenen, sowie eine fehlende funktionelle Reserve“ (Greten et al. 2013). Sorafenib ist die einzige systemische Therapie, für die ein verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Krankheit gezeigt werden konnte. Es wird aber nur Patienten mit einer guten Leberfunktion empfohlen (Schutte et al. 2014). Colecchia et al. beschreiben 2014, dass erfolgreiche Bridgingtherapien gleichzusetzen sind mit der Erfüllung der Milan-Kriterien. Es zeigt sich, dass diese Patienten nach Transplantation mit 79 – 100 Prozent Überleben nach 3 Jahren und 54- 94 Prozent nach 5 Jahren eine ähnliche Prognose haben wie Patienten, die in den Milan-Kriterien liegen. Auch die Rezidivraten liegen dicht beieinander (Colecchia et al. 2014). Durch die Komplexität des Krankheitsbildes werden in vielen Fällen verschiedene Therapieverfahren ergänzend oder gestaffelt eingesetzt.

4.7. Lebertransplantation und Allokation der Spenderorgane

Die Lebertransplantation ist die optimale Therapiemöglichkeit, da es nicht nur das HCC eliminiert, sondern auch die ihr zugrunde liegende Erkrankung der Leberzirrhose heilt. Die Milan-Kriterien werden weltweit von Transplantationsgesellschaften als die Kriterien, die darüber entscheiden, ob jemand für eine Transplantation infrage kommt, übernommen (Lingiah et al. 2020). Besonders bei HCC Patienten mit Zirrhose ist die Transplantation die Therapie der Wahl, weil es die Rezidivraten verringert und das Überleben erhöht. Durch den Mangel an Organen werden Patienten priorisiert, bei denen ein besseres Ergebnis erwartet wird (Tunissioli et al. 2017).

5. Ziele der Arbeit

Durch das Unterangebot an Spenderlebern und der besonders wichtigen Bedeutung der Lebertransplantation in der Therapie des Hepatozellulären Karzinoms ist die Selektion von passenden Empfängern äußerst wichtig. Trotz intensiver Bemühungen die Rezidivraten nach Lebertransplantation so gering wie möglich zu halten, zeigen Studien, dass zwischen 14 bis 20 Prozent nach einem krankheitsfreien Intervall von 14 Monaten ein Rezidiv bekommen. Nach diesem Rezidiv betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 19 Monate mit einem 3-Jahresüberleben von nur 26 Prozent (Fernandez-Sevilla et al. 2017, Roayaie et al. 2004).

Takada et al. konnten zeigen, dass eine geringere F-18-FDG Aufnahme mit einer hohen FDG-6-Phosphatase Aktivität, einer hohen Expression von P-Glykoprotein und einer niedrigeren Expression von GLUT1 und GLUT2 Transportern in moderaten und gut-differenzierten HCCs korreliert, während bei schlecht differenzierten HCCs meist ein visualisierbarer Hotspot im PET-Scan gezeigt werden kann. Des Weiteren wird angenommen, dass das F-18-FDG-PET die Aggressivität des HCCs beschreiben kann und ein hoher Glukosemetabolismus mit der biologischen Malignität korreliert (Takada et al. 2017, Kornberg et al. 2009).

Das Seoul National University Hospital war das erste, das über die Effektivität des F-18-FDG-PET/CT vor Transplantation berichtete, um die Rezidivrate des HCC nach Transplantation vorherzusagen (Yang et al. 2006). Weitere Studien zeigen, dass hohe F-18-FDG Aufnahmen im PET/CT vor der Transplantation stark mit mikrovaskulärer Invasion korreliert und mit einem Tumorrezidiv nach Lebertransplantation (Kornberg et al. 2009, Yaprak et al. 2018).

Ein Ziel dieser Arbeit ist herauszufinden, mit welchem im Leberexplantat erhobenen Parametern der Glukosemetabolismus im PET/CT korreliert, um gegebenenfalls einen Zusammenhang zwischen beidem herstellen zu können. Mit diesen Informationen könnte aus dem PET/CT ein weiterer Mehrwert gezogen werden und zum Beispiel die Frage nach der Aggressivität des Tumors beantwortet werden. Ein weiteres Ziel ist es außerdem herauszufinden, ob der Glukosemetabolismus Hinweise auf den Spätverlauf geben kann, ob häufiger Rezidive auftreten oder das Langzeitüberleben verringert ist. Interessant ist außerdem, wie die TNM-Klassifikation, die Größe der Tumore und andere Parameter, wie das durchgeführte Bridging die Langzeitergebnisse beeinflussen. All dies könnte helfen die Rezidivraten

nach Lebertransplantation weiter zu senken und ein längeres Überleben zu ermöglichen.

Primäres Ziel der Studie ist die kumulative 10-Jahres-Rezidivrate zu beschreiben, weitere Zielkriterien sind das beobachtete Überleben und das tumorabhängige Überleben.

6. Methodik

6.1. Studiendesign

6.1.1. Einschlusskriterien

Retrospektiv wurden Patientendaten aus dem Universitätsklinikum Jena zwischen den Jahren 2009 bis 2019 erhoben und auf die Frage, ob die Patienten vor der Transplantation ein PET/CT oder eine spezielle Bridgingtherapie erhalten haben, hin analysiert. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf dem mittels PET/CT dargestellten Glukosemetabolismus des Tumors. Außerdem wurden die Langzeitergebnisse und Rezidivraten nach Transplantation analysiert. All diese Patienten haben ein entweder histologisch oder radiologisch gesichertes HCC in Zirrhose.

Die Daten der Patienten stammen aus dem Tumorregister der Universitätsklinik und dem Krankenhausinformationssystem. Dafür wurden unter anderem histologische und radiologische Befunde, Arztbriefe, Laborparameter und Nachsorgetermine untersucht und analysiert. All diese Daten wurden routinemäßig im Zuge der Evaluierung oder Nachsorge des Patienten erhoben. Die Patienten, bei denen in der explantierten Leber histologisch kein Hepatozelluläres Karzinom nachgewiesen werden konnte, wurden trotzdem in die Studie aufgenommen, wenn eine bioptische oder radiologische HCC-Diagnose in Zirrhose bestand oder eine interventionelle Therapie durchgeführt worden war, die das Fehlen eines HCCs in der Histologie erklärt. Das Studienprotokoll dieser Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Jena angenommen und bestätigt (Reg.-Nr.:2020-1827-Daten).

6.1.2. Nachbeobachtung

Als Endpunkt wurde der 1.7.2020 gewählt, damit nach der Lebertransplantation mindestens eine Nachsorgezeit von einem halben Jahr gewährleistet werden konnte. Dies ist wichtig, weil Rezidive oder ein vorzeitiges Versterben des Patienten für die Betrachtung der Daten von Belang sind. In der Nachsorge durch die Transplantationsambulanz werden die Patienten in regelmäßigen Abständen auf

Rezidive untersucht. Dabei werden neben regelmäßigen Untersuchungen des Blutes auch Ultraschallverlaufskontrollen durchgeführt.

6.1.3. Analyse und Statistik

Die Daten der Patienten wurden nach mehreren Kriterien untersucht. Als Eingangsparameter wurden Alter, Geschlecht, die Child-Klassifikation, die Therapien, welche sowohl die Lebertransplantation als auch andere interventionelle Therapien umfassen, das Datum der Lebertransplantation, die Anzahl an Pathologien im Explantat und der Anteil an Nekrosen im Explantat samt TNM-Klassifikation erhoben. Es wurde untersucht, ob und wenn ja, wann eine PET/CT Untersuchung durchgeführt wurde. Zuerst wurde analysiert, ob die Patienten PET-positiv oder negativ waren. Dann war es von besonderer Wichtigkeit die Signalstärkewerte für das SUVmax und SUVmean herauszufinden und wo in der Leber sich gegebenenfalls die Mehrspeicherung befindet.

Es wurden außerdem sämtliche Bridgingtherapien analysiert und abgeglichen, ob diese vor dem PET/CT durchgeführt wurden und in welchen Segmenten in der Leber. Als Bridgingtherapien kamen die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die selektive Interne Radiotherapie (SIRT), die Teilresektion der Leber, die perkutane Strahlentherapie und die Radiofrequenzablation (RFA) zum Einsatz. Die Größe der Tumoren, ihre Lage und ob Rezidive vorliegen wurde analysiert. Dazu wurden die histologisch aufgearbeiteten Befunde der Explantatleber herangezogen. Konnte im histologischen Befund kein vitaler Tumor nachgewiesen, stützt sich Anzahl und Größe der Tumoren auf die radiologische Sicherung des HCC. Die Datenrecherche wurde über das Krankenhausinformationssystem SAP abgewickelt. Die TNM-Klassifikation und der Anteil der Nekrosen wurden postoperativ an der explantierten Leber durch einen histologischen Befund gesichert.

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Software Version 23. Unterschiede in der Verteilung von Variablen wurden mit dem χ^2 Test überprüft. Überlebens- und Rezidiv-Raten wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Die Signifikanztestung erfolgte mittels Log-Rank-Test, die multivariaten Analysen durch eine Cox-Regressionsanalyse.

6.2. Staging des HCCs

Eine genaue Klassifikation des Tumorleidens ist unerlässlich für die Therapieplanung und die Schätzung der Prognose des HCCs.

6.2.1. TNM-Klassifikation

Trotz des großen globalen Impacts, dass das HCC mit sich bringt, herrscht Uneinigkeit darüber, wie das HCC am besten eingeteilt und charakterisiert werden soll. Die unterschiedlichen Herangehensweisen sind dabei der Heterogenität des HCCs sowohl in seiner Biologie als auch in seiner Klinik geschuldet. Eine Schwierigkeit dabei ist die verschiedenen viralen und metabolischen Grunderkrankungen sowie die eingeschränkte Leberfunktion zu berücksichtigen (Subramaniam et al. 2013). Laut den deutschen S3 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms Version 1.0 aus dem Mai 2013, soll für das morphologische Staging die pTNM Klassifikation (Sobin et al. 2010) (Tabelle 1 und 2) genutzt und mit der BCLC-Klassifikation kombiniert werden (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2013).

Tabelle 1 Die TNM-Klassifikation beim primären Leberzellkarzinom

TNM	Beschreibung
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Solitärer Primärtumor ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Primärtumor mit Gefäßinvasion oder multiple Primärtumoren (alle <5cm)
T3a	Multiple Primärtumoren >5cm ohne Gefäßinvasion
T3b	Solitärer Tumor oder multiple Tumoren >5cm mit Gefäßinvasion
T4	Tumor mit Penetration in extrahepatisches Gewebe bzw. Perforation des viszeralen Peritoneums
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Kein Befall lokoregionärer Lymphknoten
N1	Befall lokoregionärer Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasierung jeglicher Art

Die dazugehörigen UICC-Stadien:

Tabelle 2 TNM- und UICC-Stadien beim hepatozellulären Karzinom

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

6.2.2. Milan- und Up-to-7 Kriterien

Die Milan-Kriterien besagen, dass bei einem soliden Tumor mit weniger als 5 Zentimeter im Durchmesser oder nicht mehr als 3 Tumoren mit jeweils weniger als 3 Zentimeter ein 5 Jahresüberleben von 75% zu erwarten ist (Mazzaferro et al. 1996). Die Milan-Kriterien wurden seitdem bei verschiedenen Zentren weltweit verifiziert und von der United Network for Organ Sharing als Grundlage für die Lebertransplantation weiterentwickelt (Xu et al. 2016). Eine häufig verwendete Modifikation der Milan-Kriterien sind die Up-to-7 Kriterien (Mazzaferro et al. 2009). Diese unterscheidet die Gruppe der Tumoren, bei denen die Summe aus größtem Durchmesser und Anzahl >7 Zentimetern ist, von den anderen. Obwohl Patienten in den Milan-Kriterien und innerhalb der Up-to-7 Kriterien die gleiche onkologische Prognose haben, sind lediglich die Milan-Kriterien in der Eurotransplantregion allokatonsrelevant.

6.3. PET/CT

In der Universitätsklinik Jena steht ein PET/CT seit Herbst 2008 zur Verfügung. Seit Mitte 2009 wird es routinemäßig zur Evaluation von Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom genutzt.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) findet in Kombination mit der Computertomographie (PET/CT) einen Großteil seiner Anwendungen in der onkologischen Bildgebung. Ein großer Vorteil des PET/CT ist dabei, dass in einer einzelnen Ganzkörperuntersuchung eine genaue Bewertung der Krankheitsaktivität

und Ausdehnung erfolgen kann. Diese Untersuchung kombiniert dabei die funktionellen Informationen des PET mit den strukturellen Details des CT-Scans und ermöglicht so ein akkurates Staging, die Bewertung von Therapieantworten und die Früherkennung von Rezidiven. Die Basis des PET ist dabei der veränderte Metabolismus des biologisch aktiven Gewebes. Sogenannte Tracer zielen auf physiologische Parameter wie Glukose ab, was dem PET die Quantifizierung der zellulären Funktion erlaubt. In tumorösen Zellen treten metabolische Veränderungen noch vor Dys-, meta-, oder anaplastischen Veränderungen auf. Erst danach folgen strukturelle Änderungen der Zellen in späteren Stufen. Das PET detektiert die Erkrankung auf einem metabolischen Level, während anatomische bildgebende Verfahren, wie das CT oder das MRT die Krankheit auf einem strukturellen Level detektiert (Anand et al. 2009). F-18-Fluorodesoxyglykose ist ein Glukoseanalogon und erlaubt die Darstellung des Glukosemetabolismus. Fluordesoxyglukose (FDG) wird über den gleichen Transporter wie Glukose in die Zelle geschleust und wird dort durch die Hexokinase in FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Da die Dephosphorylierung von FDG durch das Enzym Glukose-6-Phosphatase in den meisten Zellen nur sehr langsam erfolgt, findet eine Akkumulation (Trapping) des FDG statt. Viele maligne Zellen haben eine erhöhte Glukoserate und eine höhere Anzahl an Glukosetransportproteinen (GLUT), als normale Zellen. FDG-6-P ist dort dann mehr als in andere Zellen vorhanden (Anand et al. 2009).

