Aus der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow-Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bewertung der Mehrzeilencomputertomographie mit einem 4-Phasen-Kontrastmittel-Protokoll zur Einschätzung der intrahepatischen Tumorlast bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom vor Lebertransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Vera Fröling

aus Trostberg

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr.med. E. Lopez-Hänninen

2. Prof. Dr.med. N. Hosten

3. Priv.-Doz.Dr.med. G. Schumacher

Datum der Promotion: 18.09.2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	Seite 7
1.1	Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom	Seite 9
1.1.1	Leberparenchymschaden und Leberzirrhose	Seite 9
1.1.2	Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation	Seite 11
1.1.3 1.1.3.1	Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Epidemiologie und Ätiologie	Seite 13 Seite 13
1.1.3.2	Pathologie und Tumorentstehung	Seite 13
1.1.3.3	Stadieneinteilung und Prognose	Seite 15
1.2	Hepatozelluläres Karzinom: Therapeutische Optionen und Ergebnisse	Seite 18
1.2.1	Lokale und systemische Therapiestrategien	Seite 18
1.2.1.1	Leberresektion	Seite 18
1.2.1.2	Perkutane Tumorablation	Seite 19
1.2.1.3	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	Seite 19
1.2.1.4	Systemische Immunmodulatoren und Chemotherapie	Seite 20
1.2.2	Lebertransplantation	Seite 21
1.2.2.1	MELD-Score	Seite 22
1.2.2.2	Milan-Kriterien	Seite 24
1.2.2.3	Modifizierte Einschlusskriterien bei HCC (Extended Criteria)	Seite 25
1.3	Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms	Seite 26
1.3.1	Klinische Symptome und Laborparameter	Seite 26
1.3.2	Bildgebende Modalitäten	Seite 27

1.3.2.1	Sonographie	Seite 27
1.3.2.2	Magnetresonanztomographie	Seite 28
1.3.2.2.1	MR-Kontrastmittel	Seite 29
1.3.3	Computertomographie (CT)	Seite 30
1.3.3.1	Multidetektortechnologie	Seite 30
1.3.3.2	CT-Kontrastmittel	Seite 31
1.3.3.3	Mehrphasische Untersuchungstechnik	Seite 32
1.3.3.4	Kontrastverhalten hepatozellulärer Karzinome	Seite 33
2.	Ziel	Seite 35
3.	Patienten und Methoden	Seite 37
3.1	Auswahl der Studienpatienten	Seite 37
3.2	Multidetektor-Computertomographie	Seite 38
3.3	Pathologie und Histopathologie	Seite 41
3.4	Interpretation der Bildgebung	Seite 42
3.5	Statistische Analyse	Seite 43
4.	Ergebnisse	Seite 45
4.1	Patienten und Läsionen	Seite 45
4.2	Detektion der Läsionen	Seite 47
4.3	Kontrastmittel-Charakteristik	Seite 52
4.4	Größenbestimmung	Seite 54
4.5	Genauigkeit	Seite 57
4.6	Patientenbasierte Analyse	Seite 57

5.	Diskussion	Seite 58
5.1	HCC-Detektion	Seite 60
5.2	Tumorgröße	Seite 66
5.3	Falsch-positive und falsch-negative Befunde	Seite 67
5.4	Vergleich zur MRT	Seite 70
6.	Schlussfolgerung	Seite 72
7.	Zusammenfassung	Seite 73
7. 8.	Zusammenfassung Literaturverzeichnis	Seite 73 Seite 75
7. 8. 9.	Zusammenfassung Literaturverzeichnis Abkürzungsverzeichnis	Seite 73 Seite 75 Seite 88
7. 8. 9. 10.	Zusammenfassung Literaturverzeichnis Abkürzungsverzeichnis Danksagung	Seite 73 Seite 75 Seite 88 Seite 91

1. Einleitung

Die erste erfolgreiche Lebertransplantation gelang Thomas Strazl bereits 1967 in Denver. Mit zunehmenden Erfolgen der Lebertransplantation auch bei akutem Leberversagen und bei begrenzten Tumorerkrankungen wurde das Indikationsspektrum stetig erweitert. Hierdurch ist die Zahl der auf ein Organ wartenden Patienten kontinuierlich gestiegen, die Zahl der Organe hirntoter Spender wuchs jedoch nicht im gleichen Ausmaß, so dass eine immer größere Diskrepanz zwischen Bedarf und vorhandenen Spenderorganen die Folge ist (Wiesner et al. 2004; Fink et al. 2007; Afonso et al. 2008; Jung et al. 2008; Pomfret et al. 2008; Shen et al. 2008).

Zurzeit werden in Deutschland ungefähr 1000 Lebertransplantationen pro Jahr durchgeführt, demgegenüber befinden sich gegenwärtig ungefähr 1550 Patienten auf der sogenannten "Warteliste" und in einigen Zentren versterben bis zu 20 % der gemeldeten Patienten, während sie auf ein geeignetes Spenderorgan warten (Steurer 2006; DSO 2007).

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit einer Inzidenz von mehr als einer Million Neuerkrankungen pro Jahr weltweit einer der häufigsten Tumoren. In Europa tritt das HCC sehr häufig bei Patienten mit einer begleitenden Leberzirrhose auf. Als potenziell kurative therapeutische Option bei Patienten mit begrenztem HCC-Befall und fortgeschrittener Lebererkrankung im Endstadium ist die Lebertransplantation heute das Therapieverfahren der Wahl (Allgaier et al. 2002).

Aufgrund des oben genannten relativen Missverhältnisses zwischen der Anzahl verfügbarer und notwendiger Spenderorgane wurde im Dezember 2006 der "Model-for-Endstage-Liver-Disease"-(MELD-)Score als Allokationssystem zur Organvergabe in Europa eingeführt. Bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC-Befall ist dieses Evaluierungssystem jedoch nicht ausreichend, da es nur den Leberfunktionsverlust, nicht jedoch die Tumorlast berücksichtigt (Freeman et al. 2002).

Deshalb wurden mit den "Standard Exceptions" (SE) des MELD-Scores Kriterien aufgestellt, die Patienten mit ausgewählten Diagnosen eine besondere Priorität auf der Warteliste einräumen. Hierunter fallen auch Patienten mit der Diagnose HCC. Diese werden nach den Milan-Kriterien (Risiko-Nutzen-Stratifizierung basierend auf Tumorgröße und Läsionsanzahl) für die Lebertransplantation evaluiert, um diejenigen HCC-Patienten auszuwählen, die am meisten von einer Lebertransplantation profitieren. Insgesamt basiert somit die präoperative Evaluation von HCC-Patienten wesentlich auf den Ergebnissen der bildgebenden Diagnostik (Mazzaferro et al. 1996; Yao et al. 2001; Yao et al. 2002; Marsh et al. 2005).

