

Listung zur Lebertransplantation

Die Listung zur Lebertransplantation erfolgt nach Vorstellung des Patienten in der interdisziplinären Tumor- und interdisziplinären Transplantationskonferenz. Die Meldung bei Eurotransplant erfolgt über den lab-MELD. Bei Erfüllung der Milan-Kriterien darf ein match-MELD beantragt werden. Da Patienten mit einem UNOS T1-Tumor nicht von einer Transplantation profitieren und bei Leberläsionen unter 1 cm eine hohe diagnostische Unsicherheit besteht, wurden die match-MELD-Kriterien entsprechend angepasst: 1 RF (Raumforderung) 2–5 cm oder 3 RF 1–3 cm. HCC, die über diese Kriterien hinausgehen, dürfen in Deutschland gegenwärtig nicht über einen match-MELD transplantiert werden. Die match-MELD-Kriterien sind in vierteljährlichen Intervallen mit den anerkannten bildgebenden Verfahren zu überprüfen. Falls im Verlauf die match-MELD-Kriterien bei Tumorprogress überschritten werden, verliert der Patient seinen match-MELD. Sollte nach einer vorausgegangenen Resektion eine Tumorrezidiv auftreten, ist diese nach einem Intervall von 2 Jahren als De-novo-HCC zu bewerten. Zur Dokumentation der Bildgebung bei der Rezertifizierung eines match-MELD sind diese gemäß Anlage 4 der Richtlinie der Bundesärztekammer durch einen Radiologen zu protokollieren.

Überbrückung der Wartezeit bis zur Lebertransplantation

Die Wartezeit bis zur Transplantation kann mit lokoregionalen Therapieverfahren überbrückt werden. Gängige Verfahren sind die transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit Mikropartikeln und Chemotherapeutikum (z. B. Doxorubicin), TACE mit DC-Beads oder SIRT mit radioaktiv markiertem Yttrium. Seltener kommen die Radiofrequenzablation (RFA), perkutane Ethanolinstillation (PEI) und Leberresektion zum Einsatz. Eine Kombination der lokoregionalen Verfahren ist möglich. Das Ansprechen auf die lokoregionale Therapie kann Anhalt über die Tumorbilologie geben. Patienten mit kompletter Tumordstruktion weisen nach Transplantation eine bessere Patientenüberlebensrate und geringere Tumorrezidivrate auf [2].

Lebendspende als Alternative zur postmortalen Spende

Eine Alternative zur postmortalen Organspende ist die Lebendspende-Lebertransplantation. Die Voraussetzungen hierfür sind Freiwilligkeit zur Spende, Verwandtschaft 1. oder 2. Grades oder enge emotionale Verbindung, Spenderalter 18–65 Jahre, Gesundheit des Spenders (BMI < 30, keine größere abdominelle Voroperation, Steatosis < 30 %, kein Thromboserisiko), residuales Spenderlebervolumen > 30 % und Transplantat-Körpergewicht-Verhältnis von > 0,8 % beim Empfänger. Lediglich 20–30 %

der potenziellen Lebendspender können aus medizinischen und psychiatrischen Gründen realisiert werden. Die Lebendspende bietet gegenüber der postmortalen Spende die Vorteile eines verfügbaren Spenderorgans bei geprüft guter Qualität, elektive Wahl des Operationszeitpunkts und eine kurze kalte Ischämiezeit. Diese vorteilhaften Faktoren führen zu besseren Langzeitergebnissen gegenüber der Transplantation postmortalen Spenderlebern.

Die Lebendspende-Lebertransplantation bietet den Patienten außerhalb der Milan-Kriterien den Vorteil einer elektiven Transplantation, den diese ohne match-MELD nicht bekommen würden und eventuell im Rahmen der Rescue-Allokation transplantiert werden können. Jedoch sollte bei einer Lebendspende außerhalb der Milan-Kriterien ein „Proof-of-Time“ erfolgen. Eine Wartezeit von mindestens 3 Monate sollte eingeplant werden, um das Ansprechen des HCC auf die lokoregionale Therapie zu prüfen. Eine Lebendspende sollte erfolgen wenn ein „biologischer Response“ vorliegt.

Der Lebendspender als auch der Empfänger sind über die operativen Risiken, die Möglichkeit einer HCC-Rezidiv und die „Worst Case“-Szenarien mit ausreichender Bedenkzeit aufzuklären. Die Mortalität bei Lebendspende des rechten Leberlappens liegt bei 0,5 % und die Morbidität bei 25–30 %. Die Vermeidung des Spenderrisikos hat die oberste Priorität bei der Leber-Lebendspende, die deshalb auch erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben sollte.

Operative Aspekte der Lebertransplantation bei HCC in Zirrhose

Die Lebertransplantation eines Vollorgans erfolgt in Standardtechnik mit Ersatz der Vena cava inferior. Bei der Teillebertransplantation (Split- oder Lebendspende) bleibt die Vena cava inferior erhalten. Die systemisch-venöse Drainage erfolgt über die Lebervenen in die Cava, wobei diese direkt oder mit einem Interponat anastomosiert werden können. Die Anastomosierung von Segment-5- und Segment-8-Venen sollte bei Teillebertransplantation zur Vermeidung venöser Kongestion des Leberparenchyms durchgeführt werden. Das benötigte Lebervolumen des Empfängers liegt bei mindestens 0,8 % des Körpergewichts. Venöse Kongestion und auch eine Steatosis können die funktionelle Lebermasse reduzieren.

Die Entnahme der Empfängerleber erfolgt mit Unterbindung der Leberarterie, Pfortader, infrahepatischer und abschließend suprahepatischer Vena cava. Bei der Piggyback-Technik werden die kleinen Lebervenen des Segments 1 unterbunden und die Lebervenen an der Einmündung transversal ausgeklemmt. Anschließend erfolgt die Implantation des Spenderorgans. Die Anastomosierung erfolgt in der Reihenfolge suprahepatische Vena cava, infrahepatische Vena cava, Pfortader, Leberarterie und Gallengang. Die Reperfusion kann nach Flushen der Pfortader vor Fertigstellung der arteriellen Anastomose oder

simultan nach Fertigstellung der arteriellen Anastomose erfolgen. Beide Techniken werden in Zusammenhang mit der Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens und ischämischer Gallengangskomplikationen diskutiert. Eine kalte Ischämiezeit unter 12 Stunden sollte angestrebt werden, da die Rate der primären Transplantatdysfunktionen und Gallenwegskomplikationen anschließend ansteigt. Prinzipiell gilt, je kürzer die kalte Ischämiezeit, umso besser für den Funktionserhalt des Transplantats. Zur Minimierung des Ischämie-/Reperfusionsschadens (IRS) wird in vielen Zentren Methylprednisolon 500 mg intravenös vor Reperfusion gegeben. Die Verwendung von Cell-Saver-Blut beim Empfänger mit HCC wird kontrovers diskutiert. In einer Studie von Han et al. zeigte sich kein Einfluss auf die HCC-Rekurrenz, wenn mit Leukozytenfilter gereinigtes Cell-Saver-Blut retransfundiert wurde [27].