Im normalen Leberparenchym ist die Konzentration von Glukose-6-Phosphatase hoch und die ständige Clearance von F-18-FDG führt zu einer verminderten Unterscheidungsfähigkeit zwischen normalen Geweben und gut differenzierten HCCs. Weil schlecht differenzierte HCCs eine geringere FDG-Affinität zeigen, ist die generelle Falsch-Negative-Rate bei F-18-FDG-PET/CT 50 Prozent. Die F-18-FDG Aufnahme im HCC befindet sich zwischen 35 und 70 Prozent mit einer Gesamtsensitivität von ungefähr 60 Prozent (Yaprak et al. 2018, Lu et al. 2019, Li et al. 2018). Bei gut bis mäßig differenzierten Hepatozellulären Karzinomen, kann man also eine hohe Glukose-6-Phosphatase und hohe P-Glykoprotein Aktivität und eine geringe Anzahl an GLUT1 und GLUT2 Transportern feststellen. Eine hohe FDG-6-Phosphatase Aktivität hydrolysiert FDG-6-Phosphat zu FDG, welches dann wieder aus der Zelle heraustransportiert werden kann. P-Glykoprotein arbeitet zusätzlich als Efflux-Pumpe und schleust FDG aus der Zelle heraus. Eine niedrige Anzahl an GLUT1 und GLUT2 Transportern reduziert die Aufnahme von FDG zusätzlich.

Das führt zu niedrigen Spiegeln bei gut- bis mäßig differenzierten Hepatozellulären Karzinomen, die sich wie gesundes Lebergewebe verhalten (Lu et al. 2019, Li et al. 2018).

Während das F-18-FDG-PET also nur eine eingeschränkte Sensitivität für die Entdeckung von neuen HCCs bringt, so effektiv ist es beim Aufspüren extrahepatischer Metastasen, welche es mit einer nahezu 100 prozentigen Sicherheit aufdeckt (Yaprak et al. 2018). Des Weiteren wird berichtet, dass das PET/CT Rezidive früher und mit höherer Sicherheit entdeckt als die konventionelle Bildgebung (Paudyal et al. 2007).

Das HCC kann entweder in PET-Positiv und PET-Negativ oder je nach Menge der aufgenommenen Glukose in 4 Gruppen eingeteilt werden. PET-Positiv bedeutet, dass der Glukosemetabolismus des Tumors in Bezug auf das normale Lebergewebe erhöht ist. Bei PET-Negativen Tumoren kann kein erhöhter Glukosemetabolismus im Vergleich zum normalen Lebergewebe gefunden werden (Yaprak et al. 2018). Die Gruppen wurden basierend auf der Publikation von Gühne et al. wie folgt eingeteilt: In der Kategorie 0 kann kein erhöhter Glukosemetabolismus im Vergleich zur restlichen Leber festgestellt werden. Gruppe 1 hat einen leicht erhöhten Metabolismus, Gruppe 2 einen deutlich erhöhten und Gruppe 3 einen stark erhöhten Metabolismus ((Guhne et al. 2019, dort höchster gemessener Wert von 35,3) (Tabelle 3).

Tabelle 3 Einteilung Glukosemetabolismus des F-18-FDG-PET/CT

Gruppe	Glukosemetabolismus in der tumorbefallenen Leber	Maximaler Glukosemetabolismus in der tumorbefallenen Leber
0	Nicht erhöht	Gleich wie tumorfreie Leber
1	Leicht erhöht	3,5 – 6,1
2	Deutlich erhöht	6,1 – 9,5
3	Stark erhöht	9,8 – 35,3

Die FDG-PET/CT Untersuchungen wurden nach den Standardkriterien durchgeführt. Patienten fasteten für mindestens 6 Stunden und ihr Blutglukosespiegel musste unter 10 mmol/L liegen. Nachdem ungefähr 250 Mbq F-18-FDG intravenös verabreicht wurden, ruhten die Patienten für mindestens 20 Minuten. Oral wurde ein negatives Kontrastmittel verabreicht, um die Abgrenzbarkeit des Gastrointestinaltrakts zu verbessern. Das Low-Dose-CT erfolgte zur Schwächungskorrektur. Das FDG-

PET/CT startete 60 bis 90 Minuten nachdem die Radiotracer injiziert wurden. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der syngo.via-Software (Boellaard et al. 2015, Siemens Healthineers 2020)

Bei einer PET/CT Untersuchung beschreibt der Standardized Uptake Value (SUV) den quantifizierten Glukosemetabolismus. Um die relative FDG Aufnahme zu messen berechnet sich das SUV körpergewichtsabhängig:

$$\text{SUV} = (\text{Aktivitätskonzentration [Bq/g]} \times \text{Körpergewicht [g]} / \text{applizierte Aktivität [Bq]}).$$

Das SUVmax entspricht dem höchsten SUV-Wert, der in einem Voxel des jeweils betrachteten Volumens gemessen werden kann. Das SUVmean beschreibt das durchschnittliche SUV in einer bestimmten Region (Kinahan und Fletcher 2010, Schicha und Schober 2013). Der in dieser Arbeit beschriebene

Glukosemetabolismus-Quotient errechnet sich aus dem SUVmax des Tumors, welcher durch das SUVmean der tumorfreen Leber geteilt wird (Yaprak et al. 2018, Song et al. 2012).

7. Ergebnisse

7.1. Patientenübersicht

Diese Studie umfasst 156 Patienten, die in der Universitätsklinik in Jena zwischen 2009 und 2019 eine Lebertransplantation auf Grund der Diagnose eines Hepatozellulären Karzinoms in Zirrhose erhielten. Bei den untersuchten Patienten wurde in zwei Dritteln der Fälle (103) eine PET/CT Untersuchung in Jena durchgeführt. Gründe dafür, dass kein PET/CT durchgeführt wurde, sind zum Beispiel bereits in auswärtigen Häusern durchgeführte PET/CTs. Zunächst wurde untersucht, ob die Stichprobe der Patienten mit einem PET/CT gegenüber denen ohne PET/CT repräsentativ ist. Es zeigt sich, dass sich die Patienten mit einem PET/CT in den untersuchten Parametern nicht von denen ohne PET/CT unterscheiden. Es findet sich durch alle Parameter hinweg kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne PET/CT (Tabelle 4). Bei der Betrachtung der Patienten und der Ergebnisse macht es einen Unterschied wie die Merkmale der untersuchten Parameter verteilt sind. Merkmale von denen angenommen wird, dass diese die Langzeitprognose beeinflussen und die in dieser Studie untersucht wurden, sind demographische Patientendaten, die Biologie des Tumors, Tumorlast und Therapie. Bei den demographischen Daten handelt es sich um tumorunabhängige, wie zum Beispiel dem Alter, dem Geschlecht und der Child-Klassifikation. Die Biologie des Tumors wird beschrieben durch den Malignitätsgrad. Die Tumorlast umfasst die meisten Merkmale. Hierzu zählen die Milan-Kriterien, die UTS-Kriterien, das AFP, die Anzahl der Tumoren, deren Durchmesser und die pT-Klassifikation. Das AFP wird durch unterschiedliche Cut-Off-Werte interpretiert. Als Merkmal der Therapie wurde das Bridging vor der Lebertransplantation untersucht.

Tabelle 4 Untersuchte Parameter

		PET/CT				Alle
		Nein		Ja		
Alter	unter 60	24	38,7%	38	61,3%	62
	60 u. älter	29	30,9%	65	69,1%	94
Geschlecht	männlich	44	32,6%	91	67,4%	135
	weiblich	9	42,9%	12	57,1%	21
Milan-Kriterien	In	28	34,1%	54	65,9%	82
	Out	25	33,8%	49	66,2%	74
UTS-Kriterien	In	37	39,4%	57	60,6%	94
	Out	16	25,8%	46	74,2%	62
Bridging vor Lebertransplantation	nein	30	45,5%	36	54,5%	66
	ja	23	25,6%	67	74,4%	90
AFP ¹⁾	<7 ng/ml	23	37,1%	39	62,9%	62
	7 ng/ml und höher	29	33,3%	58	66,7%	87
AFP ²⁾	0-34 ng/ml	41	36,7%	69	63,3%	110
	>35 ng/ml	11	28,2%	28	71,8%	39
Malignitätsgrad³⁾	Grad 1-2	37	29,6%	88	70,4%	125
	Grad 3	5	25,0%	15	75,0%	20
Anzahl der Tumoren	solitär	30	38,0%	49	62,0%	79
	multipel	23	29,9%	54	70,1%	77
Durchmesser	kleiner 5 cm	38	34,5%	72	65,5%	110
	5 cm und größer	15	32,6%	31	67,4%	46
Child-Klassifikation	Child A/B	42	31,3%	92	68,7%	134
	Child C	11	50,0%	11	50,0%	22
pT-Klassifikation (UICC 2010)	pT0/pT1/pT2	42	32,3%	88	67,7%	130
	pT3/pT4	11	42,3%	15	57,7%	26
Total		53	34,0%	103	66,0%	156

1) und 2) fehlende Angaben bei 7 Patienten ³⁾ fehlende Angaben bei 11 Patienten

7.2. Ergebnisse der PET/CT-Untersuchung

7.2.1. Gemessener Glukosemetabolismus

Im Folgenden werden nur noch die 103 Patienten betrachtet, bei denen ein PET/CT durchgeführt wurde. Es zeigte sich, dass bei mehreren Läsionen in der Leber die gemessenen Signalstärken des Glukosemetabolismus in den einzelnen Läsionen ganz oder fast identisch waren. Es konnten keine großen Unterschiede nachgewiesen werden.

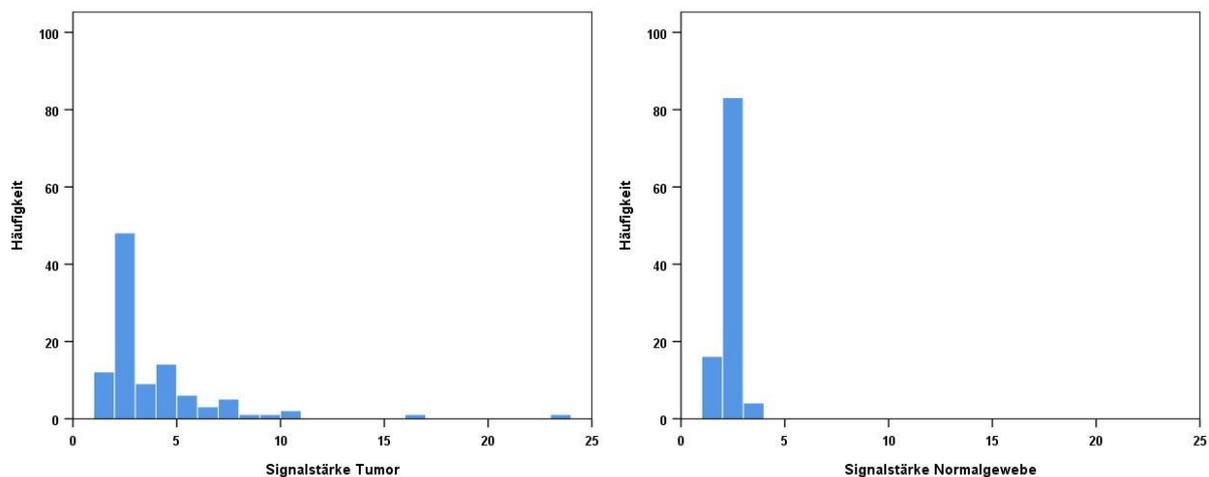


Abbildung 1 Verteilung der Signalstärken des Glukosemetabolismus in Tumor- und Normalgewebe

Die Abbildung 1 zeigt die Verteilung des maximal gemessenen Glukosemetabolismus in den Tumoren. Es ist deutlich erkennbar, dass ein Großteil der Tumoren eine maximale Speicherung von weniger als 6 aufweisen. Es ist also häufig nur ein geringer oder kein erhöhter Glukosemetabolismus nachweisbar.

Die Bandbreite der Signalstärke des Glukosemetabolismus im Tumorgewebe ist deutlich größer als im Normalgewebe. Der Median für das Tumorgewebe ist 2,6 (Range 1,10 - 23,6) und für das tumorfreie Lebergewebe ist der Median 2,3 (Range 1,10 - 3,6). Während der minimale Glukosemetabolismus, sowohl im Tumorgewebe als auch im tumorfreien Lebergewebe identisch ist, zeigt sich, dass im Tumorgewebe im Vergleich zum tumorfreien Lebergewebe ein bis zu 6,5-fach erhöhter Glukosemetabolismus gemessen werden kann

7.2.2. Quotient des Glukosemetabolismus

Die Werte des tumorfreien Glukosemetabolismus schwanken bei unseren Patienten individuell zwischen 1,10 und 3,6. Um die Werte im Tumor- und Lebergewebe zu standardisieren wurde deshalb der Quotient von Tumorgewebe und tumorfreiem Lebergewebe für jeden Patienten berechnet. 60 Patienten hatten einen Quotienten von 1, dies wird als PET-negativ bezeichnet, 43 Patienten wiesen einen Quotienten >1 auf, waren also PET-positiv. Der Median des Quotienten beträgt 1 (Range 1,0 - 8,74).

Die Grenzwerte für den Quotienten des Glukosemetabolismus reichen in der Literatur von 1,35 bis 2 (Hsu et al. 2016, Lee et al. 2009, Lin et al. 2017, Song et al. 2012). In dieser Studie wurde ein Grenzwert von 2 gewählt. Dieser Wert wurde gewählt, um die Tumore in ihrer Aggressivität zu beschreiben. Die Hypothese ist, dass Tumore, die einen Quotienten von ≥ 2 besitzen, biologisch aggressiver und schlechter differenziert sind und damit eine schlechtere Prognose aufweisen als die mit dem Quotienten <2 . In einigen Studien ist dies bereits untersucht worden (Kornberg et al. 2017, Lee und Kim 2016, Ye et al. 2017, Takada et al. 2017), allerdings wurden in diesen Arbeiten nur zwischen PET-positiv und PET-negativ unterschieden. Mit dem postulierten Quotienten von ≥ 2 und <2 wird versucht herauszufinden, ob Patienten mit einem gering erhöhten Quotienten zwischen 1,01 und 1,99 ein ähnliches Überleben aufweisen, wie PET-negative Patienten und welche Auswirkung dies auf das Überleben und die Rezidivrate hat.

7.3. Univariate Langzeitanalyse

Eines der zu untersuchenden Ziele war, ob die Signalstärke des Glukosemetabolismus im PET/CT ein Hinweis auf die Prognose des Patienten nach Lebertransplantation geben kann. Hinsichtlich der Langzeitergebnisse wurden daher drei Kriterien näher untersucht: das beobachtete Überleben, das tumorabhängige Überleben und die kumulierte Rezidivrate (Tabelle 5).

In der Langzeitanalyse wurden nur die 95 Patienten berücksichtigt, die nach der Lebertransplantation länger als 3 Monate gelebt haben, also z.B. die Chance hatten ein Tumorrezidiv zu entwickeln.