In der Bewertung der United Network of Organ Sharing (UNOS) wird jedoch gegenwärtig (Erhebung der Daten seit dem 30. April 2003) keines der verfügbaren bildgebenden Verfahren als Stagingverfahren zur Bestimmung der Tumorlast vor Lebertransplantation als ausreichend sensitiv erachtet. Hierunter fällt auch das am häufigsten verwendete bildgebende Verfahren, die Computertomographie (CT) (Freeman et al. 2006a).

Mit der neuerdings erfolgten Einführung von MELD-Score und SE und der daraus resultierenden Wartezeitverkürzung sowie aufgrund der sehr schnellen Weiterentwicklung der CT-Technologie mit der Einführung von Mehrzeilen-Systemen ist eine Neubewertung der CT als bildgebendes Verfahren für das präoperative Staging von HCC-Patienten vor Lebertransplantation notwendig.

1.1 Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom

1.1.1 Leberparenchymschaden und Leberzirrhose

Da die Leberzirrhose als Risikofaktor für die HCC-Entwicklung auch besondere Problematiken bei der bildgebenden Diagnostik des HCCs aufwirft, wird im Folgenden detailliert auf Entstehung und Krankheitsbild eingegangen.

Die Leberzirrhose ist das Resultat schwerer chronischer, entzündlicher und nekrotischer Leberschäden. Anfängliche Parenchymnekrosen führen zu irreversiblen Umbildungsprozessen der Leberarchitektur durch Knoten und Septenbildung. Die Leberfunktion ist durch den entstandenen Parenchymverlust reduziert.

Bei der Ätiologie der Leberzirrhose wird eine postnekrotische von einer portalen Zirrhose unterschieden. Erstere entsteht aufgrund von chronischen Hepatitiden bei Hepatitis-B- (HBV) oder Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV); letztere aufgrund von Alkoholmissbrauch oder Stoffwechselerkrankungen, wie Alpha-1-Antitrypsin-Mangel oder Hämochromatose.

Bei der postnekrotischen Leberzirrhose auf dem Boden einer Hepatitis breiten sich die Viren hämatogen aus, um in der Leber die Hepatozyten über die Prä-S1-Domäne des HBV anzugreifen. Das Immunsystem antwortet durch Abtötung infizierter Zellen mittels zytotoxischer Zellen gegen Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg) und Hepatitis-B-Core-Antigen (HBcAg). Der resultierende Zelluntergang bedingt die Nekrose. Der fortgesetzte Untergang von Lebergewebe führt dann zu einer Leberzirrhose (Miksits et al. 2007).

Die portale Leberzirrhose entsteht, wie oben beschrieben, durch eine alkoholinduzierte chronische Hepatopathie. Sie ist die häufigste Grundlage und Ursache für die Entstehung des HCCs in den Industrieländern. Die direkte Wirkung des Alkohols auf die Zellmembran führt hierbei zur Hepatozytenschädigung. Des Weiteren verursachen diese Schädigungen toxische Stoffwechselprodukte und autoantigene Determinanten. Die geschädigten Hepatozyten aktivieren Kupfferzellen oder frisch rekrutierte Makrophagen, diese schütten platelet-derived growth factor (PDGF), Fibronektin (FN) und macrophage-derived growth factor (MDGF) aus, wodurch die Fettspeicherzellen (Ito-zellen) aktiviert werden. Durch die vermehrte Triglyceridablagerung kommt es zu einer Steatosis Hepatis, der sogenannten Fettleber. Die aktivierten Fettspeicherzellen proliferieren zu Myofibroblasten, die die Fibrose (gekennzeichnet durch vermehrte

extrazelluläre Matrix und eine Vervielfachung von Kollagen 4 und 6) verursachen. Die entstandene Fibrose kann in eine irreversible Leberzirrhose übergehen. Mikroskopisch finden sich in der zirrhotischen Leber bindegewebige Ausläufer, die von einer Portalfeldebene in eine andere ziehen. Neben vermehrtem Auftreten von Lymphozyten und Plasmazellen zeichnet sich die veränderte Leberzellarchitektur durch aufgehobene Leberzellgrenzen aus. Typisch ist die vermehrte Einlagerung von feinkörnigem Eisen in peripheren Leberzellen (Wepler et Wildhirt 1968; Deugnier et Turlin 2007; Philippe et al. 2007; Longerich et al. 2008).

Neben der Zerstörung der Hepatozyten durch die direkte Wirkung des Alkohols kommt es zusätzlich zu Schädigungen der Leberzellen durch Kupfferzellen und aktivierte neutrophile Granulozyten. Alkohol wie auch Tabakrauch oder Fettleibigkeit sind voneinander unabhängige Risikofaktoren für eine HCC-Entstehung, die sich gegenseitig beeinflussen (Chen et al. 1997; Marrero et al. 2005; Yu et al. 2008).

Neben einem Alkoholabusus können, wenn auch seltener, biliäre Erkrankungen, immunologische Prozesse sowie toxische und stoffwechselbedingte Schäden zu einer Leberzirrhose führen. Zu den Stoffwechselstörungen, die eine Leberzirrhose verursachen können, zählen Hämosiderosen, Hämochromatosen, Glykogenosen, Amyloidosen und Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Entsprechend vererbbare Stoffwechselerkrankungen können auch aufgrund einer genetischen Disposition zur Entstehung eines HCCs führen (Felix et al. 1993; Fracanzani et al. 2001; Lehmann et al. 2007).

Die Hämosiderose ist eine angeborene Stoffwechselerkrankung, bei der zuviel Eisen im Organismus gespeichert wird. Bei der Hämochromatose, auch als sekundäre Hämosiderose bezeichnet, führt ein Überangebot an Eisen wiederum zu einer vermehrten Eisenspeicherung. Die Lebererkrankung entwickelt sich langsam über die Stadien einer reinen Siderose zunächst zu einer Fibrose und schließlich zu einer Leberzirrhose. Bei der Glykogenose kommt es in Folge einer vermehrten intrazellulären Ablagerung von Glykogen oder entsprechender Umbauprodukte zu einer Leberzellschädigung und bei der Amyloidose liegt eine pathologische Ablagerung von fibrillären Proteinen im extrazellulären Raum vor, was wiederum zu einer Funktionsbeeinträchtigung der Leber führen kann (Strohmeyer et al. 2002). Beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel liegt ein autosomal kodominant vererbter Mangel an besagtem Protein vor, wodurch dessen Hemmwirkung auf Serinproteasen vermindert ist. Die Leberschäden werden durch Akkumulation von Alpha-1-Antitrypsin im endoplasmatischen Retikulum als Folge eines Transport- und Sekretionsdefekts verursacht (Strohmeyer et al. 2002).