Tumorstadium und Prognose

Das Staging des HCC erfolgt anhand der Makro- und Mikroskopie der explantierten Eigenleber. In einer amerikanischen Studie hatten 55,7 % der match-MELD-Patienten ein UNOS T2-Stadium. Die Prädiktoren für eine HCC-Rekurrenz waren extrahepatischer Tumor, geringer Differenzierungsgrad, Mikrogefäßinvasion, Makrogefäßinvasion und UNOS T4-Stadium [28]. Bislang gibt es keine anerkannten und validierten Biomarker für die bestmögliche Selektion im Hinblick auf HCC-Rekurrenz und Prognose vor einer Transplantation, sodass die Indikation und Selektion von Patienten weiterhin auf bildmorphologischen Kriterien basiert.

Nachsorge nach Lebertransplantation

Nach Lebertransplantation ist eine regelmäßige Tumornachsorge erforderlich. Ultraschall sollte im ersten Jahr vierteljährlich erfolgen. Schnittbildgebende Verfahren sind nach 3, 6, 12, 24, 36 und 60 Monaten empfohlen. Bei AFP-positiven HCC sollte der Tumormarker vierteljährlich kontrolliert werden. Das höchste Risiko für eine HCC-Rekurrenz besteht innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation.

Immunsuppression

Die medikamentöse Immunsuppression erfolgt meist als Induktionstherapie mit einem monoklonalen Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor, Calcineurininhibitor (CNI, z. B. Ciclosporin, Tacrolimus) und Kortikosteroiden (z. B. Prednisolon). In der Erhaltungstherapie wird die CNI-Dosis reduziert und additiv ein mTOR-Inhibitor (z. B. Everolimus) ergänzt. Hierdurch kann die CNI-assoziierte Nephrotoxizität reduziert und die potenziell antitumorösen Effekte der mTOR-Inhibitoren genutzt werden. In der SILVER-Studie zeigte sich beim Einsatz von Sirolimus ein Benefit im rezurrenzzfreien Überleben innerhalb der ers-

ten 3–5 Jahre für Empfänger innerhalb der Milan-Kriterien [22].

Vorgehen bei Tumorrekurrenz nach Lebertransplantation

Eine Tumorrekurrenz nach Lebertransplantation sollte möglichst chirurgisch saniert werden. Eine gute Lebensqualität lässt sich bei Irresektabilität mit lokal ablativen Verfahren erreichen. Sollten auch diese Therapieoptionen ausgeschöpft sein, kann eine medikamentöse Therapie mit einem mTOR-Inhibitor mit oder ohne Multityrosinkinase-Inhibitor Sorafenib erfolgen.

4.7.4 Lokal ablative Verfahren

Thomas J. Kröncke

Bildgeführte lokal ablative Verfahren bieten einen kurativen Ansatz bei geringer Invasivität und guter lokaler Tumorkontrolle. Das derzeit am besten in der Literatur untersuchte Verfahren in der Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC), die Radiofrequenzablation (RFA), hat daher Eingang in die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms gefunden und wird als Standardmethode der lokalen Ablation betrachtet. Die perkutane Ethanolinstillation (PEI) ist der RFA als therapeutisches Verfahren im frühen Stadium des HCC unterlegen und hat keine Rolle in der Therapie von hepatozellulären Karzinomen, die für eine Resektion oder RFA geeignet sind. Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen kommen zu dem Schluss, dass die Mikrowellenablation (MWA) als neues Verfahren der thermischen Ablation eine der RFA vergleichbare Sicherheit und Effektivität in der lokoregionären Therapie des HCC aufweist [16]. Hingegen erlaubt die Datenlage zur Kryoablation, Laserablation, zum fokussierten Ultraschall und zur irreversiblen Elektroporation (IRE) sowie der CT-geführten Hochdosis-Raten-Brachytherapie (CT-HDBRT) aktuell keine Aussage zur Wertigkeit in der Behandlung des HCC.

Das HCC entsteht mehrheitlich auf dem Boden einer chronischen Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie und ist daher oft mit einer Einschränkung der funktionellen Reserve des Organs vergesellschaftet. In die Entscheidung zu Resektion oder Ablation muss folglich neben Zahl, Größe und Lage der Tumormanifestationen die funktionelle hepatische Reserve, welche insbesondere die Möglichkeit der Resektion stark limitiert, mit einbezogen werden (► Abb. 4.21). Das BCLC-Staging-System berücksichtigt neben dem Tumorstadium auch die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten und erleichtert damit die Therapiestratifizierung anhand prognostischer Parameter, die auch für die Thermoablation mittels RFA validiert wurden.



Abb. 4.21 69-jähriger multimorbider Patient (Zustand nach Schlaganfall) mit histologisch gesichertem singulärem hepatozelluläres Karzinom (HCC) auf dem Boden einer ethyltoxischen Leberzirrhose (CHILD A). Die kontrastmittelunterstützte CT zeigt einen 7 cm durchmessenden, encapsulierten Tumor mit klassischem Washout des Kontrastmittels in der portalvenösen Perfusionsphase (Pfeil).



Abb. 4.22 Perkutane Mikrowellenablation 8 Wochen nach transarterieller Chemoembolisierung (TACE) mit Lipiodol und Epirubicin. In der intraprozeduralen CT deutliche Größenregredienz des subkapsulären hepatozelluläres Karzinoms (HCC). Ablationsnadel zentral im Tumor. Unter Ablation Luftentwicklung (schwarz) im Tumor.

Bei allen Patienten mit potenziell resektablen oder abladierbaren HCC-Herden in einer Leberzirrhose ist eine Lebertransplantation zu prüfen. Eine wichtige, in verschiedenen Studien untersuchte prognostische Determinante thermoablativer Verfahren ist die Zahl und Größe der HCC-Herde. Auch hier findet eine Orientierung an den für die Transplantation etablierten Milan-Kriterien (1 Herd ≤ 5 cm, maximal 3 Herde ≤ 3 cm) statt. Für Patienten innerhalb der Milan-Kriterien mit einer kompensierten Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und B kann sowohl eine Resektion als auch eine Ablation erwogen werden [77]. Für HCC-Herde, welche innerhalb der Milan-Kriterien thermoablatiert werden, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 48–67,9% und ist abhängig vom Child-Pugh-Stadium, von der Zahl der behandelten Herde, der Höhe des AFP und vom Ausmaß der portalen Hypertension. In einem gut selektierten Patientengut potenziell resektabler Patienten gemäß BCLC-Kriterien beträgt das 5-Jahres-Überleben 76% [56].