Tabelle 5 Beschreibung der drei verschiedenen Endpunkte

	Endpunkt	Anzahl der Ereignisse
Beobachtete Überleben	Verstorben jeder Ursache	33 Patienten starben
Tumorabhängiges Überleben	Verstorben am HCC in Zirrrose	15 Patienten starben am HCC in Zirrrose
Kumulierte Rezidivrate	Zeitpunkt des Wiederauftretens des HCC nach LTX	20 Rezidive des HCC

Die Mediane Nachbeobachtungsdauer der 95 Patienten betrug 26 Monate (Range 3-122 Monate). Die noch lebenden Patienten wurden im Median 39 Monate (4-122 Monate) nachbeobachtet, die bereits verstorbenen Patienten 18 Monate (3-106 Monate).

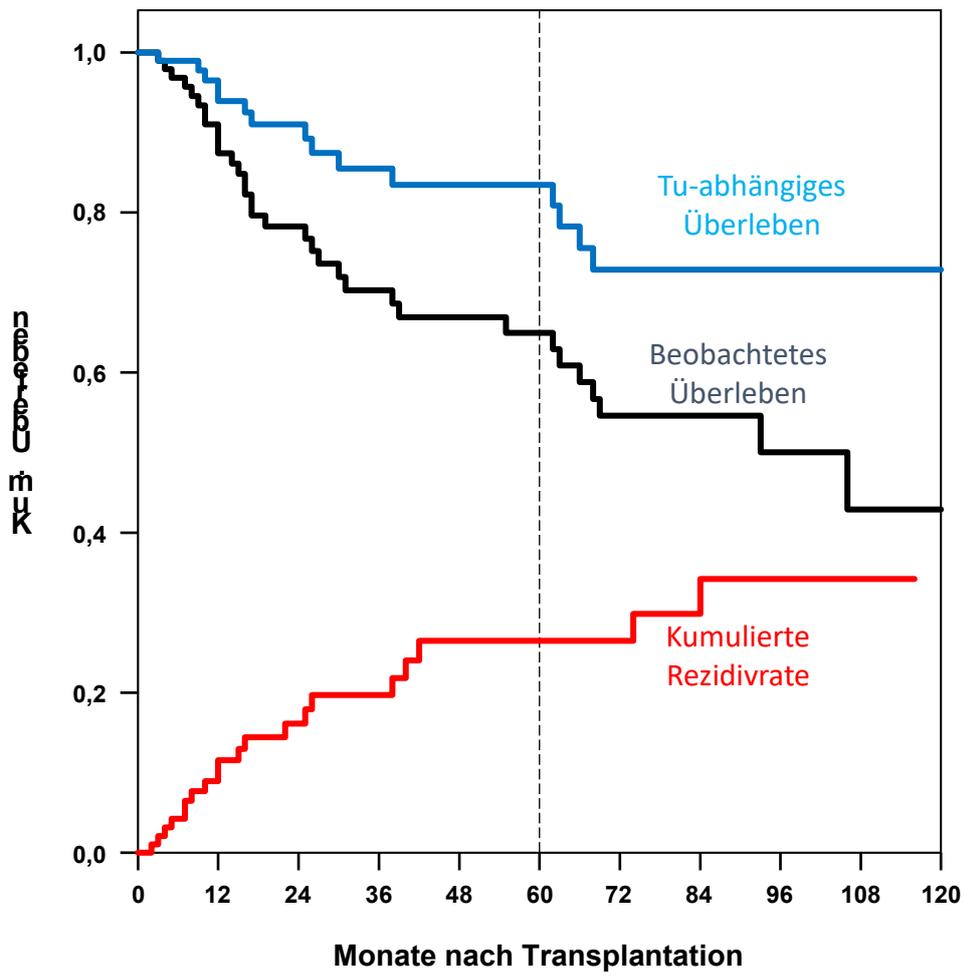


Abbildung 2 Überblick kumulatives Überleben

7.3.1. Beobachtetes Überleben

Das beobachtete Überleben berücksichtigt Tod jeglicher Ursache. Am Ende der Nachbeobachtung waren 34 Patienten verstorben, 61 noch am Leben (Abbildung 3).

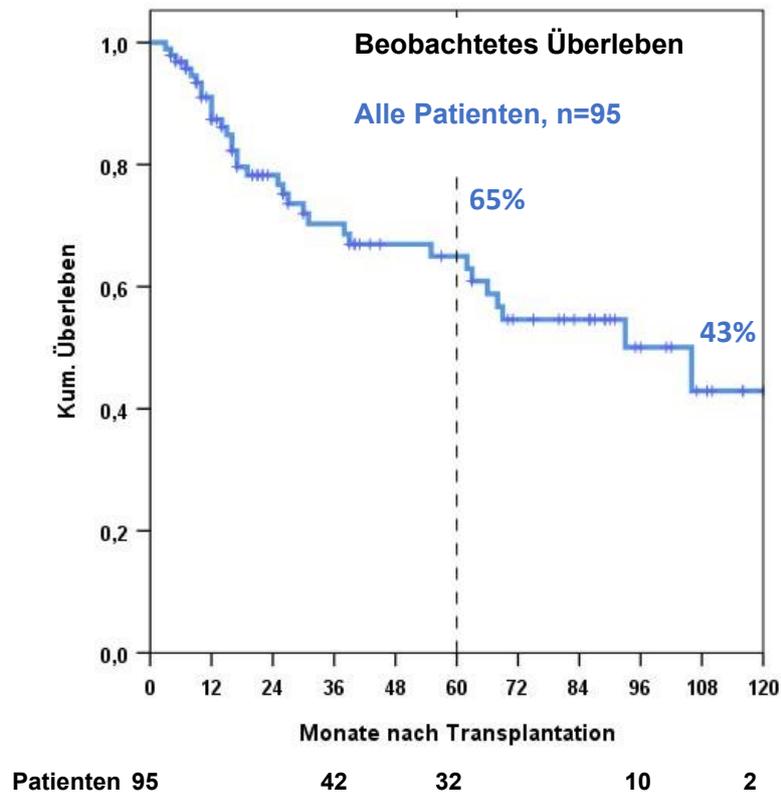


Abbildung 3 Beobachtetes Überleben aller Patienten

Insgesamt haben 32 Patienten länger als 5 Jahre überlebt, 2 Patienten länger als 10 Jahre.

Die mediane Überlebenszeit aller 95 Patienten betrug 106 Monate.

Für die Mehrzahl der betrachteten Merkmale ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im beobachteten Überleben (Tabelle 6).

Tabelle 6: Beobachtetes Überleben

	Sig.	Relatives Risiko	95% Konfidenz-Intervall
Alter	0,621	1,196	0,588-2,434
Geschlecht	0,660	1,266	0,443-3,615
Milan-Kriterien	0,038	2,099	1,042-4,230
Bridging vor Lebertransplantation	0,173	1,609	0,812-3,187
AFP, Grenzwert 7 ¹⁾	0,310	1,510	0,681-3,346
AFP, Grenzwert 35 ¹⁾	0,279	1,515	0,714-3,215
AFP, Grenzwert 400 ¹⁾	0,069	2,460	0,932-6,491
Malignitätsgrad	0,583	1,308	0,502-3,407
Anzahl der Tumoren	0,006	2,936	1,363-6,327
Durchmesser	0,573	1,232	0,596-2,549
Child-Klassifikation	0,275	1,706	0,654-4,446
pT-Klassifikation (UICC 2010)	0,018	2,557	1,174-5,572
Glukosemetabolismus positiv/negativ	0,701	1,144	0,576-2,272
Quotient des Glukosemetabolismus Grenzwert 2	0,079	1,919	0,927-3,971
UTS	0,007	4,822	1,527 - 15,221

1) fehlende Angaben bei 6 Patienten

Bei dem beobachteten Überleben erwiesen sich vier Merkmale als statistisch signifikant und zwei zeigten sich als Trend. Statistisch signifikant waren die Merkmale Anzahl der Tumore, Milan-Kriterien, UTS-Kriterien und pT-Klassifikation, dies sind alle Merkmale der Tumorlast. Als Trend erwiesen sich außerdem der Glukosemetabolismus Quotient mit dem Grenzwert 2 und der AFP-Wert mit dem Grenzwert $\geq 400 / < 400$.

In den ersten 5 Jahren ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im beobachteten Überleben zwischen den Patienten Milan-in und Milan-out. Nach 10 Jahren waren die Überlebensraten annähernd gleich (Abbildung 4).

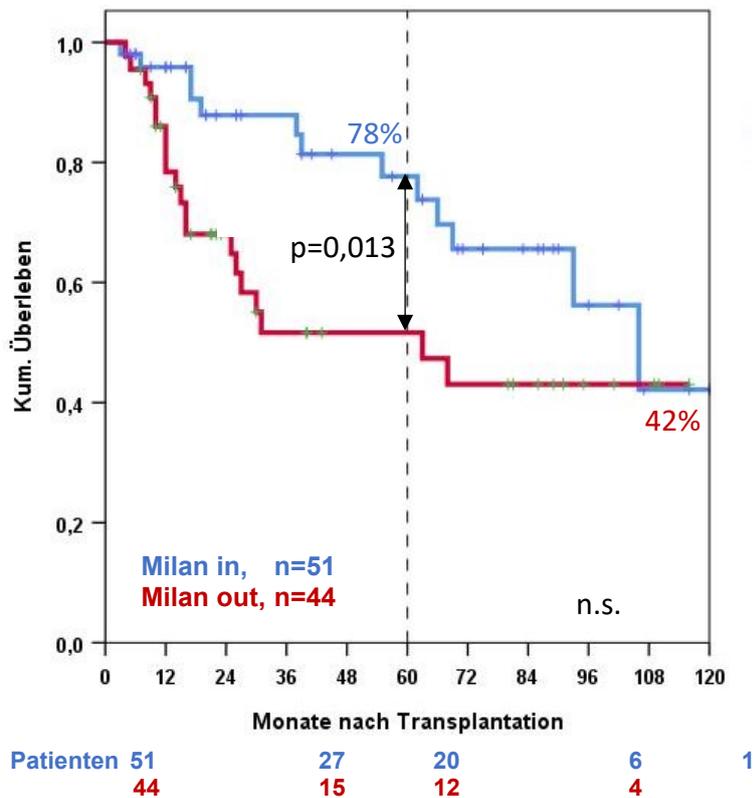


Abbildung 4 Beobachtetes Überleben: Inside/Outside Milan

Die mediane Überlebenszeit für die Milan-in Patienten lag bei 106 Monaten (Range 79-133 Monate) und für die Milan-out Patienten lag diese bei 63 Monaten (Range 9-117 Monate).

In der Studie gab es deutlich mehr Patienten mit kleineren Tumoren. Der Durchmesser des größten Tumors zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das beobachtete Überleben (Abbildung 5).

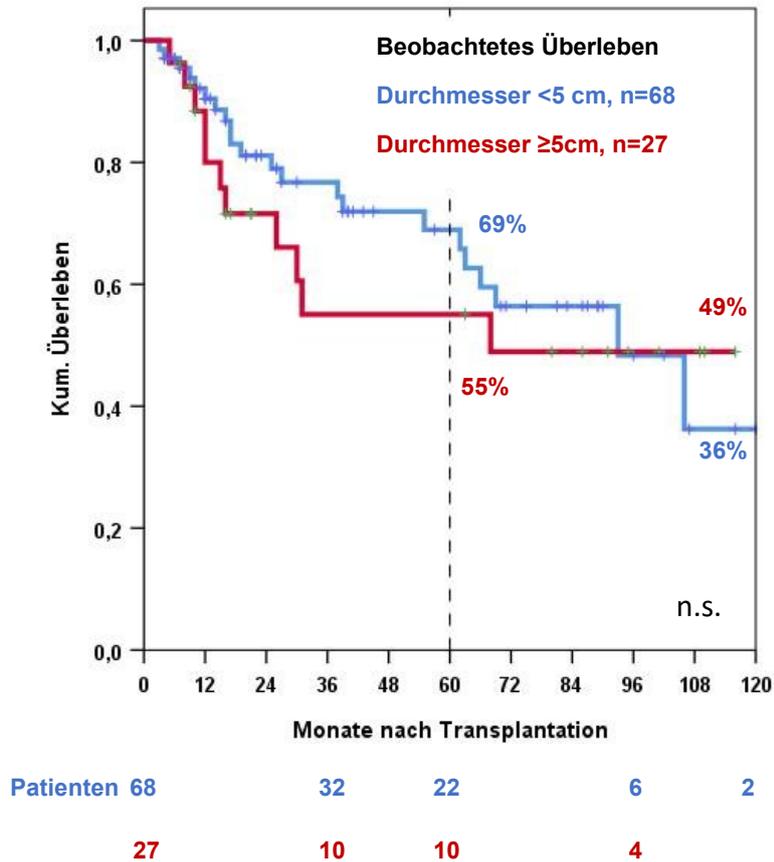
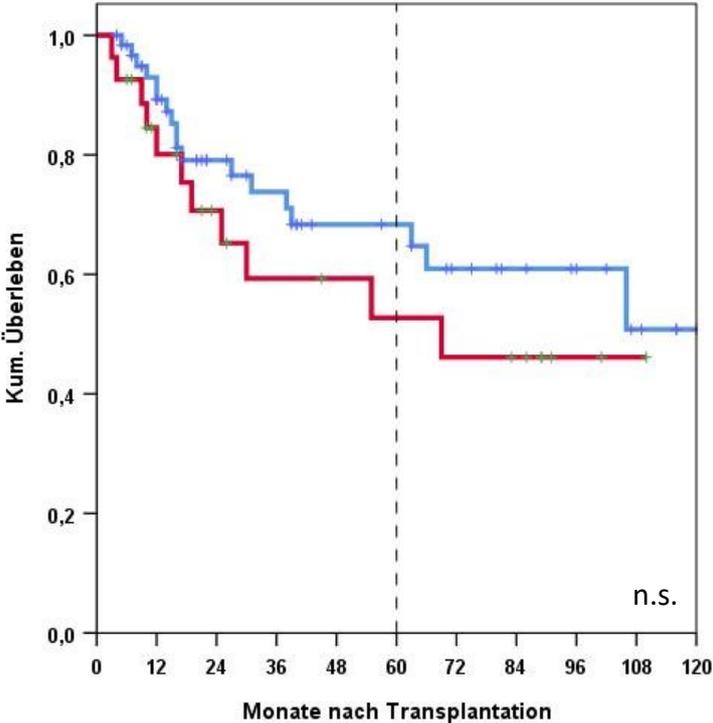


Abbildung 5 Beobachtetes Überleben: Durchmesser ≥ 5 / < 5 Zentimeter

Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit dem Durchmesser < 5 Zentimeter war 93 (Range 56 – 129) Monate, die mediane Überlebenszeit für die Patienten mit Durchmesser ≥ 5 Zentimeter betrug 68 Monate

Die überwiegende Mehrzahl aller Patienten wiesen ein AFP-Wert von <35 ng/ml auf. Der AFP-Wert mit Grenze 35 ng/ml zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das beobachtete Überleben (Abbildung 6).