Eine Umgestaltung der Gefäßarchitektur kann Folge und Ursache der veränderten Leberbeschaffenheit sein. Makroskopisch imponiert eine zirrhotische Leber durch Parenchymumverteilung zu Gunsten der linken Leberhälfte mit höckriger Oberfläche und Regeneratknotenbildung. Hierbei ist insbesondere die Hypertrophie der linkslateralen Segmente (II und III) sowie des Lobus caudatus (Segment I) und die Atrophie der rechts-lateralen Segmente (VI und VII) des rechten Lappens sowie der Segmente

IVa und IVb zu beobachten. Diese morphologische Veränderung wird mit dem durch die Zirrhose veränderten Blutfluss erklärt. Als Folge einer chronischen Leberschädigung bildet sich eine portale Hypertension aus; diese entsteht aufgrund eines herabgesetzten Druckgradienten bei verminderter vaskulärer Resistenz der hepatischen Sinusoide. Insgesamt resultieren Ascites und portosystemische Kollateralkreisläufe (Böcker et al. 2004; Brancatelli et al. 2007).

Abschließend kann man sowohl für den Alkoholmissbrauch wie auch die oben genannten Stoffwechselerkrankungen sagen, dass hier durch ein und denselben Pathomechanismus unterschiedlich verursachte Zellschädigungen zum Zelluntergang führen und hierdurch eine fibrotische Umwandlung der Leber in Gang gesetzt wird, die in einer Leberzirrhose enden kann.

1.1.2 Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation

Es existieren verschiedene Modelle, nach denen das Ausmaß einer Funktionsstörung der Leber durch zirrhotische Veränderungen klassifiziert werden kann. Solche Einteilungen sind bei der Therapieentscheidungsfindung von Bedeutung. Die wichtigste Klassifikation, die Child-Turcotte-Pugh-(CTP-)Klassifikation, erstellt 1973, war ursprünglich eine Modifikation der 1964 von Child und Turcotte erstellten Klassifikation zur Bewertung der Schwere von Lebererkrankungen; hieraus ließ sich die resultierende Prognose einer chirurgischen Intervention zur Therapie von Leberzirrhosepatienten mit Pfortaderhochdruck einschätzen. Später wurde diese Klassifikation mittels der Parameter Serumbilirubin, Albumin, "International Standardized Ratio" (INR), Ascites und Enzephalopathie zur Bewertung von Patienten mit Leberzirrhose bei der Transplantationsindikationstellung benutzt (Pugh et al. 1973; Adler et al. 2008).

Punkte	1	2	3
Albumin (g/l)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Quick (%)	> 70	40-70	< 40
Ascites	Kein	mäßig	viel
Enzephalopathie	Keine	Grad 1-3	> Grad 2
Child-Pugh A	5-6 Punkte		
Child-Pugh B	7-9 Punkte		
Child-Pugh C	10-15 Punkte		

1.1.3 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

1.1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das HCC ist mit einer jährlichen Neuerkrankungsanzahl von 500.000 bis 1.000.000 Fällen weltweit der häufigste primäre Lebertumor und einer der häufigsten Organtumoren, wobei die Prävalenz bei Männern um ein 4- bis 10-faches höher als bei Frauen ist (Allgaier et al. 2002).

Hinsichtlich der Häufigkeit seiner Manifestation kann eine geographische Verteilung festgestellt werden: Ausgehend von den hochindustrialisierten Ländern, wie Mitteleuropa oder USA, über die Mittelmeerländer, Südosteuropa bis nach Afrika und Asien lässt sich eine steigende Inzidenz vermerken. Die HCC-Inzidenzen stehen in enger Korrelation mit der Hepatitis-B-Virus-Prävalenz. In den beiden letztgenannten Kontinenten liegt sie bereits bei 50 bis 100 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Für das Erkrankungsalter der HCC-Patienten gilt, dass in Ländern mit höherer Inzidenz vermehrt jüngere Menschen im Alter von 20 bis 30 Jahren betroffen sind, wohingegen in Ländern mit geringerem HCC-Auftreten der Altersgipfel der Erkrankung bei 60 bis 80 Jahren liegt (Kuntz et Kuntz, 1998; Allgaier et al. 2002).

1.1.3.2 Pathologie und Tumorentstehung

Die Entwicklung eines HCCs läuft in mehreren Entwicklungsschritten ab. In den allermeisten Fällen findet sich anfangs eine chronische Schädigung der Leber. Diese kann aufgrund einer Infektion mit Hepatitisviren (im wesentlichen HBV und HCV), eines chronischen Alkoholmissbrauchs oder einer Stoffwechselerkrankung zustande kommen. Die Leber reagiert mit Regenerationsversuchen, die zu gesteigertem Hepatozytenturnover mit inaktivierten Tumorsuppressorgenen, aktivierten Onkogenen oder chromosomalen Rearrangements führen. Diese Faktoren begünstigen eine karzinomatöse Entartung (Allgaier et al. 2002).

Als Wichtigstes histologisches Merkmal des HCCs gilt, dass das HCC meist eine Imitation der ursprünglichen Zytoarchitektur gesunden Lebergewebes realisiert, indem polygonale Tumorzellen sich plattenähnlich mit sinusoidaler Begrenzung anordnen, wobei die Tumorzellen den Hepatozyten ähneln. Die histologische Dedifferenzierung ist nach der Edmondson und Steiner Graduierung von 1954 in 4 Grade eingeteilt, die eine Korrelation zwischen Differenzierungsgrad des Tumors und einer prognostischen Aussage zur Metastasierung beschreiben. Zur histologischen Einteilung des HCCs stehen verschiedene Klassifikationen zur Verfügung. Die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 unterscheidet histologische und zytologische Varianten (Liu et al. 2007).

Die zytologische Einteilung unterscheidet zwischen der klassischen Variante, der pleomorph-riesenzelligen Variante, der klarzelligen Variante, der onkozytären Variante und der sarkomatoiden Variante (Allgaier 2002).

Folgende fünf histologische Befunde dienen der allgemeinen histologischen Charakterisierung des frühen HCCs (Livraghi et al. 1997):

- 1. Zunehmende Zelldichte assoziiert mit einem steigenden Kern/Zytoplasma-Verhältnis.
- 2. Vermehrte Affinität der Eosinophilen Granulozyten in der Anfärbung.
- 3. Die Zelle stellt sich mit irregulären dünnen Trabekeln dar.
- 4. Die Zelle stellt sich mit einem azinären oder pseudoglandulärem Muster dar.
- 5. Zellverfettung oder Glaszellenbildung.

Ein HCC lässt sich mikroskopisch aufgrund seiner Wachstumseigenschaften in fünf Formen unterscheiden: trabekulärer Typ, pseudoglandulärer Typ, zirrhöser Typ, solider Typ, und fibrolamellärer Typ. Das HCC stellt sich histologisch entweder hoch oder mäßig differenziert oder anaplastisch (undifferenziert) dar.