Eine lang anhaltende lokale Tumorkontrolle ist bei HCC-Herden > 3 cm mittels RFA seltener zu erreichen. Bei einer Tumorgöße zwischen 3 und 5 cm weist die aktuelle Studienlage einen Vorteil einer multimodalen Therapie mittels transarterieller Chemoembolisierung (TACE) und nachgeschalteter Thermoablation nach [13]. Der positive Effekt einer vorgeschalteten TACE wird insbesondere auf einen verminderten Heat-sink-Effekt, d. h. einen durch die Embolisierung der Tumorgefäße verminderten Wär-

meabtransport und dadurch erreichbare größere Nekrosezonen bei der nachfolgenden Thermoablation zurückgeführt (► Abb. 4.22). Dieses etablierte Vorgehen illustriert, dass die Thermoablation immer auch als ein mögliches Verfahren in einem multimodalen Konzept zu sehen ist und daher auch neben oder nach einer transarteriellen Therapie oder einem chirurgischen Vorgehen sinnvoll eingesetzt werden kann.

Eine wesentliche Limitation der Thermoablation mittels RFA ist insbesondere die erreichbare Größe des Ablationsareals. Begrenzende Faktoren sind die Sondengeometrie und technisch bedingte Einschränkungen in der Hitzeerzeugung und -fortleitung. Lokal tumorizide Verfahren mit einem nicht thermischen Wirkprinzip stellen hier eine interessante Alternative dar. Ab 3 cm Durchmesser ist bei einer Thermoablation mittels RFA mit einem erhöhten Risiko der ortsständigen Tumorprogression (fehlende lokale Tumorkontrolle trotz bildmorphologisch kompletter Ablation) und bei Tumoren > 5 cm mit inkompletten Ablationsergebnissen zu rechnen. Die Mikrowellenablation ermöglicht hingegen die Ablation größerer Tumoren, da aufgrund des dielektrischen Ablationsmechanismus Temperaturen $> 100^\circ\text{C}$ im Gewebe erreicht werden können. Im Vergleich zur RFA tritt zudem keinerlei Vaporisation und Karbonisation des Gewebes mit der Folge einer verminderten elektrischen Leitfähigkeit und örtlich reduzierter Ablationstemperatur auf. Bei der Mikrowellenablation ist zudem der Heat-sink-Effekt nahe

großer Gefäße weniger ausgeprägt. Chinnaratha et al. berichten unter Verwendung der Mikrowellenablation für HCC mit einer Größe von 3–8 cm eine komplette Ablation in 91–100 % der Fälle [16].

Zeichen des Leberfunktionsversagens wie eine nicht korrigierbare Gerinnungssituation und hepatisch bedingter Ikterus schließen eine Thermoablation aus. Patienten in einem Stadium Child-Pugh C der Leberzirrhose profitieren nicht von einer Thermoablation. Zu den Kontraindikationen für eine Thermoablation zählen diffus oder bildgebend gefäßinfiltrativ wachsende HCC sowie Fernmetastasen. Ferner sind singuläre Tumoren > 5 cm, multifokale HCC mit mehr als 3 Herdläsionen, die bildgeführte Erreichbarkeit des/der Tumor(en), eine zentrale Lage mit enger Beziehung zu vaskulären Strukturen und Gallenwegen und eine subkapsuläre Lage oder eine durch separierende Maßnahmen (z. B. Hydrosdissektion) nicht sicher erreichbare Vermeidung thermischer Schäden an benachbarten Organen als relative Kontraindikationen zu nennen. Als seltene Komplikationen der Thermoablation sind Blutungskomplikationen durch Gefäßverletzung, Gallenwegsverletzungen oder Verletzungen benachbarter Organe, sehr selten eine Abszedierung bis zu Sepsis, die Ausbildung eines Bilioms oder einer Gallenfistel und die großflächige Infarzierung nicht tumortragenden Lebergewebes zu nennen. Die in der Literatur berichtete Mortalität für die RFA ist mit 0,15–0,5 % gering [4].

Merke



- Liegt bei nicht transplantablen Patienten eine Child-A- und Child-B-Zirrhose mit adäquater Leberfunktion und nur gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension vor, sind bei bis zu 3 HCC-Herden ≤ 3 cm die Radiofrequenzablation (RFA) oder Resektion geeignete Therapieverfahren.
- Liegen bei nicht transplantablen Patienten bis zu 3 HCC-Herde mit einer Größe zwischen > 3 und < 5 cm vor, so ist vor einer Thermoablation die Durchführung einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) sinnvoll.
- Größe und Zahl der HCC-Herde, Einschränkungen im Zugangsweg, Nachbarschaft zu großen Blutgefäßen/zentralen Gallenwegen und fehlender Sicherheitsabstand zu vulnerablen extrahepatischen Strukturen limitieren die Durchführbarkeit eines thermoablativen Verfahrens.

4.7.5 Transarterielle Chemoembolisation und Radioembolisation

Thomas J. Kröncke

Die transarteriellen Verfahren der Chemoembolisation (TACE) und Radioembolisation (TARE, Syn.: SIRT) nutzen die ausgesprochen starke arterielle Neovaskularisation des hepatozellulären Karzinoms vor dem Hintergrund der dualen Blutversorgung der Leber. Während hypervaskuläre HCC-Knoten ihre Blutversorgung ganz überwiegend über die Leberarterien oder zum Teil auch parasitär aus extrahepatischen Arterien rekrutieren, wird das gesunde Leberparenchym über die Pfortader versorgt. Diese vaskuläre Achillesferse macht das hepatozelluläre Karzinom zugänglich für transarterielle Therapieverfahren. Im Gegensatz zu den potenziell kurativen Verfahren der Transplantation, Resektion und Thermoablation sind die lokoregionären transarteriellen Therapieverfahren als palliative Behandlungsoptionen zu sehen und ihr Einsatz erfolgt vornehmlich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Yamada et al. führten 1977 die TACE als neues Verfahren der Therapie des HCC ein. Das Verfahren ist fester Bestandteil des Therapiealgorithmus zur Behandlung des HCC und ca. 50 % aller Patienten mit einem HCC werden im Verlauf ihrer Tumorerkrankung mittels TACE behandelt [41]. Ferner wird die TACE als Bridging-Verfahren für Patienten auf der Warteliste für eine Transplantation oder in Vorbereitung auf ein lokal ablatives Verfahren eingesetzt (Kap. 4.7.4).

TACE

Die Empfehlungen zur TACE bei Vorliegen eines HCC im intermediären Stadium (BCLC B) gründen sich auf die Ergebnisse randomisierter Studien, welche einen Überlebensvorteil für mittels TACE therapiierter Patienten gegenüber der rein supportiven Behandlung nachweisen konnten [43]. In einer aktuellen Meta-Analyse zur konventionellen TACE (c-TACE) wird eine Ansprechrates von 52,5 % und ein Gesamtüberleben von 70,3 % nach 1 Jahr, 51,8 % nach 2 Jahren, 40,4 % nach 3 Jahren und 32,4 % nach 5 Jahren angegeben [41]. Das mediane Überleben beträgt 19,4 Monate (95 % CI: 16,2–22,6). Diese Daten sind jedoch vor dem Hintergrund der starken Heterogenität der im intermediären BCLC-Stadium (B) behandelten Patienten zu sehen. Ein verbessertes medianes Überleben lässt sich bei optimierter Patientenselektion basierend unter anderem auf Unterschiede in Wachstumsmuster (nodulär, infiltrativ, diffus) und Leberfunktion sowie Performance-Status erreichen [34].