Patienten	62	27	19	8	2
	27	10	8	2	

Abbildung 6 Beobachtetes Überleben: AFP ≥/ < 35

Die mediane Überlebenszeit für die Patienten mit einem AFP-Wert ≥35 lag bei 69 Monaten, die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem AFP-Wert von <35 war mehr als 10 Jahre.

Die Anzahl von Patienten mit solitärem Tumor oder multiplen Tumoren war nahezu gleich. Die Anzahl der HCC-Läsionen in der Leber zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das beobachtete Überleben (Abbildung 7).

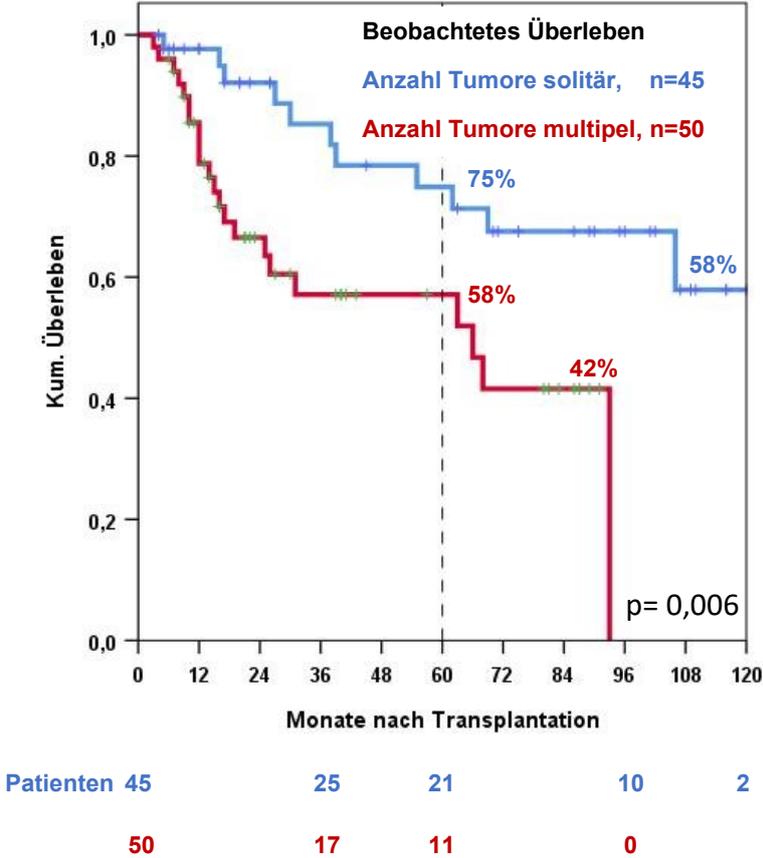
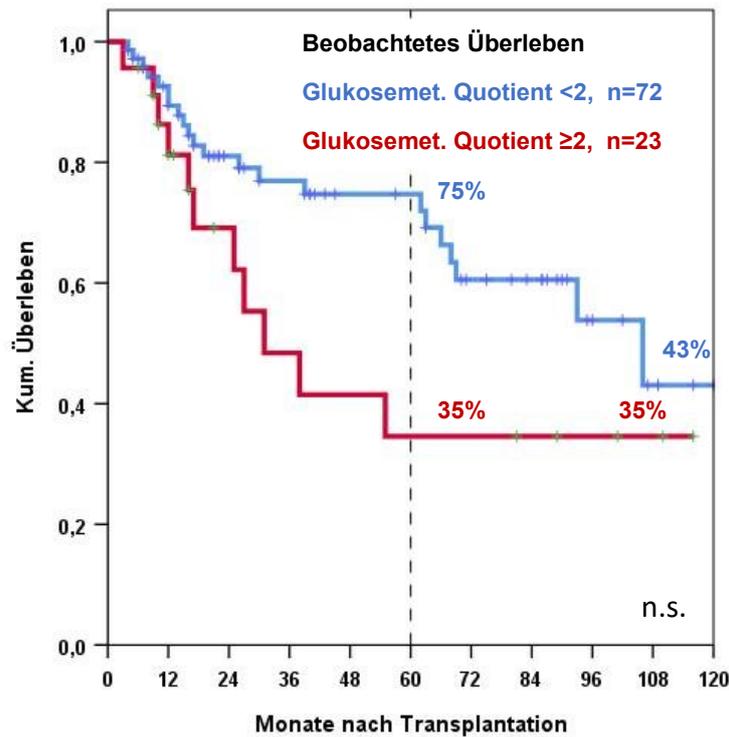


Abbildung 7 Beobachtetes Überleben: solitär vs. multipel

Die mediane Überlebenszeit für die Patienten mit multiplen Tumoren befand sich bei 66 Monaten (Range 23 – 109), die mediane Überlebenszeit für Patienten mit solitären Tumoren betrug mehr als 10 Jahre.

Es fanden sich deutlich mehr Patienten, die einen Glukosemetabolismus Quotienten von <2 hatten. In den ersten 5 Jahren ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied im beobachteten Überleben zwischen den Patientengruppen. Nach 10 Jahren waren die Überlebensraten annähernd gleich (Abbildung 8).



Patienten	72	35	27	7	2
	23	7	5	3	

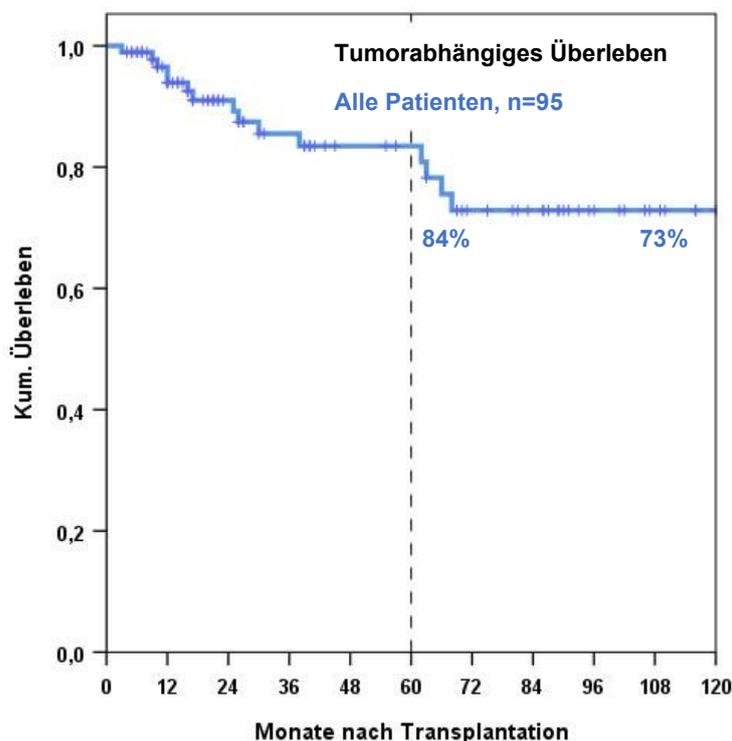
Abbildung 8 Beobachtetes Überleben: Glukosemetabolismus Quotient ≥ 2 und <2

Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Quotienten <2 lag bei 106 (Range 56 – 156) Monaten und bei dem Quotienten ≥ 2 bei 31 (11 – 50) Monaten.

7.3.2. Tumorabhängiges Überleben

Andere Todesursachen bei diesen Patienten fallen vielfältig aus. Ein Teil ist durch die Grunderkrankung und damit verbundene Begleiterkrankungen zu erklären, ein anderer Teil durch die Schwierigkeiten nach der Operation, zum Beispiel durch Infektionen bei Immunsuppression. Auszugsweise starben die Patienten an Sepsis, Lungenentzündungen, Multiorganversagen, chronischen Erkrankungen wie der Niereninsuffizienz oder an Alterserscheinungen. Insgesamt 15 Patienten starben durch den Tumor.

Wird das tumorabhängige Überleben betrachtet so ergab sich eine geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren von 84 Prozent und nach 10 Jahren von 73 Prozent (Abbildung 9).



Patienten 95 42 32 10 2

Abbildung 9: Tumorabhängiges Überleben

Beim tumorabhängigen Überleben zeigten sich 7 Merkmale als statistisch signifikant und 3 Merkmale präsentierten sich als Trend. Es war festzustellen, dass all jene Merkmale, die bereits beim beobachteten Überleben signifikant waren, auch beim tumorabhängigen Überleben als signifikant geführt wurden (Tabelle 7).

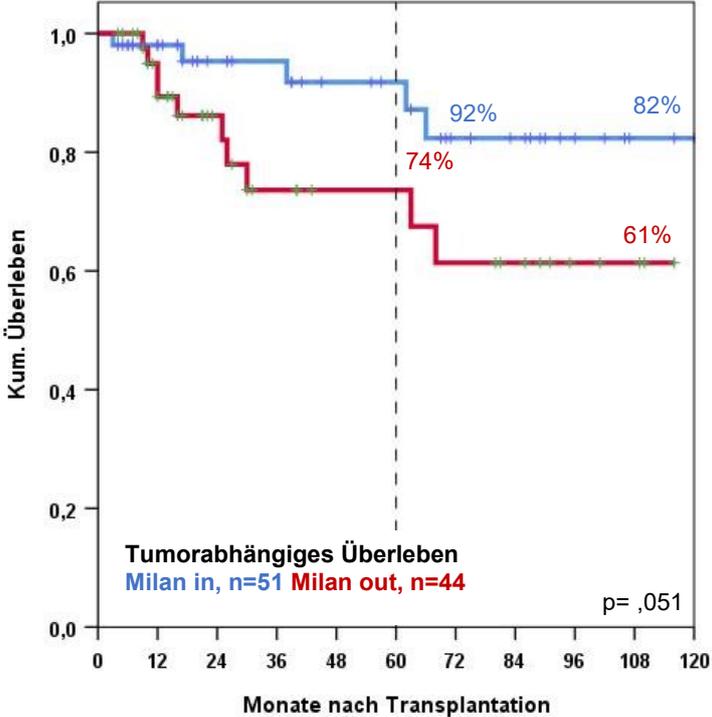
Tabelle 7: Tumorabhängiges Überleben

	Sig.	Relatives Risiko	95% Konfidenz-Intervall
Alter	0,659	0,795	0,288-2,198
Geschlecht	0,419	2,308	0,303-17,567
Milan-Kriterien	0,062	2,790	0,951-8,188
Bridging vor Lebertransplantation	0,027	3,371	1,151-9,874
AFP, Grenzwert 7 ¹⁾	0,320	1,946	0,525-7,217
AFP Grenzwert 35 ¹⁾	0,037	3,389	1,075-10,684
AFP, Grenzwert 400 ¹⁾	0,003	6,310	1,879-21,194
Malignitätsgrad	0,082	2,765	0,878-8,705
Anzahl der Tumoren	0,010	5,294	1,481-18,930
Durchmesser	0,319	1,692	0,601-4,762
Child-Klassifikation	0,221	2,205	0,621-7,824
pT-Kategorie (UICC 2010)	0,001	5,712	2,062-15,822
Glukosemetabolismus positiv/negativ	0,092	2,520	0,861-7,379
Quotient des Glukosemetabolismus Grenzwert 2	0,003	4,656	1,680-12,902
UTS	0,007	4,822	1,527-15,221

¹⁾ fehlende Angaben bei 6 Patienten

Im Vergleich zum beobachteten Überleben fanden sich zusätzliche Merkmale mit statistisch signifikanten Unterschieden. Es zeigte sich, dass beim tumorabhängigen Überleben neben Merkmalen der Tumorlast und der Biologie, die durch den Malignitätsgrad beschrieben wird, mit dem Bridging vor Lebertransplantation ein Merkmal der Therapie signifikant war.

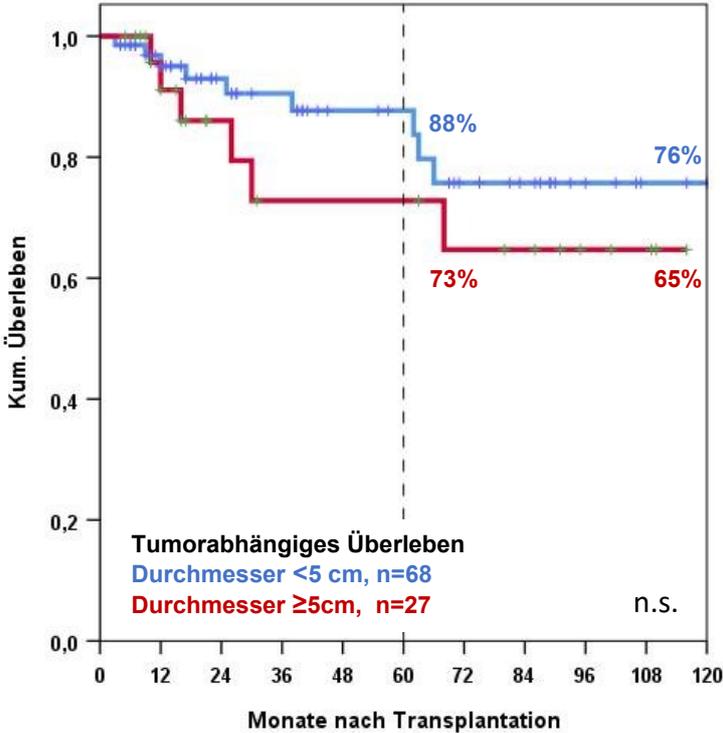
Patienten, die innerhalb der Milan-Kriterien lagen, hatten eine hohes tumorabhängiges Überleben innerhalb der ersten 5 Jahre. Lediglich 3 Patienten verstarben in dieser Zeit am HCC in Zirrhose (Abbildung 10).



Patienten	51	27	20	6	2
	44	15	12	4	

Abbildung 10 Tumorabhängiges Überleben: Inside/Outside Milan

Das tumorabhängige Überleben war für Patienten mit einem geringeren Durchmesser besser als für Patienten mit einem großen Tumordurchmesser. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Abbildung 11).