Wie es, auf molekularer Ebene betrachtet, zu der genetischen Veränderung der Hepatozyten kommt, ist heute noch Gegenstand der Forschung. Ein direkter Wirkungsmechanismus der HBV und HCV auf die Hepatozyten und eine dadurch bedingte Mutation wird vermutet. Das Risiko der HCC-Entstehung geht mit der Ätiologie und Dauer der zugrundeliegenden chronischen Lebererkrankung sowie der Aktivität der Hepatopathie einher. Die chronische Hepatitis führt in vielen Fällen zur Entwicklung einer Leberzirrhose und damit einer Präkanzerose, da sich 60-90 % der HCCs auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickeln. Das "lifetime risk" der Entstehung eines HCCs auf dem Boden einer chronischen Hepatitis liegt bei etwa 50 % (Allgaier et al. 2002). Durch das gehäuft gemeinsame Auftreten von HCCs mit niedriggradigen und hochgradigen dysplastischen Knoten wird die Vermutung bestärkt, dass eine Dysplasie-Karzinom-Sequenz besteht. Diese Entwicklung könnte als Dedifferenzierungsprozess bezeichnet werden und läuft vor allem in der makronodulär-zirrhotischen Leber ab (Libbrecht et al. 2002; Ward et Robinson 2002).

1.1.3.3 Stadieneinteilung und Prognose

Bei natürlichem Krankheitsverlauf beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit beim HCC fünf Monate ab Erstdiagnose. Die Prognose hängt jedoch individuell sehr stark vom Stadium und Differenzierungsgrad des HCCs sowie der zugrundeliegenden Grunderkrankung (Zirrhose) ab. Es gibt mehrere Klassifikationsverfahren zur prognoseweisenden Deskription des Tumors und der Leberfunktion.

Die systematische Tumor-Node-Metastasis-(TNM-)Klassifikation wird neben der prognoseorientierten Union internationale contre le cancer (UICC-)Klassifikation bei der Stadieneinteilung angewendet. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt neben der Deskription des Tumors auch prognostische Faktoren wie Gefäßinvasion, Lymphknotenstatus und Fernmetastasen (Tabelle 2).

(Die dargestellte Stadieneinteilung entspricht der TNM-Klassifikation in der 5. Modifikation (TNM-5) des American Joint Commitee on Cancer vom Jahr 1992).

ΤΧ	Primärtumor nicht beurteilbar
ТО	Kein Primärtumor nachweisbar
Τ1	Solitärtumor < 2 cm ohne Gefäßinvasion
Τ2	Solitärtumor < 2 cm mit Gefäßinvasion
	oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner > 2 cm, ohne Gefäßinvasion
	oder Solitärtumor > 2 cm ohne Gefäßinvasion
ТЗ	Solitärtumor > 2 cm mit Gefäßinvasion
	oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner > 2 cm, mit Gefäßinvasion
	oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, einer > 2 cm, mit oder ohne Gefäßinvasion
Τ4	Multiple Tumoren in mehr als einem Lappen
	oder Tumor mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder der Vv. hepaticae
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N 0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N 1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
MX	Hinsichtlich Fernmetastasen nicht beurteilbar
МО	Keine Fernmetastasen
M 1	Fernmetastasen

Okuda-Stadieneinteilung

Die Okuda-Stadien sind ein weltweit angewendetes Punktesystem zur HCC-Stadieneinteilung, bei der Tumorausdehnung, Serumbilirubin- und Serumalbuminwerte sowie das Vorhandensein von Ascites berücksichtigt werden. Vor allem für die Bewertung weit fortgeschrittener HCCs ist diese Klassifikation hilfreich. Nachteile ergeben sich bei Frühstadien des HCCs mit dieser Klassifikation aufgrund der ungenauen Angabe der Tumorausdehnung.

Tabelle 3: Okuda-Stadien I-III des HCCs (Allgaier 2002).

Punkte	0	1
Tumorausdehnung	< 50 % der Leber	≥ 50 % der Leber
Ascites	Nein	Ja
Albumin	> 3	≤ 3
Bilirubin	< 3	≥ 3
Stadium I	0 Punkte	
Stadium II	1-2 Punkte	
Stadium III	3-4 Punkte	

Neben den Klassifikationen zur Deskription des Tumors ist die Klassifikation der Deskription der Leber von prognoseweisendem Faktor. Dies wird zum einen mit dem Klassifikationssystem CTP zur Beschreibung des Leberfunktionsverlustes (in Kapitel 1.1.2 Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation) und dem MELD-Score mit SE (in Kapitel 1.2.2.1 MELD-Score) erläutert.

1.2 Hepatozelluläres Karzinom: Therapeutische Optionen und Ergebnisse

1.2.1 Lokale und systemische Therapiestrategien

Bei Patienten mit HCC und sehr fortgeschrittenem Tumorbefall kann, in Abhängigkeit des individuellen Befundes und der Gesamtklinik des Patienten, in der Regel nur eine supportive palliative Therapie zum Einsatz kommen. In früheren Tumorstadien gibt es mittlerweile jedoch ein breites Spektrum lokaler und systemischer Therapieansätze.

1.2.1.1 Leberresektion

Bei kleinen singulären oder oligotopen Tumoren kann in Abhängigkeit vom hepatischen Erkrankungsstadium und der Topographie der HCC-Manifestationen eine kurative Leberteilresektion erfolgen. Sie ermöglicht für ausgewählte Patienten zusammen mit der Lebertransplantation (siehe unten) die effektivste Lebensverlängerung. Bei der Resektion werden dem Patienten der tumorbefallene Leberlappen oder, bei atypischen Resektionen, kleine Teile der Leber entfernt. Dadurch ergibt sich die Indikation, dass der Tumorbefall nur unilobär oder oligotop oberflächlich vorliegen darf, um dem kurativen Ziel gerecht zu werden.

Nach Resektion einer Leberhälfte zeigt die Leber normalerweise eine ausgeprägte Regenerationsfähigkeit. Das verbliebene Leberparenchym hypertrophiert, wodurch die Funktionsdefizite nach Resektion vermindert werden. Kontraindikationen für eine Leberteilresektion sind multizentrische Tumoren, Metastasen, Tumoreinbruch in die V. portae oder Vv. hepaticae, schlechte Leberfunktion (Ikterus, Hypalbuminämie, starke Verminderung des Quick-Wertes sowie der Cholinesterase etc.) und dekompensierter Pfortaderhochdruck. Bei nur 5-10 % der zirrhotischen Patienten mit HCC treten diese Kontraindikationen nicht auf. Auch bei kleinen und oligotopen Tumoren steht oft eine Parenchymschädigung der Leber einer suffizienten postoperativen Regeneration der funktionellen Reserve nach resektionsbedingtem Parenchymverlust entgegen. Jedoch werden auch bei R0-Resektionen bei Patienten mit Leberzirrhose hohe Rezidivraten beobachtet. Hierbei sind die häufigsten Ursachen für frühe Rezidive intrahepatische Metastasen, die bereits zum Zeitpunkt der Resektion vorhanden waren. Die häufigste Ursache für späte Rezidive stellt das synchrone Wachstum mehrerer, voneinander

unabhängiger Tumoren dar, das auch als multizentrisch auftretendes HCC bezeichnet wird (Kuntz et Kuntz 1998; Kanzler et al. 2007).