Wirkmechanismus der TACE ist eine Kombination aus intratumoraler Chemotherapie und Verschluss der Tumorgefäße (Embolisation) mit konsekutiver Hypoxie und ischämischer Tumornekrose. Essenzielle Wirkkomponenten der sogenannten konventionellen TACE („convention-

al TACE“, c-TACE) sind eine so selektiv wie möglich applizierte Emulsion aus einem wasserlöslichen Chemotherapeutikum und dem öligen Kontrastmittel Lipiodol. Die am häufigsten verwandten Chemotherapeutika sind die Anthrazykline Doxorubicin oder Epirubicin, sowie Cisplatin oder Mitomycin. Nach Applikation dieser Wasser-in-Öl-Emulsion erfolgt ein Verschluss der zuführenden Gefäße mit einem temporären Embolisat (Gelatineschwamm-partikel). Eine synergistische Wirkung von selektiver Applikation des Chemotherapeutikums mit embolisch induzierter Ischämie ist jedoch nicht gesichert, sodass eine Überlegenheit der TACE gegenüber der reinen transarteriellen Embolisation (TAE) mit gefäßverschießenden Partikeln nicht belegt ist.

Die technischen Verfahrensweisen zur Durchführung einer TACE sind nicht einheitlich. Es existieren Varianten dieser Technik, welche sich unter anderem in Bezug auf Selektivität („ultra-selective TACE“, „balloon-occluded TACE“) oder Embolisatwahl unterscheiden. Embolisationspartikel, welche mit einem Chemotherapeutikum beladen werden können (DEB, Drug-eluting Bead), kombinieren eine prolongierte Freisetzung des Chemotherapeutikums mit einer Okklusion der tumortragenden arteriellen Gefäße. Es konnte gezeigt werden, dass es mittels DEB-TACE unter Verwendung Doxorubicin-beladener Partikel zu einer langsamen Freisetzung mit hohen Wirkstoffkonzentrationen in therapierten HCC und geringeren systemischen Spiegeln im Vergleich zur c-TACE kommt [75]. Systemische Nebenwirkungen und Lebertoxizität fallen für die DEB-TACE signifikant geringer aus [35]. Hingegen ist für die DEB-TACE keine Überlegenheit im Vergleich zur c-TACE in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben gezeigt worden [24]. In einer Subgruppenanalyse der Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie konnte ferner ein Vorteil der DEB-TACE für fortgeschrittene Tumorerkrankungen (Child-Pugh B, ECOG 1, bilobäre oder rekurrente Erkrankung) hinsichtlich der objektiven Ansprechratenachgewiesen werden. Die Kombination einer TACE mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib versus alleiniger TACE ist nach derzeitigem Wissenstand nicht mit einem klaren Überlebensvorteil verbunden [76].

Die TACE stellt bei Vorliegen eines nicht kurativ angehenden, multinodulären HCC ohne extrahepatische Metastasierung oder Makrogefäßinvasion und erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A, B 1–7) sowie ECOG ≤ 2 das therapeutische Verfahren der Wahl dar. Bei Vorliegen eines solitären HCC > 5 cm Durchmesser, adäquater Leberfunktion sowie Fehlen einer ausgeprägten portalen Hypertension sollte die Möglichkeit einer Resektion geprüft werden, da sowohl eine TACE (Möglichkeit des „Downstaging“) als auch die chirurgische Resektion in Betracht kommen.

Relative Kontraindikationen für eine TACE sind solitäre Tumoren ≥ 10 cm Durchmesser, unbehandelte Ösophagusvarizen mit hohem Blutungsrisiko und subsegmentale Thrombosen von Pfortaderästen im Zielgebiet. Als Kontraindikationen gelten eine dekompensierte Leberzirrhose

(Child-Pugh Stadium $> B7$), Performance-Status ECOG ≥ 3 , das Vorliegen eines hepato-renalen Syndroms, refraktärer Aszites, klinische Zeichen der Enzephalopathie sowie individuell zu überprüfend ein Serum-Bilirubin von > 3 mg/dl, hepatofugaler Fluss in der Pfortader oder Pfortaderthrombose auf Hauptstamm- oder Lappenniveau sowie eine hohe bilobäre Tumorlast.

Typische häufige, in 50–60% auftretende Nebenwirkungen einer TACE sind die unter dem Terminus Postembolisationssyndrom (PES) zusammengefasste Beschwerden wie abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Fieber. Laborchemisch sind ferner nach einer systematischen Übersichtsarbeit bei 28,6% der Patienten auch eine Knochenmarktoxizität sowie in 23,5% der Fälle ein Anstieg des Serum-Bilirubins nach TACE nachweisbar. Als spezifische schwere Komplikationen gelten ein induziertes Leberversagen (1%) sowie die insbesondere bei Vorliegen einer hepatobiliären Anastomose und nach Papillotomie/vorausgehender Gallengangsintervention gehäuft auftretende Abszessbildung der Leber bis hin zu Sepsis ($\leq 1\%$). Die Mortalität nach TACE ist mit 0,6% gering [40].

TARE

Die TARE kombiniert einen lokoregionären Zugang mit der Möglichkeit einer partikelbasierten Strahlentherapie. Bei der TARE werden radioaktive, mit dem β -Strahler Yttrium-90 beladene Mikropartikel intrahepatisch appliziert. Aufgrund der ausgeprägten arteriellen Vaskularisation des HCC lässt sich eine durch den Blutfluss bedingte Selektivität bei intrahepatischer Applikation erreichen, die es erlaubt, im Tumor Energiedosen bis 150 Gy zu erzielen und gleichzeitig die Toleranzgrenze für gesundes Leberparenchym (30 Gy) einzuhalten. Die Reichweite der β -Strahlung dieser Partikel ist auf wenige Millimeter begrenzt. Die Halbwertszeit ist mit 64,2 Stunden sehr kurz.

Derzeit sind 2 Produkte kommerziell erhältlich, die sich bezüglich des Trägermaterials, der Partikelgröße und der (Zerfalls-)Aktivität pro Partikel unterscheiden und in Deutschland für die Therapie des HCC zugelassen sind. Ein weiteres Produkt auf Basis von Holmium-166 ist in der klinischen Erprobung.

Vor einer TARE ist eine angiografische Evaluation der Gefäßanatomie und ggf. eine Embolisation von Gefäßen mit Verbindung zu extrahepatischen Stromgebieten durchzuführen, um einen Abstrom der Yttrium-Partikel in das gastrointestinale Versorgungsgebiet zu unterbinden. Ferner wird mittels Testinjektion von Technetium-99m-makroaggregiertem Albumin und anschließender SPECT das prozentuale Shuntvolumen infolge Partikelverschleppung über mögliche arteriovenöse Verbindungen in die Lungen berechnet. Die TARE kann sowohl segmental, lappenbezogen oder als Ganzleberbehandlung durchgeführt werden.