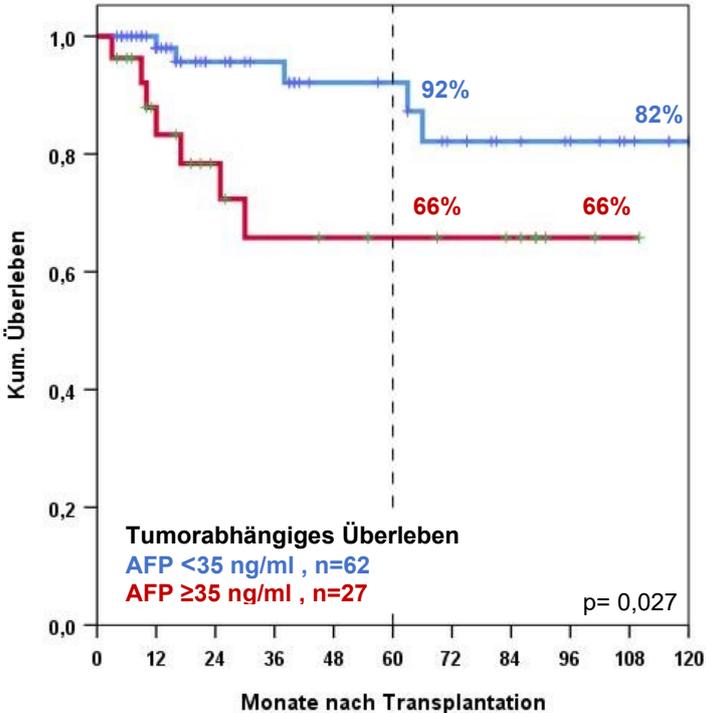


Patienten	68	32	22	6	2
	27	10	10	4	

Abbildung 11 Tumorabhängiges Überleben: Durchmesser \geq / $<$ 5 Zentimeter

Es zeigte sich, dass die Patienten mit größerem Durchmesser eher in den ersten 5 Jahren nach Lebertransplantation starben. In den letzten 5 Jahren starben die Patienten weniger häufig.

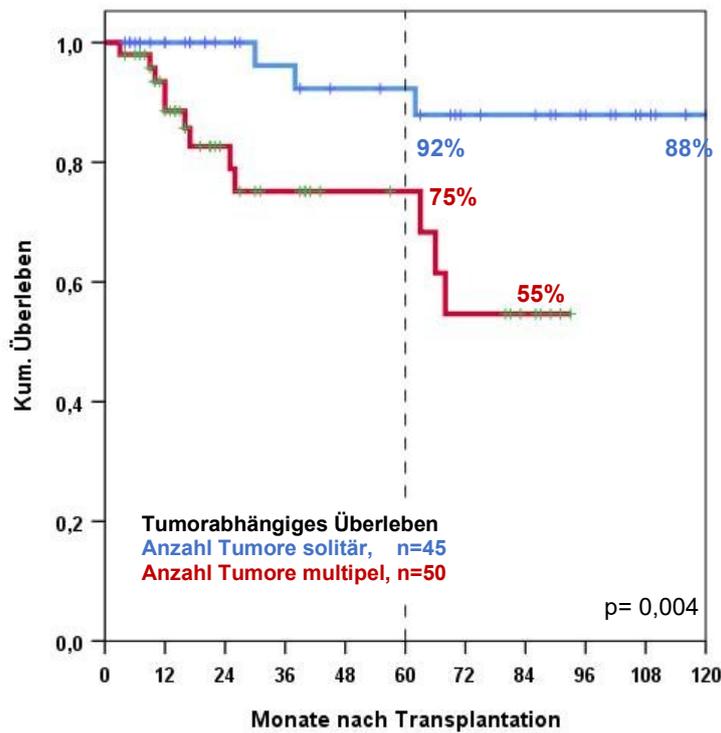
Bei den AFP-Werten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im tumorabhängigen Überleben (Abbildung 12).



Patienten	62	27	19	8	2
	27	10	8	2	

Abbildung 12 Tumorabhängiges Überleben: AFP ≥/ < 35 ng/ml

Wurde das tumorabhängige Überleben anhand der Anzahl der Tumore betrachtet, so verdeutlichte sich, dass die Patienten mit einem solitären Tumor einen Vorteil gegenüber den Patienten mit multiplen Tumoren hatten (Abbildung 13).

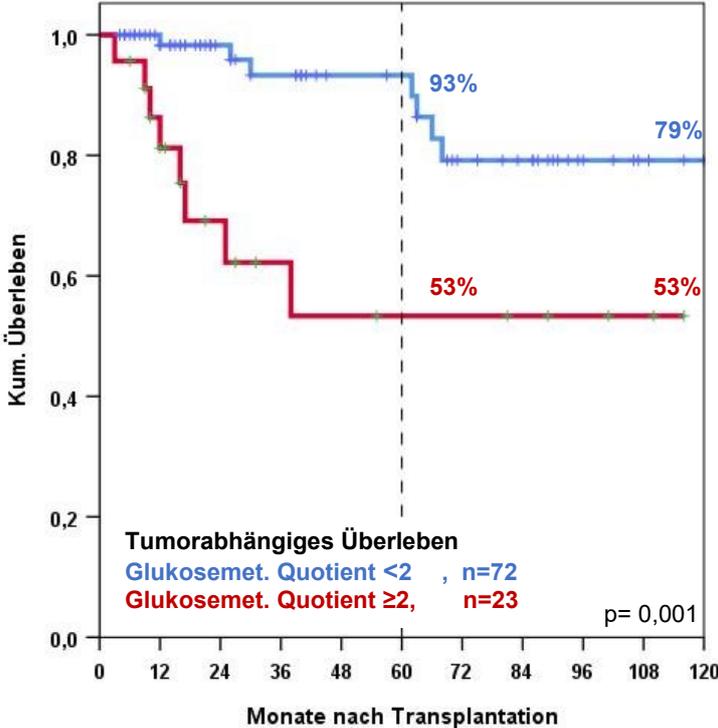


Patienten	45	25	21	10	2
	50	17	11	0	

Abbildung 13 Tumorabhängiges Überleben: Anzahl der Tumore solitär vs. multipel

Innerhalb der Gruppe mit den solitären Tumoren starb kein Patient innerhalb der ersten 30 Monate nach Lebertransplantation durch das HCC. Bei der Patientengruppe mit den multiplen Tumoren starben im vergleichbaren Zeitraum von 30 Monate 9 Patienten.

Patienten bei denen der Glukosemetabolismus Quotient <2 ist, hatten ein statistisch signifikant besseres tumorabhängiges Überleben (Abbildung 14).

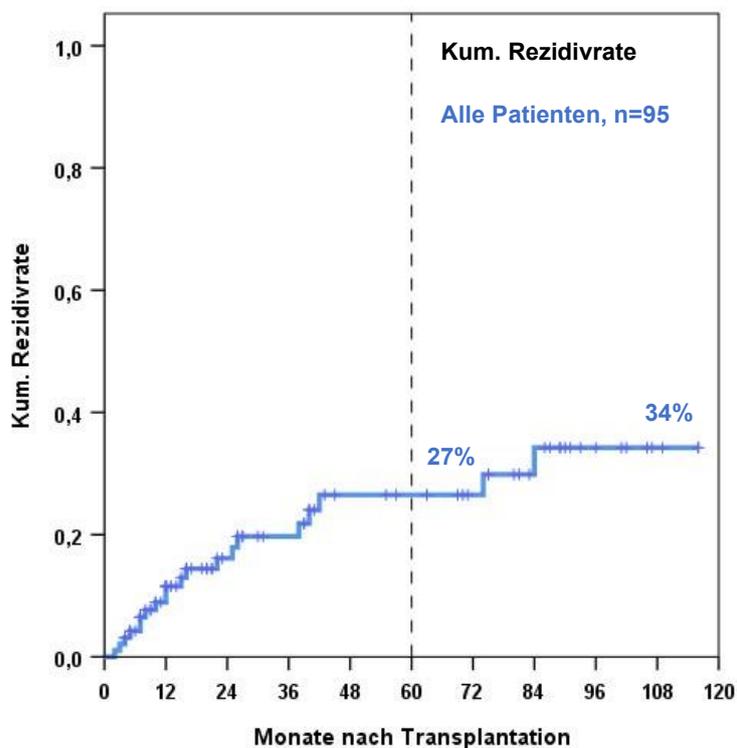


Patienten	72	35	27	7	2
	23	7	5	3	

Abbildung 14 Tumorabhängiges Überleben: Glukosemetabolismus Quotient ≥ 2 / <2

7.3.3. Kumulierte Rezidivrate

Von den 95 Patienten bekamen 20 Patienten ein Rezidiv. Mit 15 Rezidiven trat ein Großteil dieser Rezidive innerhalb der ersten 36 Monate nach Lebertransplantation auf. Insgesamt 3 weitere kamen in den 24 darauffolgenden Monaten dazu. In den letzten 5 Jahren der Nachsorge kamen lediglich 2 weitere Rezidive hinzu (Abbildung 15).



Patienten 95 38 26 8

Abbildung 15 kumulierte Rezidivrate

Die geschätzte Rezidivrate nach 10 Jahren lag bei 34%.

Bei den kumulierten Rezidivraten waren 8 Merkmale statistisch signifikant, 3 zeigten einen Trend. Es fanden sich dabei für die kumulierten Rezidivraten durchweg etablierte Merkmale als signifikant (Tabelle 8).

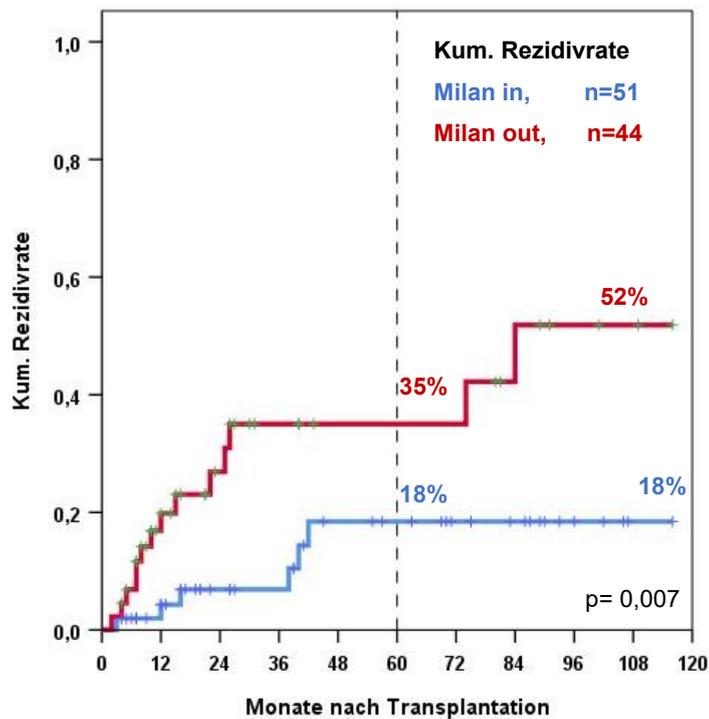
Tabelle 8: Kumulierte Rezidivrate

	p	Relatives Risiko	95% Konfidenz-Intervall
Alter	0,892	1,064	0,432-2,624
Geschlecht	0,520	1,618	0,374-7,006
Milan-Kriterien	0,012	3,433	1,314-8,968
Bridging vor Lebertransplantation	0,076	2,225	0,921-5,377
AFP, Grenzwert 7 ¹⁾	0,662	1,250	0,459-3,404
AFP, Grenzwert 35 ¹⁾	0,035	2,798	1,077-7,272
AFP, Grenzwert 400 ¹⁾	0,004	4,636	1,613-13,326
Malignitätsgrad	0,008	3,730	1,418-9,811
Anzahl der Tumoren	0,021	3,141	1,191-8,283
Durchmesser	0,068	2,279	0,942-5,515
Child-Klassifikation	0,493	1,537	0,449-5,255
pT-Klassifikation (UICC 2010)	0,000	5,232	2,106-13,000
Glukosemetabolismus positiv/negativ	0,057	2,447	0,975-6,141
Quotient des Glukosemetabolismus Grenzwert 2	0,015	3,010	1,243-7,291
UTS	0,003	4,234	1,615-11,101

¹⁾ fehlende Angaben bei 6 Patienten

Alle Merkmale der Tumorlast hatten eine statistische Signifikanz. Dies zog sich durch alle Analysen. Ebenfalls signifikant waren die Merkmale der Tumorbiologie, die neben beiden Glukosemetabolismus Einteilungen, auch den Malignitätsgrad einschließen. Beim AFP zeigte sich, dass sich, dass die Signifikanz an den unterschiedlichen Grenzwerten festgemacht werden konnte.

Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien lagen (14 Rezidive), bekamen mehr als doppelt so oft ein Rezidiv, als die Patienten, die innerhalb der Milan-Kriterien lagen (6 Rezidive) (Abbildung 16).

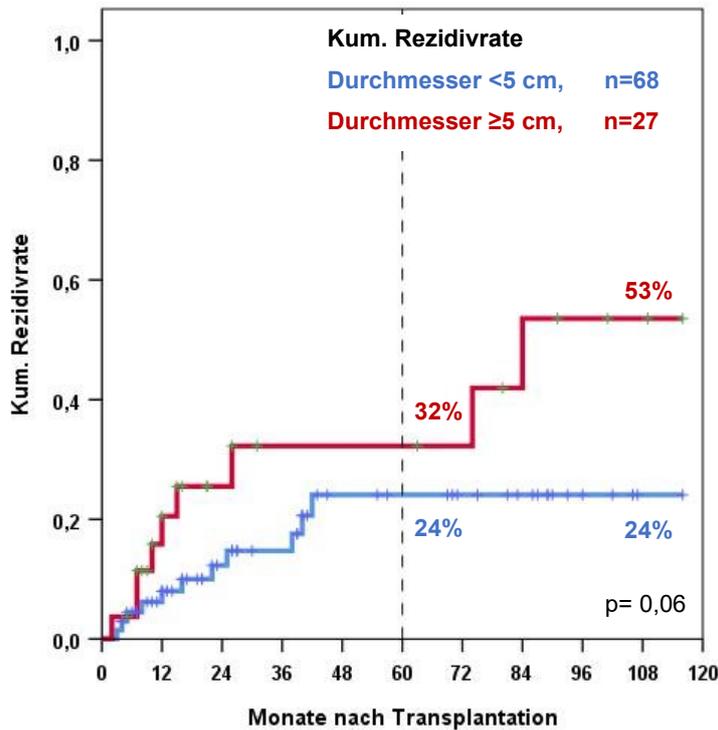


Patienten	51	26	17	5	1
	44	12	9	3	1

Abbildung 16 kumulierte Rezidivrate: Inside/outside Milan

Diese Rezidive traten nicht nur häufiger auf, sondern auch früher und zeitlich enger gestaffelt. Patienten innerhalb der Milan-Kriterien entwickelten alle Rezidive innerhalb der ersten 48 Monate, danach trat kein weiteres Rezidiv mehr auf. Bei der Gruppe, deren Tumore außerhalb von Milan lagen, traten nach 36 Monaten bereits 12 Rezidive auf. Zwei weitere folgten in den letzten 5 Jahren. Nach 10 Jahren lag die geschätzte Rezidivrate bei den Milan-in Patienten bei 18% und bei den Milan-out Patienten bei 52%. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Die Patienten, die einen kleineren Tumor aufwiesen, bekamen statistisch signifikant seltener ein Rezidiv. Ähnlich wie bei den Milan-Kriterien entstanden alle Rezidive dieser Gruppe innerhalb der ersten 48 Monate (Abbildung 17).