1.2.1.2 Perkutane Tumorablation

Ebenfalls zu den potenziell kurativen Therapieansätzen können lokalablative Verfahren, wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) gezählt werden (Vogl et al. 2007; Eisele et al. 2008). Andere ablative Verfahren mit minimal-invasivem Ansatz, wie die Kryoablation oder die vormals weit verbreitete perkutane Ethanolinjektion, werden hingegen zunehmend verlassen.

Der Einsatz lokalablativer Verfahren ist vor allem bei Tumoren mit topographischer Nähe zu Risikostrukturen (Hilus, Gefäße, Darm, etc.) limitiert. Resektive Verfahren sind durch das Ausmaß der hepatischen Parenchymvorschädigung und des operativen Parenchymverlustes, bzw. weiterer Faktoren. wie z.B. vorbestehende Pfortaderthrombose, ausgeprägte portale Hypertension sowie bei insgesamt Gerinnungssituation nur begrenzt einsetzbar. mögliche eingeschänkter Eine Erweiterung der Indikation zur lokalablativen Therapie im Rahmen der Tumorpalliation ist durch den Einsatz der interstitiellen Brachytherapie möglich, die auch in der unmittelbaren Nähe zu Risikostrukturen und bei sehr großen Tumoren eingesetzt werden kann (Denecke et Lopez Hänninen 2008).

1.2.1.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Eines der am weitesten verbreiteten therapeutischen Verfahren beim nicht-resektablen HCC ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Hierbei wird die vorrangig arterielle Blutversorgung der Tumorläsionen bei der Tumortherapie ausgenutzt. Zusätzlich zu dem traditionell eingesetzten Lipiodol (jodhaltiges Kontrastmittel in Form von Öltröpfchen) können verschiedene Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Cisplatin, Methotrexat, 5-Fluorouracil (5-FU) mit dem Embolisat gegeben werden. Durch die verlängerte Tumorkontaktzeit mit erhöhter intrazellulärer Konzentration des Chemotherapeutikums gegenüber einer systemisch intravenösen Gabe, kann bei sehr geringen systemischen Effekten der Therapieeffekt gesteigert werden. Bei der UNOS- Studie, die das größte HCC-Patientenkollektiv evaluierte, war die TACE die erfolgreichste Therapie zum Downstaging (Freeman et al. 2006a).

Weiterentwicklungen dieser Technik ergeben sich mit den sogenannten Drug-elutingbeads, die im Kapillarbett des Tumors liegend, langsam den chemotherapeutischen Wirkstoff lokal freisetzen. Nach einem ähnlichen Prinzip funktioniert die transarterielle Radioembolisation, bei der die für die Embolisation verwendeten Mikrosphären radioaktives Yttrium90 beinhalten und lokal in einem wenige Millimeter messenden Radius auf das Gewebe zytotoxische Dosen von Betastrahlen abgeben. Die Embolisationen werden meist als palliative Therapie eingesetzt, da eine vollständige Tumordestruktion nicht immer oder nur bei kleinen Tumoren möglich ist (Sangro et al. 2008).

Das Hauptproblem bei allen lokal ablativen oder resektiven Verfahren ist jedoch das Auftreten von Tumorrezidiven. Diese sind einerseits durch Satellitenknotenbildung bedingt, andererseits begünstigt die in der Regel vorhandene Parenchymschädigung der Leber selbst die Entstehung von Zweittumoren im Sinne multifokaler Tumoren.

1.2.1.4 Systemische Immunmodulatoren und Chemotherapie

Systemische Chemotherapien sind, wenn auch bisher wenig erfolgreich, zur palliativen Behandlung des HCCs eingesetzt worden. Zytostatische Mono- und Kombinationschemotherapien mit Interferon α haben keine guten Ansprechraten gezeigt, so dass eine weitgehende Chemotherapieresistenz des HCCs aufgrund zellbiologischer und genetischer Faktoren vermutet wird. Versuche zur Behandlung des HCCs mittels Hormontherapie (Antiöstrogen oder Tamoxifen) haben in randomisierten Studien keinen therapeutischen Nutzen erbracht (Gallo et al. 2006; Di Maio et al. 2008).

Zuletzt hat der Protein-Tyrosin-Kinase-Inhibitor Sorafenib Beachtung gefunden, mit dem in initialen Studien eine Verlängerung der Überlebensrate zu beobachten war. Auch dieser Ansatz ist natürlich der palliativen Zielsetzung zuzuordnen. Was eine Kombination der intraarteriellen Gabe mit den üblicherweise systemisch applizierten Chemotherapeutika als transarterielle hepatische Infusionschemotherapie gegenüber einer systemischen Gabe an Vorteilen bringt, ist derzeit noch Gegenstand der Diskussion (Zhu 2008).

1.2.2 Lebertransplantation

Ein Therapieverfahren, das sowohl die zugrundeliegende Lebererkrankung als auch die Tumorerkrankung eradiziert, ist die Lebertransplantation. Die Langzeitprognose nach Lebertransplantation ist für Patienten mit niedrigem lokalen HCC-Stadium und ausschließlich hepatischem Tumorbefall ausgezeichnet und insgesamt vergleichbar mit der von Patienten, die aufgrund einer benignen Lebererkrankung transplantiert werden.

Demnach ist für ausgewählte Patienten mit singulären HCC-Tumoren unter 2 cm die 5-Jahresüberlebensrate mit 80 % genauso gut wie für Lebertransplantierte ohne HCC. Dieses sehr gute Ergebnis steht einer 5-prozentigen 5-Jahresüberlebensrate bei unbehandeltem HCC gegenüber.

Bei Läsionsgrößen von 2 bis 5 cm beträgt die 4-Jahresüberlebensrate 75 %. Sobald jedoch der Tumor Lebergefäße infiltriert, Metastasen vorliegen oder Lymphknoten befallen sind, hat die Transplantation keinen relativen Nutzen, und es kommt zu sehr schnellen und auch sehr ausgeprägten Tumorrezidiven in der Immunsuppression (Ward et Robinson 2002).

Diese sehr unterschiedlichen Prognosen bei Patienten mit HCC in Leberzirrhose machen es dringend notwendig, Kriterien zu definieren, die diejenigen Patienten identifizieren, die von einer Lebertransplantation profitieren können. Diese Identifikation ist umso wichtiger, da einer limitierten Anzahl von Spenderorganen eine vielfach höhere Zahl an Patienten auf der Warteliste gegenüberstehen.

Weiterhin berücksichtigten Einschlusskriterien, die für eine Warteliste für die Lebertransplantation verwendet werden, vorrangig das Ausmaß der hepatischen Funktionseinschränkung durch Zirrhose oder einer anderen benignen Erkrankung. Das Vorliegen eines HCCs wurde bei ausgeprägtem Lokalbefund oder extrahepatischen Metastasen als Ausschlusskriterium angesehen, eine Priorisierung der HCC-Patienten erfolgte lange nicht.