In einer europäischen Multicenter-Studie an 325 Patienten zur TARE beim HCC, die sowohl Patienten im intermediären (BCLC B: 26,8%) wie auch fortgeschrittenen

Stadium (BCLC C: 56,35%) einschloss, konnte ein medianes Überleben von 12,8 Monaten belegt werden [64]. Das mediane Überleben im Stadium BCLC A war mit 24,4 Monaten deutlich länger als im Stadium BCLC B (16,9 Monate) und BCLC C (10 Monate). In der größten retrospektiven Studie zum Vergleich zwischen TACE und TARE konnten Salem et al. einen signifikanten Vorteil für die TARE in Bezug auf die Zeit bis zum hepatischen Progress, jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisen [63]. Eine bessere Verträglichkeit der TARE im Vergleich zur TACE wurde hingegen in mehreren Studien dokumentiert. Die Rate an schweren Komplikationen ist für beide Verfahren vergleichbar.

Da bei der TARE mit Yttrium-90-Partikeln nur ein geringer embolischer Effekt im therapierten Gefäßterritorium auftritt, werden Vorteile des Verfahrens bei Patienten mit Pfortaderthrombose und Tumordinvasion gesehen, welche sich nach dem BCLC-Schema per definitionem im fortgeschrittenen Stadium befinden und für die als Behandlungsoption bisher nur Sorafenib zur Verfügung steht. Das mediane Überleben nach TARE in dieser Subgruppe liegt bei 6–13 Monaten [30], [49], [63]. Für Patienten mit nicht kurativ angehbaren sehr großen HCC oder einem infiltrativem Wachstumsmuster stellt die TARE ebenfalls eine interessante Option dar (► Abb. 4.23 a–d).

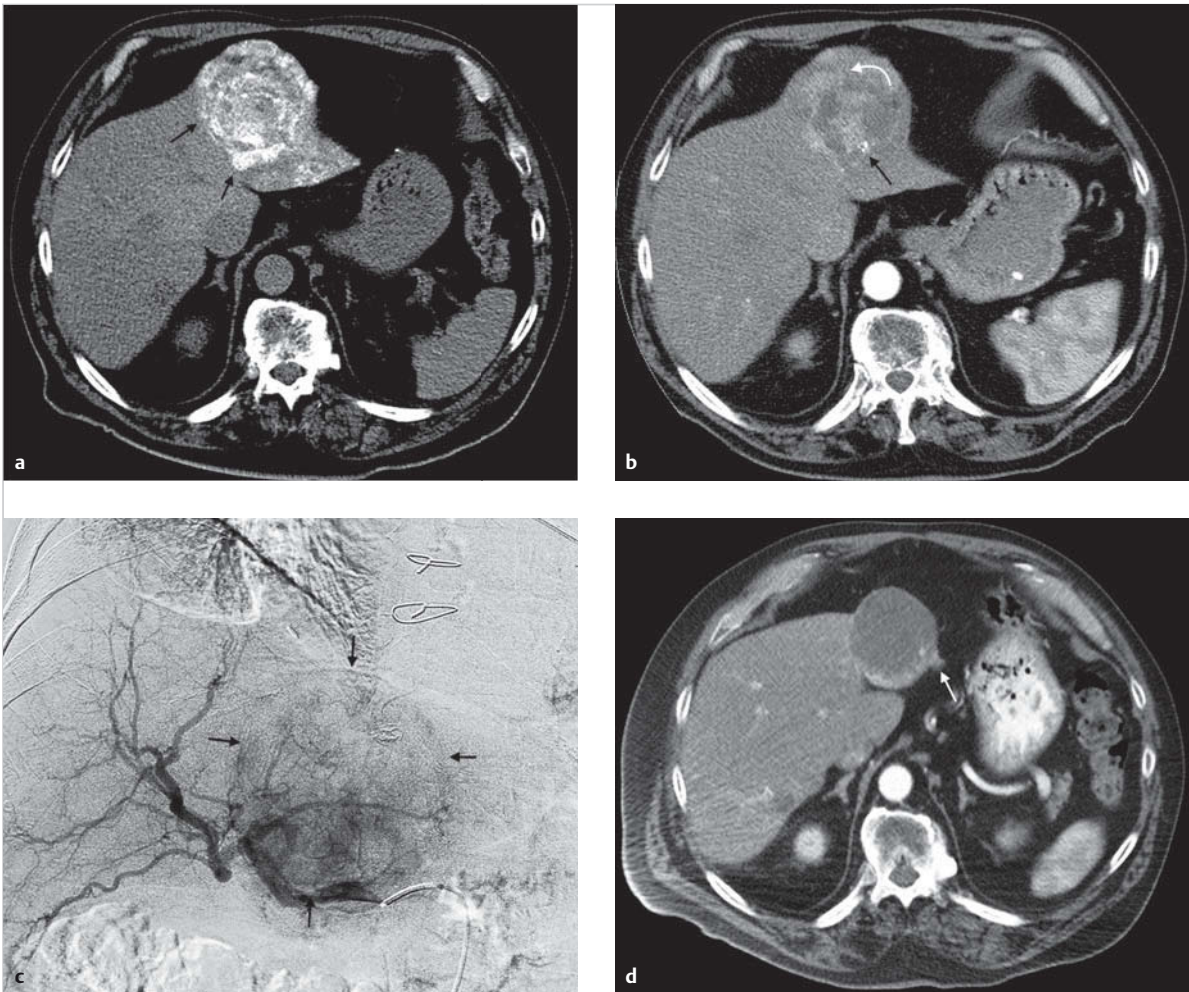


Abb. 4.23 72-jähriger Patient mit solitärem hepatozellulärem Karzinom (HCC) (CHILD B, ECOG 1) auf dem Boden einer ethyloxischen Leberzirrhose.

- a** Native CT nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) mit dichter Lipidoleinlagerung in den max. 10 cm durchmessenden, die Leberkapsel im linken Leberlappen vorwölbenden Tumor (Pfeile).
- b** Die kontrastmittelunterstützte CT 8 Wochen nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) zeigt ein fehlendes Ansprechen gemäß modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST). Es zeigen sich noch geringste Lipidoldeposits (Pfeil). Der Tumor ist jedoch unverändert gut perfundiert (weißer gekrümmter Pfeil), sodass der Patient für eine transarterielle Radioembolisation (TARE) geplant wurde.
- c** In der selektiven Evaluations-Angiografie der Lebergefäße vor transarterieller Radioembolisation (TARE) zeigt sich ein kräftiger arterieller Tumorblush (Pfeile).
- d** Kontrastmittelunterstützte CT ein Jahr nach transarterieller Radioembolisation (TARE). Deutliche Größenregredienz des Tumors, welcher komplett devaskularisiert ist. Atrophie des linken Leberlappens (Pfeil).