Patienten 68	30	18	5
27	8	8	3

Abbildung 17 kumulierte Rezidivrate: Durchmesser $5 \geq / < 5$ Zentimeter

Im Verlauf kam kein weiterer dazu. Werden die Patienten mit den größeren Tumoren verglichen so lässt sich feststellen, dass diese analog zu den Patienten außerhalb der Milan-Kriterien, die Rezidive nicht nur häufiger, sondern auch früher bekamen. Während die geschätzte Rezidivrate über 10 Jahre gesehen bei den Patienten mit dem kleineren Durchmesser bei 24 Prozent lag, so war sie bei den größeren Tumoren bei 53 Prozent. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Ein AFP-Wert <35 geht mit einer statistisch signifikant geringeren Rezidivrate einher. Das gilt auch für die AFP-Werte <400 .(Abbildung 18)

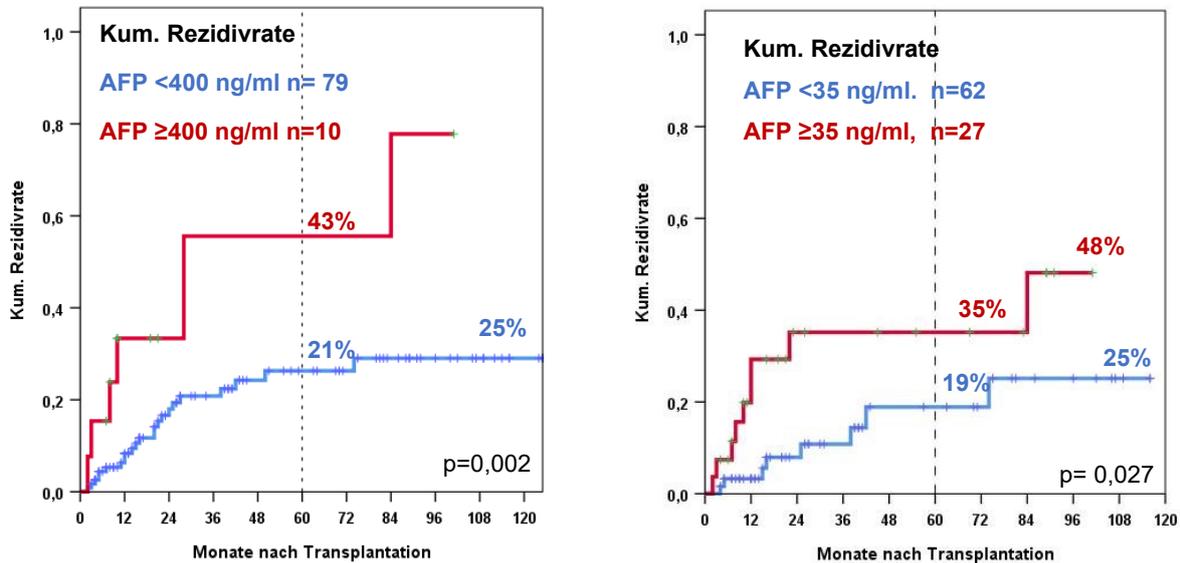


Abbildung 18 kumulierte Rezidivrate: AFP-Werte ≥ 400 / <400 ng/ml und ≥ 35 / <35

Von 62 Patienten mit AFP-Wert <35 bekamen 8 ein Rezidiv. Von diesen 8 Rezidiven traten 7 innerhalb der ersten 5 Jahre nach Transplantation auf. Wird dies mit den Patienten verglichen, die ein AFP-Wert von ≥ 35 hatten, so zeigt sich deutlich, dass nach bereits 24 Monaten 8 Rezidive aufgetreten sind. Ein weiteres Rezidiv trat im Verlauf der zweiten 5 Jahre auf. Die Beobachtung für die Patienten mit AFP ≥ 35 endete nach 101 Monaten. Die geschätzten Rezidivraten nach 5 Jahren lagen für AFP-Werte <35 bei 19 Prozent, während sie für höhere Werte bei 35 Prozent lagen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Während in der Patientengruppe mit solitärem Tumor 6 Rezidive gezählt werden konnten, so waren es bei der Gruppe der multiplen Tumoren mit 14 mehr als doppelt so viele. Die geschätzte Rezidivrate für solitäre Tumore lag nach 5 Jahren bei lediglich 14 Prozent, während sie für multiple Tumore bei 38 Prozent lag (Abbildung 19).

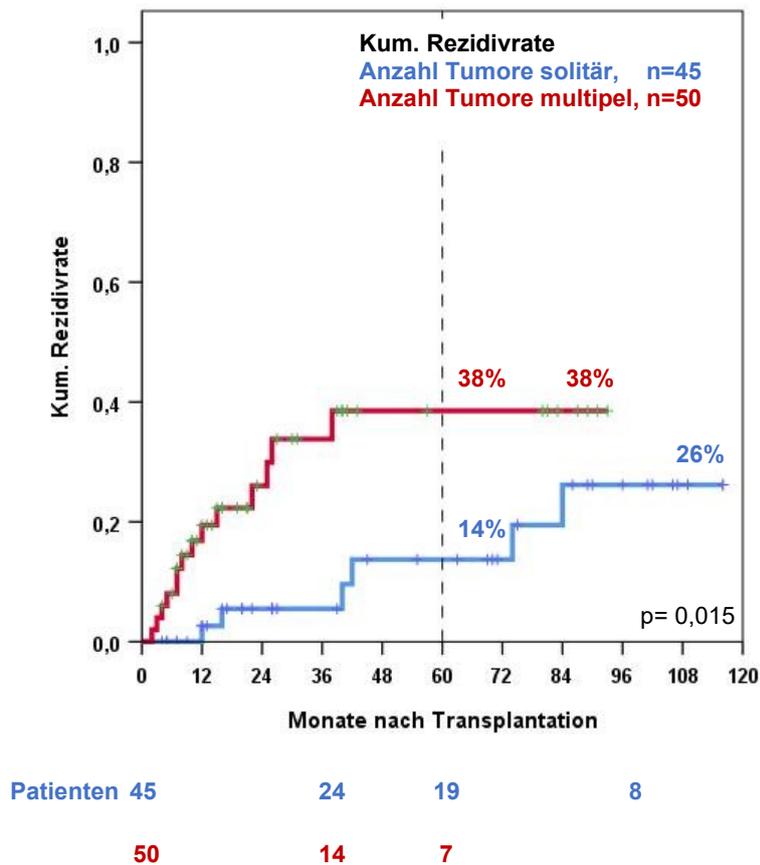
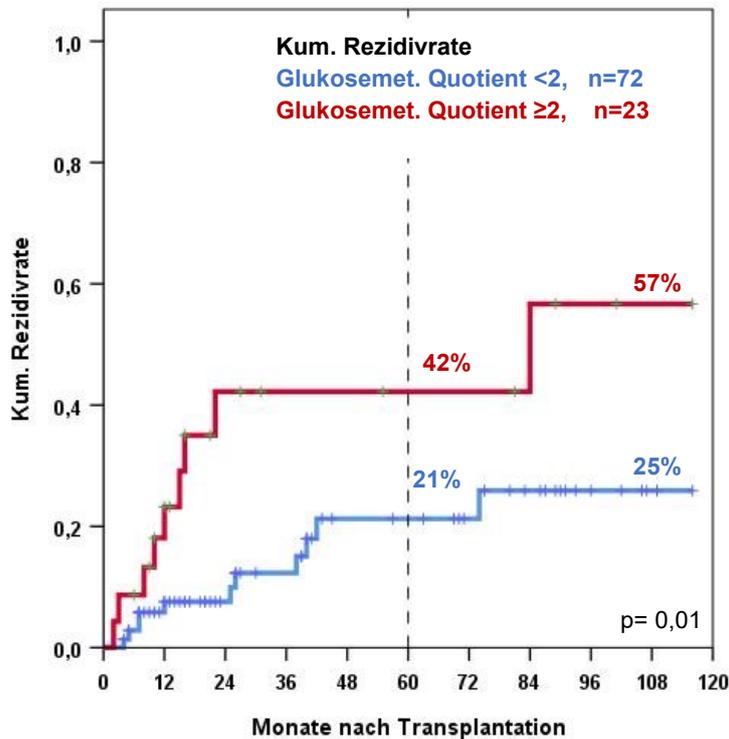


Abbildung 19 Kumulierte Rezidivrate: Anzahl der Tumore solitär vs. multipel

Werden die kumulierten Rezidivraten anhand der Anzahl der Tumoren verglichen, so macht sich ein vernehmbarer Unterschied bemerkbar. Nach 93 Monaten konnte die Beobachtung der Patienten mit multiplen Tumoren nicht fortgesetzt werden. Zu diesem Zeitpunkt lagen die kumulierten Rezidivraten der multiplen Tumoren deutlich über denen der solitären. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Der Glukosemetabolismus Quotient hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die kumulierte Rezidivrate (Abbildung 20).



Patienten 72	32	21	6	1
23	6	5	2	1

Abbildung 20 Kumulierte Rezidivrate: Glukosemetabolismus Quotient ≥ 2 / < 2

Die Patienten, die einen erhöhten Glukosemetabolismus aufwiesen, bekamen die Rezidive außerdem früher und häufiger. Werden die geschätzten Rezidivraten am Ende des Beobachtungszeitraumes miteinander verglichen, so stehen 25% bei dem Quotienten < 2 , 57% bei denen ≥ 2 gegenüber.

7.4. Multivariate Analyse

Es sollte herausgefunden werden, welche Parameter unabhängig voneinander das beobachtete Überleben, das tumorabhängige Überleben und die kumulierte Rezidivrate statistisch signifikant beeinflussen.

In das COX-Modell für das beobachtete Überleben wurden die Merkmale

- Milan (in / out)
- Anzahl der Läsionen in der Leber (solitär / multipel)
- pT-Klassifikation (pT0-2/pT3-4)
- Quotient des Glukosemetabolismus ($< 2 / \geq 2$)

einbezogen

Beim beobachteten Überleben konnte in der Multivariaten Analyse keine signifikante Kombination ermittelt werden. Als einziger unabhängiger statistisch signifikanter Einflussfaktor zeigte sich die Anzahl der Läsionen in der Leber ($p=0,006$, Relatives Risiko 2,955, 95% Konfidenzintervall 1,371- 6,368).

In das COX-Modell für das tumorabhängige Überleben wurden die Merkmale

- Milan (in / out)
- Anzahl der Läsionen in der Leber (solitär / multipel)
- Bridging vor Lebertransplantation
- AFP-Wert $\geq 35 / < 35$
- pT-Klassifikation (pT0-2/pT3-4)
- Quotient des Glukosemetabolismus ($< 2 / \geq 2$)

einbezogen

Einen unabhängigen statistisch signifikanten Einfluss auf das tumorabhängige Überleben zeigte die pT-Klassifikation und der Quotient des Glukosemetabolismus (Tabelle 9).

Tabelle 9 Multivariate Analyse für das tumorabhängige Überleben

Tumorabhängiges Überleben			
	p	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
pT-Klassifikation	0,011	4,937	1,432-17,022

(pT0-2/pT3-4)			
Quotient des Glukosemetabolismus (<2 / ≥ 2)	0,004	6,256	1,812-21,595

In das COX-Modell für die Rezidivrate wurden die Merkmale

- Milan (in / out)
- Anzahl der Läsionen in der Leber (solitär / multipel)
- Malignitätsgrad
- AFP-Wert ≥ 35 / <35
- Quotient des Glukosemetabolismus (< 2 / ≥ 2)
- pT-Klassifikation (pT0-2/pT3-4)

Für die kumulierten Rezidivraten zeigte die Kombination aus Anzahl der Tumoren ($p=0,036$), Malignitätsgrad ($p=0,001$) und pT-Klassifikation ($p=0,069$) einen unabhängig statistisch signifikanten Einfluss (Tabelle 10).

Tabelle 10 Multivariate Analyse für die kumulierte Rezidivrate

Kumulierte Rezidivrate			
	p	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall
Anzahl der Läsionen in der Leber (solitär / multipel)	0,036	4,155	1,094-15,776
Malignitätsgrad (Grad1-2 / Grad3)	0,001	7,280	2,273-23,313
pT-Kategorie (pT0-2/pT3-4)	0,069	2,864	0,921-8,911

8. Diskussion

Die Auswahl des richtigen Patienten zur Lebertransplantation stellt eine große Herausforderung dar. Seit der ersten Lebertransplantation 1967 und über die Entwicklung der Milan-Kriterien durch Mazzaferro et al. 1996, wurden Scores, Ein- und Ausschlusskriterien sowie weitere Parameter getestet, überarbeitet und etabliert. Immer wieder gibt es neue Ansätze, Ideen und Parameter mit denen experimentiert wird, um die Überlebensraten noch besser und die Rezidivraten noch geringer zu halten. Ein großer Fortschritt waren die verbesserten bildgebenden Verfahren, womit Tumore genauer charakterisiert und beschrieben werden konnten. Die Einführung und Verbreitung der PET/CT könnte eine weitere entscheidende Rolle dazu beitragen, die Rezidivraten nach Lebertransplantation weiterhin zu senken und den Transplantierten eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit zu gewährleisten. Allerdings ergeben sich noch viele weitere Fragestellungen, die noch nicht ausreichend beantwortet werden können. Zum Beispiel, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Glukosemetabolismus Quotienten im PET/CT und den Rezidivraten gibt? Oder ob eine PET/CT Untersuchung die Möglichkeit bietet eine gewisse Vorhersage über den Verlauf zu stellen? Können Parameter identifiziert werden, die mit einem schlechteren Überleben verbunden sind?