So orientierten sich die Einschlusskriterien zur Lebertransplantation an der CTP-Klassifikation zur Evaluierung der Leberfunktion. Hochdringliche Patienten, denen ohne Transplantation der Tod innerhalb weniger Tage drohte, wurden mit "high urgency" (HU) auf der Warteliste vermerkt. Diese Zuordnung wurde dem Patienten bei akutem Leberversagen, akutem Transplantatversagen innerhalb von 14 Tagen, akuter Dekompensation von Morbus Wilson oder Budd-Chiari-Syndrom, lebensbedrohlichem Lebertrauma oder anhepatischem Zustand als Folge eines akuten Leberversagens mit toxischem Lebersyndrom zuerkannt. Unter den HU-Patienten erfolgte die Priorisierung der Organverteilung nach Wartezeit innerhalb der verschiedenen Dringlichkeitsstufen (T2 = chronische Lebererkrankung mit akuter Dekompensation, T3 = chronische Lebererkrankung mit Komplikation, T4 = chronische Lebererkrankung ohne Komplikation) (Jung et al. 2008).

Die durch den Transplantationsarzt subjektiv einzuschätzenden Parameter Ascites und Enzephalopathie machten die CTP-Klassifikation angreifbar. Des Weiteren ließ die zunehmende Patientenzahl für die Dringlichkeitsstufe T2 eine Bevorteilung der Patienten für die Transplantationsindikation durch die subjektive Einschätzung ihrer Transplantationsärzte vermuten. Die CTP-Klassifikation wurde schließlich im Februar 2002 in den USA und im Dezember 2006 in der EU durch den von der UNOS zur Graduierung der Schweregrade von Lebererkrankungen eingeführten MELD-Score ersetzt.

1.2.2.1 MELD-Score

Patienten mit schweren Leberschädigungen wird innerhalb des MELD-Scores eine höhere Priorität für ein Spenderorgan gewährt. Der Score beruht auf den prognoseweisenden objektiven Laborparametern Bilirubin, Kreatinin und INR. In dem angesetzten Punktesystem von 6 bis 40 MELD-Punkten steigen die Dringlichkeiten für eine Transplantation mit der Erhöhung der Punktewerte, da mit ihr die Wahrscheinlichkeit, ohne Transplantation binnen 3 Monaten zu sterben, korreliert. Die Berechnung des MELD-Scores setzt sich aus folgender Formel zusammen:

10 [0,957 × ln (Kreatinin mg/dl) + 0,378 × ln (Bilirubin mg/dl) + 1,120 × ln (INR) + 0,643] (Jung et al. 2008).

MELD-Score	3-Monats-Mortalität
6	1 %
10	2 %
15	5 %
20	11 %
22	15 %
24	21 %
26	28 %
27	32 %
28	37 %
29	43 %
30	49 %
31	55 %
32	61 %
33	68 %
35	80 %
36	85 %
37	90 %
38	93 %
39	96 %
40	98 %

Tabelle 4: MELD-Score (Jung et al. 2008).

Die Einführung des MELD-Scores hat, im Vergleich zur CTP-Klassifikation, bei Untersuchungsreihen in den USA eine bessere Korrelation zwischen Punktwerterhöhung und Mortalität nach der Listung gezeigt. So fand sich eine bessere Verteilung der Organe, eine Senkung der Mortalität auf der Warteliste um 3,5 % und eine Reduktion der Wartezeit von 294 Tagen auf 250 Tage innerhalb der Jahre 2002 bis 2004 (Freeman et al. 2004; Wiesner et al. 2005).

Neben dem MELD-Score gibt es unterschiedliche Parameter, die berücksichtigt werden, um eine Benachteiligung von Patienten mit den Diagnosen HCC, Hepatoblastom (nicht metastasiert), polyzystische Lebererkrankung, primäre Hyperoxalurie Typ I, "Small For Size Syndrome" nach Lebertransplantation, Mukoviszidose, familiäre Amyloidpolyneuropathie, hepatopulmonales Syndrom, Harnstoffzyklusdefekt sowie cholangiozelluläres Karzinom zu vermeiden.

Mittels der SE (Standard Exceptions) wird die Diagnose HCC bei einer Priorisierung auf der Warteliste berücksichtigt. Patienten mit einem T1-Tumor (eine Läsion < 2 cm) bekommen in der MELD-Score Klassifikation einen Punktewert von 20. Sie sollten innerhalb der nächsten 6 bis 12 Monate transplantiert werden. HCC-Patienten mit einem T2-Tumor (eine Läsion \geq 2 cm und < 5 cm, oder bis zu drei Läsionen jeweils < 3 cm) erhalten einen Punktwert von 24 und sollten innerhalb der nächsten 6 Monate transplantiert werden. HCC-Patienten mit einem T3 oder T4a (nach vorausgegangener Ablation), aber ohne nachweisbaren Tumorknoten oder Gefäßinvasion laut Bildgebung, erhalten einen MELD-Score von 24, mit der Aussicht auf Lebertransplantation innerhalb der nächsten 6 Monate (Fink et al. 2007).

Bei Patienten mit HCC wird alle 90 Tage die Erhebung des SE-Status mittels bildgebender Verfahren repetitiv durchgeführt. Erfüllt der Wartepatient weiterhin die Transplantationseinschlusskriterien, wird er innerhalb des SE-Status höher gestuft. Mittels dieses Verfahrens soll der Tumorprogress beobachtbar bleiben, um dem Patienten eine rechtzeitige Transplantation vor Ausschluss von den Transplantationslisten aufgrund einer Tumorprogression zu ermöglichen.

1.2.2.2 Milan-Kriterien

Die primär läsional orientierten Einschlusskriterien zur Lebertransplantation bei HCC beruhen auf den Milan-Kriterien. Diese Selektionskriterien schließen Patienten mit einer solitären Läsion von weniger als 5 cm Durchmesser oder bei bis zu drei Läsionen (< 3 cm im Durchmesser), in das Transplantationskollektiv ein.

Unter Berücksichtigung der Milan-Kriterien fand sich ein rezidivfreies Intervall von einem Jahr und ein rezidivfreies Intervall von 5 Jahren in jeweils 84,7 % und 61,8 % der transplantierten Patienten (Mazzaferro et al. 1996; Onaca et al. 2007).

1.2.2.3 Modifizierte Einschlusskriterien bei HCC (Extended Criteria)

In neueren Studienergebnissen wurde über eine Ausweitung der Selektionskriterien zum Transplantationseinschluss diskutiert. Eine Studie von 2001 hat gezeigt, dass Patienten, die nach modifizierten Einschlusskriterien von der Universtiy of California at San Francisco (UCSF-)Kriterien (Einzeltumor $\leq 6,5$ cm, oder bis zu drei Tumoren mit dem größten Durchmesser von 4,5 cm und einer Gesamttumorlast von ≤ 8 cm) oder den Pittsburgh-Kriterien (Modifikation der TNM-Klassifikation hinsichtlich mirkovaskulärer und makrovaskulärer Gefäßinvasion, Lappenbefall, Tumorgröße und Lymphknotenbefall) ein äquivalentes Outcome verglichen mit Patienten, die nach Milan-Kriterien transplantiert wurden, aufwiesen.