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCC (Stand 2013) empfiehlt die TARE derzeit nur im Rahmen von Studien. In die Indikationsstellung zur TARE sind neben der Tumorlast auch laborchemische Parameter, Blutbild und der Performance-Status des Patienten (ECOG 0–2) einzubeziehen. Patienten sollten eine auf die Leber beschränkte Tumorerkrankung haben. Die HCC-Manifestationen sollten weniger als 50 % der Leber betreffen. Das Serum-Bilirubin sollte ferner ≤ 2 mg/dl, Albumin > 3 g/dl und die INR $< 1,5$ liegen und damit eine adäquate Leberfunktion widerspiegeln. Intrahepatischer Galleaufstau, ein insuffizienter Sphinkter wie auch das Vorliegen einer biliodigestiven Anastomose begünstigen cholangiogene Abszedierungen.

Als Kontraindikationen der TARE gelten Zeichen der dekompensierten Zirrhose wie Aszites, Ikterus und Enzephalopathie sowie das Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder eines ausgeprägten hepato-pulmonalen Shunts.

Zu den typischen Nebenwirkungen der TARE zählen Abgeschlagenheit (50–60 %) in den ersten 2–4 Wochen nach Therapie, leichte abdominale Schmerzen und Übelkeit (20 %) sowie ein transients Anstieg der Leberenzyme.

Zu den spezifischen Komplikationen zählen neben einem Partikelabstrom über Gefäßverbindungen in nicht hepatische Gefäßterritorien mit der Folge gastrointestinaler Ulzera (< 5 %), einer Pankreatitis oder Strahlenpneumonitis (1 %) auch die Ausbildung einer schweren Radiation induced Liver Disease (RILD, 2–4 %) mit Ikterus und Aszites bis hin zum Leberversagen. Die 30-Tagesmortalität betrug in einer der größten Fallserien (n=291) 3 % [63].

Merke



- Die TACE soll im intermediären Stadium (BCLC B) bei Patienten mit einem multinodulären oder singulären HCC ohne Gefäßinvasion oder extrahepatischer Metastasierung durchgeführt werden, die außerhalb der Kriterien für einen kurativen Ansatz liegen.
- Die TACE ist als neoadjuvantes Verfahren zum Bridging vor Transplantation als auch vor geplanter ablativer Therapie sinnvoll.
- Die TARE ist im intermediären Stadium (BCLC B) auch bei Vorliegen einer Pfortaderthrombose oder sehr großen Tumoren (> 10 cm) durchführbar.

4.7.6 Medikamentöse Therapie

Michael Geißler

BCLC-Stadien A + B

Die Rolle einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie (zielgerichteten Therapie) für Patienten vor/nach Resektion oder einer orthotopen Lebertransplantation (OLT) bleibt unklar. Weder für adjuvante noch für neoadjuvante Therapieansätze konnte bisher ein eindeutiger Vorteil im krankheitsfreien oder Gesamtüberleben gezeigt werden. Auch die adjuvante Therapie mit Sorafenib nach Resektion oder RFA ergab in einer randomisierten Studie keinen Vorteil [9]. In Deutschland wird daher aktuell keinerlei neo-/adjuvante Therapie empfohlen [25].

Dagegen sind Tertiärpräventionsmaßnahmen bei HBV- oder HCV-assoziierten kurativ behandelten HCC effektiv. Sowohl der Einsatz von Nukleosidanaloga gegen HBV als auch PEG-IFN/Ribavirin senkten effektiv die Tumorrezidivrate nach Resektion/OLT. Ähnliches wird auch für die neuen direkt antiviral wirksamen Medikamente gegen HCV zu erwarten sein. Der Erfolg der antiviralen Therapien bei der Reduktion der HCC-Rezidivrate nach Resektion beruht auf der breiteren Betrachtung der Mikroumgebung (Stroma, Blutgefäße, Entzündungszellen und Zytokine) des Tumors als Mediatoren der HCC-Progression und als Angriffspunkte für neue Therapien.

Die Therapie mit Sorafenib in Verbindung mit einer TACE wird aufgrund der vorliegenden Studiendaten und einer aktuellen Meta-Analyse [31] nicht empfohlen. Unklar ist insbesondere die zeitliche Abfolge einer Sorafenib- und TACE-Therapie.

BCLC-Stadium C

Chemotherapie

In diesem Stadium liegen fortgeschrittene intrahepatische Tumoren in zirrhatischen Lebern oder extrahepatische Metastasen vor, sodass statt Lokalverfahren effektive systemische Therapien eingesetzt werden. Obwohl verschiedene klassische zytostatische Substanzen wie Platin-derivate, Antrazykline und Fluoropyrimidine in klinischen Studien evaluiert wurden, konnte jedoch für keine der getesteten Substanzen ein signifikanter Vorteil gegenüber Best Supportive Care nachgewiesen werden. Gründe hierfür sind einerseits die Chemotherapieresistenz der HCC, andererseits die schlechte Verträglichkeit und hohe Toxizität der systemischen Chemotherapien aufgrund der bestehenden Leberzirrhose. Bei den seltenen HCC ohne Leberzirrhose kann aber eine systemische Chemotherapie indiziert sein.

Am häufigsten wurde im Rahmen klinischer Studien Doxorubicin eingesetzt. Unter einer Doxorubicin-Monotherapie zeigten sich in Studien bei Patienten mit gut kompensierter Leberfunktion bzw. ohne Leberzirrhose

objektive Ansprechraten von maximal 20%. Zahlreiche Kombinationschemotherapien erbrachten in Studien keine Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten mit gut kompensierter oder fehlender Leberzirrhose. In einigen Zentren, insbesondere in China, wird das FOLFOX-Protokoll trotz fehlendem Überlebensvorteil der EACH-Studie eingesetzt [61]. Zusammenfassend gibt es aber keine allgemein anerkannte Chemotherapie des HCC bei Patienten mit guter Leberfunktion bzw. fehlender Leberzirrhose. Somit sollte eine Chemotherapie bei Patienten mit nicht zirrhotischer Leber bevorzugt in klinischen Studien erfolgen.

Regionale Chemotherapien über die A. hepatica spielen in Deutschland aufgrund der Leitlinienempfehlungen keine Rolle. Aufgrund der schlechten Therapieerfolge mit konventionellen Chemotherapeutika wurden in der Vergangenheit einer Vielzahl verschiedener anderer Therapieoptionen evaluiert: Tamoxifen, das in initialen Studien gute Therapieerfolge beim HCC zeigte, führt zu keiner Verlängerung des Überlebens. Gleiches gilt für die Gabe von Octreotid oder Celecoxib. Auch mit der Gabe von Vitamin D, Thalidomid und Interferon konnte bisher kein signifikanter Erfolg verzeichnet werden.

Zielgerichtete Therapie

Sorafenib ist ein Multikinase-Inhibitor, der eine starke VEGF- und RAF-Hemmung vermittelt und somit die typische VEGF-vermittelte Hypervaskularisation der HCC inhibiert.