Die Ergebnisse hängen dabei ganz entscheidend von zwei Faktoren ab: dem Case mix und den Grenzwerten. Der Case mix ist die Zusammensetzung der Patienten und deren Merkmale, die untersucht werden. Werden diese Patientenmerkmale mit anderen Autoren verglichen so zeigt sich, dass für Tumorlast, Tumorbiologie und Therapie vor Lebertransplantation jeweils dieselben Parameter wie AFP, Milan-in und out und PET/CT positiv/negativ untersucht werden. Während sich der Vergleich von Patientengruppen mit allgemeingültigen Merkmalen wie den Milan-Kriterien einfach gestaltet, so ist es beim AFP-Wert, bei dem unterschiedliche Grenzwerte verwendet werden, nahezu unmöglich einen Vergleich zu schaffen. Hinzukommt, dass auf die Verteilung dieser Werte geachtet werden muss. Beispielsweise macht es einen großen Unterschied, ob in einer Studie die Anzahl an Milan-in zu Milan-out Patienten etwa gleich oder sehr unterschiedlich verteilt ist. Ebenfalls wichtig für die Betrachtung dieser Fragestellung ist der Unterschied zwischen der kumulierten Rezidivrate und dem tumorabhängigen Überleben. Nicht jeder Patient, der ein Rezidiv bekommt, stirbt zwangsläufig daran. Dadurch, dass es kurativ behandelbare Rezidive gibt,

erklären sich die Unterschiede zwischen tumorabhängigem Überleben und kumulierter Rezidivrate. In dieser Studie wiesen 20 Patienten ein Rezidiv auf. 15 sind davon am betroffenen Tumor verstorben, während fünf leben. Von diesen fünf sind zwei seit Mai 2020 tumorfrei. Einen unabhängigen statistisch signifikanten Einfluss auf das tumorabhängige Überleben zeigte die pT-Klassifikation und der Quotient des Glukosemetabolismus mit dem Grenzwert 2. In der Literatur gibt es keine Aussagen zum tumorabhängigen Überleben.

8.1. Beobachtetes Überleben

Tabelle 11 Vergleich beobachtetes 5-Jahres-Überlebensraten univariat

	Eigene Studie	(Takada et al. 2017)	(Kornberg et al. 2017)	(Ye et al. 2017)	(Lee et al. 2013)
Patienten mit PET/CT	95	185	116	103	191
Zeitraum	2009-2019	2005-2013	1996-2012	2006-2013	2005-2011
PET/CT Grenzwert	2	1	1	1,35	1
Mediane Beobachtungsdauer	26 (3-122)	54 (1-125)	74 (5-184)	26 (6-85)	28 (1-79)
Alle Patienten	65%	71%	75%	48%	82% *
Milan	p = 0,038	p = 0,007	p = 0,001	p = <0,001	n.a
Durchmesser	p = 0,573	p = <0,001	p = 0,038	p = 0,015	n.a
Anzahl	p = 0,006	p = 0,018	p = 0,005	p = 0,005	n.a
AFP**	p = 0,069	n.a.	p = <0,001	p = 0,001	n.a
UTS	p = 0,007	n.a.	p = 0,011	n.a.	n.a
FDG-PET Status	p = 0,079	p = 0,007	p = <0,001	p = 0,011	p = 0,001

**AFP-Wert ≥ 400 / < 400 , n.a.= nicht angegeben *3-Jahres-Überlebensrate

Das beobachtete Überleben aller Patienten ist bei Kornberg et al. 2017 und Takada et al. 2017 mit 71 Prozent und 75 Prozent sehr ähnlich. In dieser Studie liegt das beobachtete Überleben bei 65 Prozent und damit zwischen dem, was an anderen Zentren gemessen wurde.

Bei Ye et al. 2017 ist das beobachtete Überleben – trotz kurzer Nachbeobachtungsdauer - mit 48% deutlich geringer.

Lee et al. 2013 gibt wegen der, im Vergleich zu Takada und Kornberg, kurzen Nachbeobachtungsdauer nur 3-Jahresüberlebensraten an. Der 3-Jahresüberlebensrate von 82 Prozent bei Ye et al. stehen 70 Prozent in dieser Studie gegenüber.

Statistisch signifikante Unterschiede im beobachteten Überleben können für alle Studien, soweit untersucht, für die Milan-Kriterien, die Anzahl der Tumore, die UTS-Kriterien und das AFP mit den Grenzwerten $\geq 400 / < 400$ ng/ml gezeigt werden. Der Glukosemetabolismus im PET/CT ist, soweit untersucht, in dieser Studie ein Trend und bei den verglichenen Autoren statistisch signifikant. Der Glukosemetabolismus beeinflusst damit das 5-Jahres-Überleben durch alle Studien hindurch.

Das 10-Jahresüberleben liegt bei 43 Prozent. Alle Vergleichsstudien gaben für das 10-Jahresüberleben keine Ergebnisse an.

Für die multivariate Analyse des beobachteten Überlebens kann in dieser Studie lediglich für die Anzahl der Tumore eine Signifikanz gezeigt werden.

Bei Ye et al. 2017 sind in der multivariaten Analyse des beobachteten Überlebens neben dem Glukosemetabolismus Quotienten auch das AFP und die Milan-Kriterien signifikant.

8.2. Kumulierte Rezidivrate

Generell liegt die Rezidivrate des HCC nach Lebertransplantation zwischen zehn bis 20 Prozent. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt je nach Studie 29,5 bis 78 Monate (Fernandez-Sevilla et al. 2017, Bodzin et al. 2017, Gabutti et al. 2020). Im Median vergehen 14 Monate nach der Transplantation, bis ein Rezidiv erscheint und die Überlebenszeit nach Rezidiv beträgt im Median 12.2 Monate (Gabutti et al. 2020, D'Amico et al. 2009, Roayaie et al. 2004). Entscheidend für das Überleben ist vor allem der Zeitpunkt, zu dem das Rezidiv erscheint. Es werden zwischen Früh- und Spätrezidiven unterschieden, je nachdem, ob sie innerhalb von zwei Jahren nach Transplantation erscheinen oder erst danach (Gabutti et al. 2020, Toso et al. 2013).

Tabelle 12 Vergleich Rezidivraten univariat

	Eigene Studie	(Takada et al. 2017)	(Kornberg et al. 2017)	(Ye et al. 2017)	(Hsu et al. 2016)	(Lee et al. 2013)	(Yang et al. 2006)
Patienten mit PET/CT	95	185	116	103	103	191	38
Zeitraum	2009-2019	2005-2013	1996-2012	2006-2013	2006-2014	2005-2011	2000-2004
PET/CT Grenzwert	2	1	1	1,35	2	1	1
Mediane Nachbeobachtungsdauer (Monate)	26 (3-122)	54 (1-125)	74 (5-184)	26 (6-85)	26	28 (1-79)	19 (5-40)
Anzahl der Rezidive	20	23	29	53	18	38	11
Alle Patienten	27%	29%	26%	62%	15%/32%***	22%	29%
Milan	p = 0,012	p = <0,001	p = 0,001	p = <0,001	p = 0,830	< p = 0,001*	n.a
Durchmesser	p = 0,068	p = <0,001	p = 0,226	n.a	p = 0,347	p = <0,001	n.a
Anzahl	p = 0,021	p = <0,001	p = 0,005	n.a	p = 0,795	p = 0,157	n.a
AFP	p = 0,035	p = 0,002	p = <0,001	n.a	p = 0,536	p = <0,001	n.a
UTS	p = 0,003	p = <0,001	p = 0,011	n.a	n.a	n.a	n.a
FDG-PET Status	p = 0,015	p = 0,007	p = <0,001	p = 0,007	p = <0,001	p = <0,001	p = 0,003**

n.a.= nicht angegeben *3-Jahres-Rezidivrate **2-Jahres-Rezidivrate ***PET-positiv/negativ

Die kumulierte 5-Jahres-Rezidivrate aller Patienten liegt in dieser Studie bei 27 Prozent und die kumulierte 10-Jahres-Rezidivrate bei 34 Prozent. Die Nachbeobachtungszeit ist für die univariate Analyse sehr wichtig. Es wird ersichtlich, dass je länger die Nachbeobachtungszeit ist, desto höher werden auch die Rezidivraten. 27 Prozent entspricht ungefähr dem, was an anderen Zentren gemessen werden kann. Bei Lee et al. und Yang et al. sind 3-Jahres-beziehungsweise 2-Jahres-Rezidivraten angegeben. Trotzdem sind die kumulierten Rezidivraten bereits auf dem Niveau von Kornberg, Takada und dieser Studie, welche 5-Jahres-Rezidivraten angeben. Zum Vergleich liegt die kumulierte 2-Jahres-Rezidivrate in dieser Studie bei 16 Prozent und nach drei Jahren bei 20 Prozent. Die Rezidivrate von Yang liegt damit deutlich über dem, was in dieser Studie gemessen wurde.

Eine kurze Nachbeobachtungsdauer kann dazu führen, dass sich später entwickelnde Rezidive nicht registriert werden und sich das in einer niedrigeren Rezidivrate widerspiegelt. Die Rezidivrate von 62 Prozent bei Ye et al., lässt sich in Kombination mit der kurzen Nachbeobachtungsdauer nicht erklären. Hsu et al. gibt mit 15 Prozent die geringste Rezidivrate an, die bezieht sich jedoch lediglich auf Patienten mit einem negativen F-18-FDG-PET/CT. Patienten mit einem positiven PET/CT hatten eine kumulierte Rezidivrate von 32 Prozent. Hsu et al. benutzt ebenfalls den Glukosemetabolismus Quotienten von $\geq 2 / < 2$. Die 5-Jahres-Rezidivraten liegen dann bei Patienten mit einem Quotienten ≥ 2 bei 70 Prozent und für den Quotienten < 2 bei 15 Prozent. Parallel dazu können in dieser Studie kumulierte Rezidivraten von 21 Prozent für < 2 und 42 Prozent für ≥ 2 gemessen werden. Zwar lässt sich der große Unterschied in den Rezidivraten von Hsu et al. nicht reproduzieren, die Beobachtung aber, dass Kandidaten mit einem Glukosemetabolismus Quotienten ≥ 2 ein höheres Risiko für ein Rezidiv haben, kann in dieser Studie bestätigt werden.

In allen Arbeiten zeigt sich die kumulierte Rezidivrate abhängig von dem Glukosemetabolismus im FDG-PET/CT. Das ist der Einzige durchgehend statistisch signifikante Wert und zeigt, dass eine höherer Glukosemetabolismus stets mit einer höheren Rezidivrate einhergeht. Tabelle 12 zeigt außerdem, dass die Milan-out-Patienten, mit einer Ausnahme, stets statistisch signifikant höhere Rezidivraten aufweisen als die Milan-in-Patienten. Ähnliches gilt für die Up-to-7-Kriterien, das AFP und die Anzahl der Tumore, wenn sie untersucht werden.

Trotz guter Übereinstimmung in der univariaten Analyse, sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse sehr unterschiedlich. Das könnte methodisch bedingt sein. Die Anzahl der Rezidive (pro Arbeit zwischen 11 und 53) bedingen die Anzahl der Merkmale, die in das Cox-Modell eingeschlossen werden können. Eine kleinere Anzahl an Rezidiven begrenzt mögliche Merkmale.

Des Weiteren können unterschiedliche Merkmale in die Studien eingeschlossen worden sein. Welche Merkmale in das Cox-Modell eingeschlossen wurden, wurde häufig nicht explizit angegeben.

Tabelle 13 Vergleiche der multivariaten Ergebnisse in Bezug auf kumulierte Rezidivrate

	Eigene Studie	Takada et al. (Tanaka et al. 2005)	Kornberg et al. (Kornberg et al. 2017)	(Lee et al. 2013)
Milan	Nicht signifikant	0,001	n.u.	Nicht signifikant
Glukosemetabolismus	Nicht signifikant	0,029	0,001	0,024
AFP	Nicht signifikant	0,008	0,002	Nicht signifikant
Anzahl	0,036	Nicht signifikant	0,016	Nicht signifikant
Malignitätsgrad	0,001	n.u.	n.u.	Nicht signifikant
pT-Kategorie	0,069	n.u.	n.u.	n.u.

n.u.= nicht untersucht

Der Glukosemetabolismus im PET/CT hat nur in der univariaten Analyse der kumulierten Rezidivrate einen statistisch signifikanten Einfluss, in der multivariaten Analyse nicht. Takada et al. und Kornberg et al. stimmen mit zwei Ergebnissen überein, nämlich mit dem AFP-Wert und dem Glukosemetabolismus. Die einzige Überschneidung mit den verglichenen Studien ist die Anzahl der Tumore mit Kornberg et al.

Vergleicht man die univariat statistisch signifikanten Ergebnisse, mit den multivariaten fällt auf, dass in der multivariaten Analyse die Merkmale Milan-in/out, der Glukosemetabolismus, das AFP, der Durchmesser und die UTS-Kriterien fehlen.

Die unterschiedlichen Ergebnisse und die Vielfalt dieser sind möglicherweise durch die oben genannten methodischen Unterschiede zu erklären. Eine weitere Möglichkeit ist die Verknüpfung der einzelnen Merkmale zueinander. So sind die Milan-Kriterien und die UTS-Kriterien beispielsweise durch den Durchmesser und die Anzahl an Tumoren charakterisiert.

9. Schlussfolgerungen

Das F-18-FDG-PET/CT kann einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Prognose der lebertransplantierten HCC Patienten leisten. Die Einteilung der Patienten nach Glukosemetabolismus Quotient scheint es, sowohl in dieser Studie als auch in allen Vergleichsstudien, es in allen Bereichen zu schaffen, zu Gunsten der Patienten mit dem niedrigeren Quotienten eine Verbesserung von Rezidivraten und Überleben zu prognostizieren und die Prognose zu verbessern. Es bietet den Vorteil, dass durch den Quotienten möglicherweise Patienten identifiziert werden, die eine bessere Überlebenschance haben. Eine hoher Glukosemetabolismus im Tumor kann ein Hinweis auf ein aggressives biologisches Verhalten sein. Mit dieser Erkenntnis könnte über eine adjuvante Therapie oder einer engmaschigeren Nachsorge nach Transplantation, bei Patienten mit einem hohen Glukosemetabolismus, die Rezidivraten weiter verringert und das Überleben verbessert werden

Das F-18-FDG-PET/CT ist damit ein aussagekräftiger und wertvoller prognostischer Indikator für die kumulierten Rezidivraten, das beobachtete Überleben und das tumorabhängige Überleben. Es empfiehlt sich daher, das F-18-FDG-PET/CT bei jedem Patienten vor Transplantation durchzuführen und nicht nur den diagnostischen, als auch den prognostischen Nutzen für die Therapie anzuerkennen und diese Informationen in das weitere Procedere der Therapie miteinfließen zu lassen.

10. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Anand SS, Singh H, Dash AK. 2009. Clinical Applications of PET and PET-CT. *Med J Armed Forces India*, 65 (4):353-358.
- Balogh J, Victor D, 3rd, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, Ghobrial RM, Monsour HP, Jr. 2016. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*, 3:41-53.
- Bialecki ES, Di Bisceglie AM. 2005. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*, 7 (1):26-34.
- Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, Harlander-Locke MP, Busuttil RW, Agopian VG. 2017. Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence Characteristics. *Ann Surg*, 266 (1):118-125.
- Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ, European Association of Nuclear M. 2015. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42 (2):328-354.
- Bruix J, Reig M, Sherman M. 2016. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 150 (4):835-853.
- Colecchia A, Schiumerini R, Cucchetti A, Cescon M, Taddia M, Marasco G, Festi D. 2014. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol*, 20 (20):5935-5950.
- D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, Tabrizian P, Roayaie S, Thung S, Guido M, del Rio Martin J, Schiano T, Cillo U. 2009. Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transpl*, 15 (10):1278-1287.
- Daher S, Massarwa M, Benson AA, Khoury T. 2018. Current and Future Treatment of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Comprehensive Review. *J Clin Transl Hepatol*, 6 (1):69-78.
- Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2013. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL
<http://leitlinienprogrammmonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>: Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
- Dhanasekaran R, Bandoh S, Roberts LR. 2016. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances. *F1000Res*, 5.
- Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garmpis N, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Sakellariou S, Kykalos S, Tsourouflis G, Garmpi A, Delladetsima I, Kontzoglou K, Kouraklis G. 2017. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol*, 23 (29):5282-5294.

- Fernandez-Sevilla E, Allard MA, Selten J, Golse N, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, Castaing D, Adam R. 2017. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: Is there a place for resection? *Liver Transpl*, 23 (4):440-447.
- Gabutti A, Bhoori S, Cascella T, Bongini M. 2020. Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *Oncology (Williston Park)*, 34 (3).
- Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. 2017. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog*, 16:1.
- Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, Bernatik T, Bitzer M, Chavan A, Dollinger M, Domagk D, Drognitz O, Dux M, Farkas S, Folprecht G, Galle P, Geissler M, Gerken G, Habermehl D, Helmberger T, Herfarth K, Hoffmann RT, Holtmann M, Huppert P, Jakobs T, Keller M, Klempnauer J, Kolligs F, Korber J, Lang H, Lehner F, Lordick F, Lubienski A, Manns MP, Mahnken A, Mohler M, Monch C, Neuhaus P, Niederau C, Ocker M, Otto G, Pereira P, Pott G, Riemer J, Ringe K, Ritterbusch U, Rummeny E, Schirmacher P, Schlitt HJ, Schlottmann K, Schmitz V, Schuler A, Schulze-Bergkamen H, von Schweinitz D, Seehofer D, Sitter H, Strassburg CP, Stroszczyński C, Strobel D, Tannapfel A, Trojan J, van Thiel I, Vogel A, Wacker F, Wedemeyer H, Wege H, Weinmann A, Wittekind C, Wormann B, Zech CJ. 2013. [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Z Gastroenterol*, 51 (11):1269-1326.
- Guhne F, Drescher R, Seifert P, Freesmeyer M. 2019. Minimal-activity PET/CT for efficacy control after SIRT (MAPECSI) - clinical implementation of a resource-saving, liver-focused protocol. *Nuklearmedizin*, 58 (5):363-370.
- Hsu CC, Chen CL, Wang CC, Lin CC, Yong CC, Wang SH, Liu YW, Lin TL, Lee WF, Lin YH, Chan YC, Wu YJ, Eng HL, Cheng YF. 2016. Combination of FDG-PET and UCSF Criteria for Predicting HCC Recurrence After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*, 100 (9):1925-1932.
- Kinahan PE, Fletcher JW. 2010. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*, 31 (6):496-505.
- Kornberg A, Witt U, Schernhammer M, Kornberg J, Ceyhan GO, Mueller K, Friess H, Thrum K. 2017. Combining (18)F-FDG positron emission tomography with Up-to-seven criteria for selecting suitable liver transplant patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*, 7 (1):14176.
- Kornberg A, Freesmeyer M, Barthel E, Jandt K, Katenkamp K, Steenbeck J, Sappler A, Habrecht O, Gottschild D, Settmacher U. 2009. 18F-FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients. *Am J Transplant*, 9 (3):592-600.
- Lee JW, Paeng JC, Kang KW, Kwon HW, Suh KS, Chung JK, Lee MC, Lee DS. 2009. Prediction of tumor recurrence by 18F-FDG PET in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med*, 50 (5):682-687.
- Lee SD, Kim SH. 2016. Role of positron emission tomography/computed tomography in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 5 (5):408-414.
- Lee SD, Kim SH, Kim YK, Kim C, Kim SK, Han SS, Park SJ. 2013. (18)F-FDG-PET/CT predicts early tumor recurrence in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*, 26 (1):50-60.
- Li YC, Yang CS, Zhou WL, Li HS, Han YJ, Wang QS, Wu HB. 2018. Low glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with GPC3 expression. *World J Gastroenterol*, 24 (4):494-503.

- Lin CY, Liao CW, Chu LY, Yen KY, Jeng LB, Hsu CN, Lin CL, Kao CH. 2017. Predictive Value of 18F-FDG PET/CT for Vascular Invasion in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation. *Clin Nucl Med*, 42 (4):e183-e187.
- Lingiah VA, Niazi M, Olivo R, Paterno F, Guarrera JV, Pyrsopoulos NT. 2020. Liver Transplantation Beyond Milan Criteria. *J Clin Transl Hepatol*, 8 (1):69-75.
- Lu RC, She B, Gao WT, Ji YH, Xu DD, Wang QS, Wang SB. 2019. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. *World J Gastroenterol*, 25 (32):4682-4695.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. 2018. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 68 (2):723-750.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. 1996. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 334 (11):693-699.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P, Metroticket Investigator Study G. 2009. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*, 10 (1):35-43.
- Mittal S, El-Serag HB. 2013. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*, 47 Suppl:S2-6.
- Paudyal B, Oriuchi N, Paudyal P, Tsushima Y, Iida Y, Higuchi T, Hanaoka H, Miyakubo M, Takano A, Ishikita T, Endo K. 2007. Early diagnosis of recurrent hepatocellular carcinoma with 18F-FDG PET after radiofrequency ablation therapy. *Oncol Rep*, 18 (6):1469-1473.
- Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP. 2018. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*, 22 (3):141-150.
- Ren Z, Ma X, Duan Z, Chen X. 2020. Diagnosis, Therapy, and Prognosis for Hepatocellular Carcinoma. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2020:8157406.
- Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, Krieger NR, Schwartz ME. 2004. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl*, 10 (4):534-540.
- Schicha H, Schober O. 2013. *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. 7 Aufl. Stuttgart: Schattauer.
- Schutte K, Schulz C, Malfertheiner P. 2014. Hepatocellular Carcinoma: Current Concepts in Diagnosis, Staging and Treatment. *Gastrointest Tumors*, 1 (2):84-92.
- Siemens Healthineers 2020. 14.10.2020. Biograph PET/CT Scanners: Meet AIDAN <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/molecular-imaging/pet-ct/syngo-via>.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer. 2010. *TNM classification of malignant tumours*. 7th Aufl. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Song MJ, Bae SH, Yoo Ie R, Park CH, Jang JW, Chun HJ, Choi BG, Lee HG, Choi JY, Yoon SK. 2012. Predictive value of (1)(8)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for

- transarterial chemolipiodolization of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 18 (25):3215-3222.
- Subramaniam S, Kelley RK, Venook AP. 2013. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems. *Chin Clin Oncol*, 2 (4):33.
- Takada Y, Kaido T, Shirabe K, Nagano H, Egawa H, Sugawara Y, Taketomi A, Takahara T, Wakabayashi G, Nakanishi C, Kawagishi N, Kenjo A, Gotoh M, Toyoki Y, Hakamada K, Ohtsuka M, Akamatsu N, Kokudo N, Takeda K, Endo I, Takamura H, Okajima H, Wada H, Kubo S, Kuramitsu K, Ku Y, Ishiyama K, Ohdan H, Ito E, Maehara Y, Honda M, Inomata Y, Furukawa H, Uemoto S, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T, Surgery LT-PsgotJSoH-B-P, the Japanese Liver Transplantation S. 2017. Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients: a Japanese multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 24 (1):49-57.
- Tanaka H, Kubo S, Tsukamoto T, Shuto T, Takemura S, Yamamoto T, Okuda T, Kanazawa A, Hirohashi K. 2005. Recurrence rate and transplantability after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma who initially met transplantation criteria. *Transplant Proc*, 37 (2):1254-1256.
- Toso C, Cader S, Mentha-Dugerdil A, Meeberg G, Majno P, Morard I, Giostra E, Berney T, Morel P, Mentha G, Kneteman NM. 2013. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 20 (3):342-347.
- Tunissiolli NM, Castanhole-Nunes MMU, Biselli-Chicote PM, Pavarino EC, da Silva RF, da Silva RC, Goloni-Bertollo EM. 2017. Hepatocellular Carcinoma: a Comprehensive Review of Biomarkers, Clinical Aspects, and Therapy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 18 (4):863-872.
- Xu DW, Wan P, Xia Q. 2016. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. *World J Gastroenterol*, 22 (12):3325-3334.
- Yang SH, Suh KS, Lee HW, Cho EH, Cho JY, Cho YB, Yi NJ, Lee KU. 2006. The role of (18)F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients. *Liver Transpl*, 12 (11):1655-1660.
- Yaprak O, Acar S, Ertugrul G, Dayangac M. 2018. Role of pre-transplant 18F-FDG PET/CT in predicting hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *World J Gastrointest Oncol*, 10 (10):336-343.
- Ye YF, Wang W, Wang T, Yu J, Geng L, Yu SF, Yan S, Zheng SS. 2017. Role of [(18)F] fludeoxyglucose positron emission tomography in the selection of liver transplantation candidates in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 16 (3):257-263.

11. Anhang

11.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Die TNM-Klassifikation beim primären Leberzellkarzinom.....	19
Tabelle 2 TNM- und UICC-Stadien beim hepatozellulären Karzinom.....	20
Tabelle 3 Einteilung Glukosemetabolismus des F-18-FDG-PET/CT	22
Tabelle 4 Untersuchte Parameter	25
Tabelle 5 Beschreibung der drei verschiedenen Endpunkte.....	28
Tabelle 6: Beobachtetes Überleben	31
Tabelle 7: Tumorabhängiges Überleben.....	38
Tabelle 8: Kumulierte Rezidivrate	45
Tabelle 9 Multivariate Analyse für das tumorabhängige Überleben.....	51
Tabelle 10 Multivariate Analyse für die kumulierte Rezidivrate.....	52
Tabelle 11 Vergleich beobachtetes 5-Jahres-Überlebensraten univariat	54
Tabelle 12 Vergleich Rezidivraten univariat.....	56
Tabelle 13 Vergleiche der multivariaten Ergebnisse in Bezug auf kumulierte Rezidivrate.....	58

11.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verteilung der Signalstärken des Glukosemetabolismus in Tumor- und Normalgewebe	26
Abbildung 2 Überblick kumulatives Überleben	29
Abbildung 3 Beobachtetes Überleben aller Patienten	30
Abbildung 4 Beobachtetes Überleben: Inside/Outside Milan	32
Abbildung 5 Beobachtetes Überleben: Durchmesser $5 \geq / < 5$ Zentimeter	33
Abbildung 6 Beobachtetes Überleben: AFP $\geq / < 35$	34
Abbildung 7 Beobachtetes Überleben: solitär vs. multipel	35
Abbildung 8 Beobachtetes Überleben: Glukosemetabolismus Quotient ≥ 2 und < 2 ..	36
Abbildung 9: Tumorabhängiges Überleben	37
Abbildung 10 Tumorabhängiges Überleben: Inside/Outside Milan	39
Abbildung 11 Tumorabhängiges Überleben: Durchmesser $5 \geq / < 5$ Zentimeter	40
Abbildung 12 Tumorabhängiges Überleben: AFP $\geq / < 35$ ng/ml.....	41
Abbildung 13 Tumorabhängiges Überleben: Anzahl der Tumore solitär vs. multipel	42

Abbildung 14 Tumorabhängiges Überleben: Glukosemetabolismus Quotient ≥ 2 / < 2	43
Abbildung 15 kumulierte Rezidivrate	44
Abbildung 16 kumulierte Rezidivrate: Inside/outside Milan	46
Abbildung 17 kumulierte Rezidivrate: Durchmesser \geq / $<$ 5 Zentimeter	47
Abbildung 18 kumulierte Rezidivrate: AFP-Werte ≥ 400 / < 400 ng/ml und ≥ 35 / < 35	48
Abbildung 19 Kumulierte Rezidivrate: Anzahl der Tumore solitär vs. multipel	49
Abbildung 20 Kumulierte Rezidivrate: Glukosemetabolismus Quotient ≥ 2 / < 2	50

11.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Astrid Bauschke, PD Dr. med. Annelore Altendorf-Hofmann, PD Dr. med. Robert Drescher

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und,

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Unterschrift des Verfassers

Ort, Datum

11.4. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Utz Settmacher, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Jena, für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen, bedanken.

Ganz besonders möchte ich meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Astrid Bauschke für die großartige Betreuung, ihre Geduld und Mühe während der Bearbeitungsphase der Dissertation und ihre fachliche Unterstützung, bedanken.

Auch Frau PD Dr. med. Annelore Altendorf-Hofmann möchte ich ganz besonders danken. Für ihren unermüdlichen Einsatz für mich und die Arbeit und die aufmunternden Gespräche und E-Mails, die mir das Gefühl gaben, die Dissertation fertigstellen zu können.

Außerdem gilt mein Dank PD Dr. med. Robert Drescher, der mir mit ausführlichen Erklärungen und rascher Hilfe eine große Unterstützung war.

Einmal mehr möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Eltern bedanken. Danke für alles, ohne euch wäre all das für mich nicht möglich gewesen.

Als letztes möchte ich mich bei all meinen Freunden und meiner Freundin bedanken, die mich durch diese Zeit begleitet haben. Danke für jegliche Motivation, jeden Rat und jedes offene Ohr.

Danke!