Diese Entwicklung bleibt vor allem daher interessant, da sich mit der Einführung des MELD-Scores die Wartezeiten für ein Transplantat verkürzt haben. Ein Tumorprogress ist bei wiederholtem Restaging und kürzerem Zeitintervall bis zur Transplantation weniger wahrscheinlich, was einen Einschluss von Patienten mit größerer Tumorlast überlegenswert macht. Die Fokussierung der Einschlusskriterien auf Tumorgröße und Anzahl, die nur als Surrogatparameter für Tumorinvasion in das Gefäßsystem angesehen werden können (und dem wesentlichen Faktor einer Metastasierung entsprechen), wird durchaus kritisch gesehen (Freeman et al. 2006a).

Eine invasive Diagnostik zur Klärung der Angioinvasion mittels Biopsie wird allerdings aufgrund der Gefahr der Tumorverschleppung oder Verletzung der Gewebsintegrität und Metastasierungsförderung nicht favorisiert. Auch wenn die einzelnen Ansätze zur Erweiterung der Milan-Kriterien sich bezüglich der maximal tolerierten Tumorlast in der Leber unterscheiden, bleibt ihnen jedoch gemein, dass sich die präoperative Einschätzung, neben der allgemeinen klinischen und paraklinischen Diagnostik, hinsichtlich der Lebererkrankung und des Tumorbefalls auf nicht-invasive bildgebende Verfahren beruhen muss.

1.3 Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms

Die Ergebnisse der Diagnostik beim HCC bestimmen das Therapieverfahren und ergeben eine prognostische Einschätzung der Lebenserwartung des Patienten.

1.3.1 Klinische Symptome und Laborparameter

Bei HCC sind die klinischen Symptome oftmals unspezifisch mit Schmerzen im Oberbauch, Völlegefühl, Flatulenz, Inappetenz, Übelkeit oder Gewichtsabnahme. Oft bleiben die Tumoren lange Zeit gegenüber der oft zusätzlich zugrundeliegenden Leberparenchymerkrankung klinisch stumm.

Es gibt eine Reihe unspezifischer Parameter beim HCC, die sich häufig und regelmäßig auch bei einer alleinigen Leberzirrhose finden z.B. C-reaktives-Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit und α-Globulin, Verschiebung der Eisen-Kupfer-Konstellation, des Weiteren Erhöhung der leberspezifischen Enzyme Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT) und Laktatdehydrogenase (LDH).

Die zuverlässigste Aussage bei HCC-Verdacht liefert die Bestimmung des α-Fetoproteins (AFP) als Tumormarker, das bei einem Teil der Patienten mit HCC erhöht ist. Dieser Wert besitzt eine Sensitivität von 60-70 % bei einer Spezifität von 80-90 %. Finden sich AFP-Werte über 500 ng/ml (Normwert: 0-10 ng/ml) ist dies hochverdächtig für das Vorliegen eines HCCs. Allerdings muss man einräumen, dass vor allem zur serologischen Einschätzung von Tumoren < 2 cm im Durchmesser der AFP-Spiegel nur in 15-20 % der Fälle über den Schwellenwert von 20 ng/ml reicht, und ein AFP-Wert von 20-400 ng/ml nicht zwangsläufig ein HCC-Indikator ist (Kuntz et Kuntz 1998; Allgaier et al. 2002).

1.3.2 Bildgebende Modalitäten

1.3.2.1 Sonographie

Die Sonographie ist ein sehr weit verbreitetes, häufig eingesetztes und kostengünstiges Verfahren in der Bildgebung. Die verwendeten Ultraschallwellen liegen oberhalb der vom Menschen wahrnehmbaren Schallfrequenzen (oberhalb von 20 kHz). Zum Einsatz in der klinischen Routine kommen zumeist Frequenzen von 2 MHz bis 20 MHz. Bei dem auf Ultraschallwellen basierenden Verfahren werden vom Schallkopf aus Impulse ausgesendet, die an Grenzflächen reflektiert werden. Die reflektierten Schallwellen werden kontinuierlich vom Schallkopf aufgefangen, die empfangenen Echos werden nach Phase, Frequenz und Amplitude zugeordnet. Auf Grenzflächen zwischen zwei Medien mit unterschiedlicher akustischer Impedanz auftreffende Schallwellen werden zum Teil als Schallecho reflektiert, zum Teil breiten sie sich im zweiten Medium weiter aus. Da eine räumliche Zuordnung der eintreffenden Echos von reflektierenden Strukturen in verschiedenen Tiefen nur anhand des zeitlichen Abstandes ihres Eintreffens möglich ist, muss der ausgesandte Impuls im Vergleich zur Empfangszeit möglichst kurz sein (Goldstein 1993; Saini et al. 2000).

Technische Neuerungen haben den Ultraschall auch für die Leberbildgebung über die Jahre deutlich verbessert. In der jüngsten Zeit wurde durch die Einführung des Tissue Harmonic Imaging (THI), einer Technik, die die ganzzahligen Vielfachen der Grundfrequenz des ursprünglichen Sendeimpulses nutzt, eine deutlich verbesserte Sensitivitätsrate für die Darstellung von Leberläsionen im Gegensatz zur konventionellen B-Bild Sonographie erzielt. Steigerbar ist diese Sensitivität auch durch den Einsatz von Kontrastverstärkern (z.B. Sonovue), einer wässrigen Lösung aus Schwefelhexalfluorid in Kombination mit der THI-Technik. Die im Mittel 2,6 µm großen Bläschen des Kontrastmittels werden hierbei durch einen bestimmten Schalldruck in Schwingung gebracht, wodurch verstärkt Echos emittiert werden können. Eine verbesserte Darstellung von multiplen Lebermetastasen resultiert. Die unterschiedliche Schallleitfähigkeit von Leber- und HCC-Läsionen führt zu einer Abgrenzung der Tumorherde und erlaubt die topographische Zuordnung.

Innerhalb der zirrhotischen Leber ist die Bildgebung von dysplastischen Knoten und HCC-Knoten limitiert, da Fibrose, Leberverfettung und Echogenität die Beurteilbarkeit einschränken, kann aber durch den additiven Gebrauch der kontrastmittelverstärkten Sonographie zur B-Bild-Sonomorphologie nützliche Informationen bei Patienten mit Leberzirrhose und fokalen Leberveränderungen bieten (Strobel et al. 2005; Sodhi et al. 2005; Taouli et Krinsky 2006).