In 2 randomisierten Studien wurde für den oralen Multikinase-Inhibitor Sorafenib ein Überlebensvorteil gegenüber Placebo bei Child-Pugh-A-Patienten belegt [14], [46]. Die Therapie mit Sorafenib in der SHARP-Studie verbesserte das mittlere Überleben von 7,9 Monate auf 10,7 Monate und die Zeit bis zur Tumorprogression von 2,8 Monate auf 5,5 Monate. In der zweiten Phase-III-Studie in einem asiatischen-pazifischen Kollektiv mit überwiegend HBV-induzierten HCC wurden die Daten reproduziert. Obwohl die Überlebenszeiten in diesem Kollektiv deutlich schlechter waren als in der SHARP-Studie, zeigte die Therapie mit Sorafenib hinsichtlich der Hazard-Ratios nahezu die gleichen relativen Verbesserungen. Die Therapie wurde bei den Patienten mit Child-A-Leberzirrhose relativ gut vertragen. Es sind aber bei 30–40% der Patienten Drug Holidays, eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung erforderlich. Als häufigste Grad-3/4-Toxizität in der SHARP-Studie traten Diarrhöen (Sorafenib 8% vs. Placebo 2%) und Hand-/Fuß-Hauttoxizitäten (Sorafenib 8% vs. Placebo <1%) auf. Die Rate an Blutungen und an „serious adverse events“ war in beiden Armen nicht unterschiedlich. Eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Sorafenibtherapie ließ sich nicht nachweisen.

Als Second-Line-Therapie nach Sorafenib wurde Regorafenib untersucht. In der randomisierten Phase-III-Studie RESORCE [7] wurde Regorafenib als Second-Line-Therapie gegenüber Best Supportive Care (BSC) nach Sorafe-

nib-Versagen/-Unverträglichkeit in Child-Pugh-A-Patienten untersucht. Obwohl das Zielkinasenspektrum beider Substanzen sehr ähnlich ist, zeigte sich in im primären Endpunkt OS ein signifikanter Vorteil für Regorafenib mit einem medianen Überleben von 10,6 vs. 7,8 Monaten (HR 0,62; 95% CI 0,50–0,78, $p < 0,001$). Die Toxizitäten im Regorafenib-Arm waren erwartungsgemäß deutlich höher als im BSC-Arm. Somit ist Regorafenib bislang die einzige Substanz beim fortgeschrittenen HCC, die nach Sorafenib einen Überlebensvorteil zeigen konnte. Seit Sommer 2017 liegt ein positives EMA-Votum vor, sodass Regorafenib bei CPA-Patienten mit einem HCC nach Sorafenibversagen oder bei Sorafenibunverträglichkeit eingesetzt werden kann.

Wichtig für die klinische Praxis ist die Feststellung, dass Tumoren, welche auf eine Sorafenibtherapie ansprechen, nicht unbedingt kleiner werden müssen, sondern aufgrund einer Nekrose und Liquifizierung, welche als Folge der Angiogenesehemmung im Tumor entsteht, in der Größe identisch bleiben oder sogar größer werden können. Daher wurden die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) zu den mRECIST modifiziert, die eine Messung der Gefäße/des lebensfähigen Tumors auf MRT- oder CT-Aufnahmen verlangen. Ein partielles Ansprechen ist definiert als eine Abnahme der Summe der Durchmesser des lebensfähigen (in der arteriellen Phase anreichernden) Tumolvolumens um 30%. Wegen der erforderlichen Semiquantifizierung der Tumorgefäße auf den Aufnahmen wurde die diffusionsgewichtete MRT eingeführt. Gewebespezifische Kontrastmittel, wie Gadoxetsäure (Primovist oder Eovist) und der Übergang zur funktionellen und genetischen Bildgebung stellen innovative neue Ansätze in der Bildgebung dar.

Die Beurteilung des Therapieansprechens unter einer Sorafenibtherapie durch die modifizierten RECIST-Kriterien sollte daher durch einen erfahrenen Radiologen erfolgen.



Merke

Sorafenib stellt den einzigen therapeutischen Standard im fortgeschrittenen HCC-Stadium mit kompensierter Child-Pugh-A-Zirrhose dar. Ein Einsatz von Sorafenib im Child-Pugh-B-Stadium sollte aufgrund des Fehlens ausreichend valider Daten nicht erfolgen. Die klassischen WHO- und RECIST-Kriterien für die radiologische Beurteilung eines Therapieansprechens sind bei Sorafenib nicht anwendbar. Patienten müssen trotz der oralen Therapie in engen Intervallen vom behandelnden Arzt klinisch und laborchemisch überwacht werden.

Regorafenib kann bei CPA-Patienten nach Sorafenibversagen oder Unverträglichkeit als Second-Line-Therapie eingesetzt werden.

Tab. 4.12 Nachsorgeschema HCC nach kurativer Therapie (Resektion, Ablation, LTX).

Nachsorgemonat Verfahren	3	6	9	12	15	18	21	24	30*
klinische Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x	x
KM-MRT Leber, alternativ KM-CT	x	x	x	x	(x)	x	(x)	x	-
AFP (falls initial positiv)	-	x	-	x	-	x	-	x	x
Screening B-Mode Sonografie	-	-	-	-	-	-	-	-	x

* Reguläres HCC-Screening alle 6 Monate.

4.8 Nachsorge

Michael Geißler

Nach kurativer Therapie eines HCC (Resektion, Ablation, LTX) ist aufgrund des hohen Rezidivrisikos (Lokalrezidiv, De-novo-Entstehung) insbesondere nach Resektion und RFA und der erneuten Möglichkeit eines kurativen Therapiekonzepts eine strukturierte Nachsorge in 3- bis 6-monatigen Intervallen bei Patienten empfohlen, bei denen sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergeben kann [25]. Nach einer Lebertransplantation sind regelmäßige hepatologische Vorstellungen alle 3 Monate notwendig. Das dynamische kontrastmittelunterstützte MRT mit hepatozytenspezifischem KM und Diffusionsgewichtung stellt hier den Standard mit der höchsten Sensitivität und Spezifität dar. Bei fehlender Möglichkeit der Durchführung eines MRT sind KM-CT und KM-Sonografie Standardverfahren in der Nachsorge. Eine extrahepatische Diagnostik wird nur bei entsprechendem klinischem Verdacht empfohlen (► Tab. 4.12).

4.9 Ausblick

Michael Geißler

Es gibt mehrere dem Sorafenib ähnelnde neuere Substanzen, die ebenfalls in die Angiogenese eingreifen, aber keine Wirksamkeit zeigten [70]. Dazu gehören Sunitinib, Bivanib, Linifanib, Everolimus, Bevacizumab und Ramucirumab. In der REACH-Phase-III-Studie [86] zeigte sich in einer Post-hoc-Analyse, dass Ramucirumab bei Patienten mit hohen AFP-Leveln (>400 ng/ml) einen Überlebensvorteil haben könnte (HR 0,674). Eine weitere Phase-III-Studie in diesem Patientenkollektiv ist geplant. Die Vorstellung, dass die Angiogenese der einzige wichtige therapeutische Angriffspunkt beim HCC ist und eine „one size fits all“-Strategie funktionieren könnte, muss wohl revidiert werden. Auch gegen den EGFR gerichtete Therapiekonzepte haben in Studien keinen Effekt gezeigt. Hintergrund ist die molekulare Heterogenität der HCC mit mehr als 40 somatischen Mutationen im Genom. HCC sind in nicht überlappende molekulare Subgruppen unterteilt, die Veränderungen im Wnt-, TP53-, RAS-, oxidativem-Stress-Signalling zeigen oder Chromatin-Modifikationen

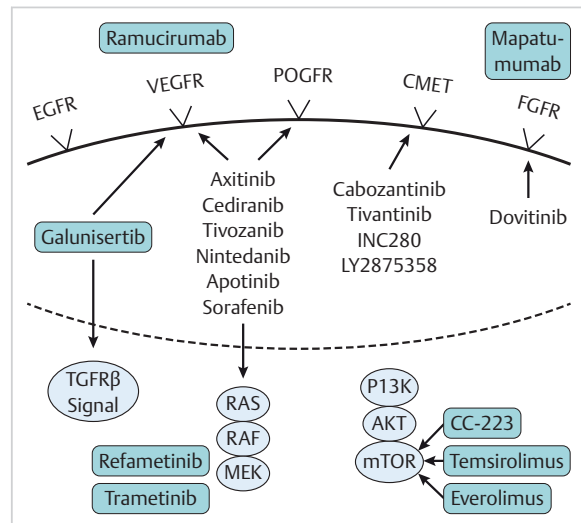


Abb. 4.24 Zielstrukturen und potenziell wirksame neue zielgerichtete Therapien beim HCC.

aufweisen. Außerdem liegt in vielen HCC eine Polyklonalität vor, die sich dynamisch unter molekularen Therapien verändern kann. Hier werden in Zukunft Studien mit Liquid Biopsies weitere Erkenntnisse bringen.

Neue Therapien: Neben der Angiogenesehemmung durch Antagonisierung von VEGF und HIF-1, einem Transkriptionsfaktor von VEGF, c-met, FGF und IGF-II, werden aktuell eine Vielzahl weiterer Substanzen entwickelt und evaluiert, die in die Hepatokarzinogenese involviert sind (p16/Rb, p53, IGF2 R, Telomerase, c-myc, Wnt/β-catenin, PI3K/Akt, Hedgehog und c-met/HGF, FGF, MEK, mTOR). (► Abb. 4.24). Das Hauptaugenmerk liegt derzeit auf der Evaluation von Kombinationen der in den ► Tab. 4.13 aufgelisteten Substanzen, die jeweils verschiedene Signalwege angreifen, sowie von Kombinationen dieser gezielten Therapien. Auch immuntherapeutische Ansätze mit Checkpoint-Inhibitoren gegen CTLA-4 und PD-1/PD-L1 werden aktuell untersucht.

Tab. 4.13 Potenzielle Zielstrukturen beim hepatozellulären Karzinom (HCC) und zugehörige zielgerichtete Medikamente in laufenden Studien.

Ziele	Inhibitoren und evtl. genetisch angereicherte Zielpopulation
MEK1/2	Trametinib, Refametinib (RAS-Mutationen)
cMET	Tivantinib (High Expressers), EMD1204 831, LY28 75358, MSC 215 6119, INC 280 (MET-Aberration), Cabozantinib, Refametinib
VEGF-Rezeptor	Vandetanib, Ramucirumab (AFP > 400), Axitinib, Tivozanib, Lenvantinib, Nintedanib, Orantinib, Linifanib, Apatinib, Dovitinib, Cediranib
FGF1- und -3-Rezeptor	AEW54, R1507 (MAb), Linsitinib (OSI-906)
TRAIL-R1 (Proapoptose)	Mapatumumab
PDGF-Rezeptor	Axitinib, Sorafenib, Dovitinib, Linifanib, Nintedanib
IGF-I-Rezeptor	IMC-A12, B11B022, Cixutumumab
Ubiquitin-Proteasom	Bortezomib
mTOR	Cc-223, MLN0128, Temsirolimus
Wnt	OMP-54F28
TGF- β -Rezeptor	Galunisertib
CTLA-4	Tremelimumab
PD-L 1	Nivolumab
Virus-vermittelte Immuntherapie	JX-594 (Thymidine Kinase-deleted Vaccinia Virus Plus GM-CSF)
Stammzellen	BB1608
FGF1: Fibroblast Growth Factor 1, IGF-I: Insulin-like Growth Factor I, PDGF: Platelet-derived Growth Factor, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.	

Literatur

- [1] Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD011313
- [2] Agopian VG, Morshedi MM, McWilliams J et al. Complete pathologic response to pretransplant locoregional therapy for hepatocellular carcinoma defines cancer cure after liver transplantation: analysis of 501 consecutively treated patients. *Ann Surg* 2015; 262: 536–545
- [3] Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7: 1632–1651
- [4] Bertot LC, Sato M, Tateishi R et al. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol* 2011; 21: 2584–2596
- [5] Bosetti C, Levi F, Boffetta P et al. Trends in Mortality from Hepatocellular Carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology* 2008; 48: 137–145
- [6] Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000; 32: 200–204
- [7] Bruix J, Merle P, Granito A et al. Efficacy and safety of Regorafenib versus BSC in patients with hepatocellular carcinoma progressing on sorafenib: Results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 140–141
- [8] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–1022
- [9] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1344–1354
- [10] Buell JF, Cherqui D, Geller DA et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement 2008. *Ann Surg* 2009; 250: 825–830
- [11] Cantisani V, David E, Meloni FM et al. Recall strategies for patients found to have a nodule in cirrhosis: is there still a role for CEUS? *Med Ultrason* 2015; 17: 515–520
- [12] Chen JD, Yang HI, Iloeje UH et al. Carriers of Inactive Hepatitis B Virus Are Still at Risk for Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death. *Gastroenterology* 2010; 138: 1747–1754
- [13] Chen QW, Ying HF, Gao S et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 309–314
- [14] Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34
- [15] Cherqui D, Laurent A, Mocellin N et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009; 250: 738–746
- [16] Chinnaratha MA, Chuang MY, Fraser RJ et al. Percutaneous thermal ablation for primary hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 294–301
- [17] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: 11–22
- [18] Dagher I, Belli G, Fantini C et al. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a European experience. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 16–23
- [19] Della Corte C, Triolo M, Iavarone M et al. Early diagnosis of liver cancer: an appraisal of international recommendations and future perspectives. *Liver Int* 2016; 36: 166–176
- [20] European Association For The Study Of The Liver. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908–943
- [21] Faber W, Sharafi S, Stockmann M et al. Long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Surgery* 2013; 153: 510–517
- [22] Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016; 100: 116–125