1.3.2.2 Magnetresonanztomographie

Isodor Isaak Rabi beobachtete 1938 erstmals das Phänomen der Kernresonanz an Gasen. Unabhängig voneinander gelang es 1945 Rabi's Schüler Felix Bloch an der Stanford Universität und Edward Purcell an der Harvard Universität die magnetische Kernresonanz an festen und flüssigen Substanzen nachzuweisen, wofür sie 1954 den Nobelpreis für Physik erhielten. In den 1950-er Jahren wurde die magnetische Kernresonanz für Fragestellungen der Chemie und Physik bereits routinemäßig angewendet; hierbei erlangte die magnetische Kernresonanz-Spektroskopie für die Analyse chemischer Verbindungen und chemischer Reaktionsabläufe früh an Bedeutung. Paul Lauterbur stellte 1973 erstmals ein Verfahren vor, das eine Bildgebung mit Hilfe der magnetischen Kernresonanz ermöglichte. Die wegweisende Idee Lauterbur's war die Einführung magnetischer Gradientenfelder zur Ortskodierung der Kernresonanzsignale. Für seine Verdienste um die Entwicklung der Magnetresonanztomographie erhielt Paul Lauterbur 2003 den Nobelpreis für Physik (Rajan 1997; Pincock 2003).

Bei der Magnetresonanztomographie wird der Patient einem sehr starken statischen Magnetfeld ausgesetzt. Üblicherweise werden Magnetfeldstärken zwischen 1,5 Tesla und 3,0 Tesla eingesetzt. Durch das statische Magnethochfeld wird das magnetische Moment, der sogenannte "Spin", der Protonen im Körper des Patienten ausgerichtet. Durch einen Hochfrequenzimpuls werden diese Spins angeregt und die bei der Relaxation entstehenden Signale werden mit Hilfe von magnetischen Gradientenfeldern lokalisiert. Die gewonnenen Signale werden mit Empfangsspulen ausgelesen und durch mathematische Rechenoperationen (Fourier-Transformation) in ein Bild umgewandelt. Die empfangenen Signale werden von den Relaxationszeiten T1 und T2, der Protonendichte, sowie von weiteren Faktoren beeinflusst. Eine wesentliche Besonderheit der MRT stellt die Tatsache dar, dass das Signal sowohl durch physikalische (z.B. Protonendichte) und chemische (z.B. Molekülwechselwirkungen) als auch biologische (z.B. Fluss) Faktoren beeinflusst wird (Cohen et al. 1965, Rajan 1997).

Mit der Weiterentwicklung und dem Einsatz stärkerer und homogenerer supraleitender Magnete bis 3 Tesla Magnetfeldstärke und schneller Gradienten ist die Magnetresonanztomographie leistungsfähigsten bildgebenden heute eines der Verfahren in der medizinischen Diagnostik.

1.3.2.2.1 MR-Kontrastmittel

Der nativ dokumentierbare Signalunterschied zwischen gesundem und pathologischem Gewebe ist eine der wesentlichen Stärken der MRT. Die im MRT gewonnene Gewebesignalintensität hängt hierbei einerseits von gewebespezifischen Faktoren, wie T2-, T1-Relaxationszeit und Protonendichte ab, andererseits sind geräteseitige Faktoren, wie z.B. die verwendete Magnetfeldstärke oder Sequenzcharakteristika von Bedeutung. Die große Variabilität und Überschneidungen bezüglich der Relaxationszeiten von normalen und pathologischen Gewebe limitieren jedoch die Aussagekraft für die Detektion und artdiagnostische Zuordnung pathologischer Befunde bei ausschließlich nativer Untersuchung. Die Verwendung von intravenösen Kontrastmitteln bewirkt erhebliche Veränderungen der Gewebeund Gefäßsignalintensitäten und ermöglicht so eine verbesserte Erkennbarkeit und Zuordnung pathologischer Befunde.

Die heute für die MRT verfügbaren Kontrastmittel lassen sich in zwei Gruppen, die sogenannten nicht-spezifischen (extrazellulären) und leberspezifischen Kontrastmittel, unterteilen. In der Gruppe der leberspezifischen Kontrastmittel werden hepatobiliäre und gewebespezifische (retikuloendotheliales System; RES-) Kontrastmittel zusammengefasst.

Extrazelluläre MR-Kontrastmittel (z.B. Gadolinium-DTPA) sind niedermolekulare, wasserlösliche Verbindungen, welche sich nach intravenöser Gabe im Anschluss an die vaskuläre Phase im extrazellulären Raum verteilen. Bezüglich der intravasalen Kontrastierungsphasen eignet sich die arterielle Kontrastmittelphase zur Darstellung hypervaskularisierter Tumoren (z.B. HCC, hypervaskularisierte Metastasen); die portalvenöse Kontrastmittelphase zur Darstellung von Metastasen (Reimer et al. 1996).

Die eisenhaltigen T2-Kontrastmittel (superparamagnetic iron oxide; SPIO) werden von den Kupfferschen Sternzellen in der Leber aufgenommen und bewirken einen

Signalverlust der gesunden Leber und der meisten benignen Leberläsionen in T2gewichteten Aufnahmen. Hepatozytenspezifische Kontrastmittel (z.B. Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetriamine Pentaacetic Acid; Gd-EOB-DTPA werden von den Hepatozyten aufgenommen und führen zu einer Singalintensitätserhöhung der gesunden Leber und hepatozytenhaltiger (benigner) Läsionen im T1-gewichteten Bild.

Eine weitere Verbesserung der MRT-Technik hat auch die Entwicklung paralleler Bildakquisitionstechniken und die Hochfeld-MRT mit 3 Tesla erbracht; mit der Möglichkeit zur schnelleren Untersuchung bei schnellerer Datenakquisition und erhöhter räumlicher Auflösung (Sahani et al. 2002; Zech et al. 2004; Brancatelli et al. 2007).

1.3.3 Computertomographie (CT)

Die Einführung der Computertomographie 1971 ermöglichte erstmals die zweidimensionale überlagerungsfreie Darstellung des Körpers. Für die Entwicklung dieser Methode wurden Allan M. Cormack und Godfrey Hounsfield 1979 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet (Raju TN 1979; Kalender et al. 1990).

Technische Weiterentwicklungen führten 1989 zur Einführung des sogenannten Spiraloder Helical-CT. Bei der Spiral-CT wird während einer kontinuierlichen Röhrenrotation auch der Patiententisch mit einer definierten gleichmäßigen Geschwindigkeit vorwärtsbewegt. Im Gegensatz zu der bis dahin verwendeten konventionellen CT, erfolgt bei der Spiral-CT eine kontinuierliche Volumenabtastung, bei der sich der Focus der Röntgenröhre spiralförmig um den Patienten bewegt und ein Bild pro Rotation erzeugt. Hierdurch erfolgt eine sehr viel schnellere Datenakquisition auch längerer Abschnitte (Kalender 1990; Kopka 2002).

1.3.3.1 Multidetektortechnologie

1998 wurden erstmals sogenannte Multidetektor-CT-Geräte (MDCT) klinisch eingesetzt. Mit diesen Systemen wurde eine gleichzeitige Erfassung mehrerer Schichten in Z-Richtung während einer 360°-Röhrenrotation im Subsekundenbereich möglich.

Die MDCT-Geräte erlauben gegenwärtig die simultane Akquisition von bis zu 256 Schichten. Durch die sehr schnelle und zeitgleiche Abtastung mehrerer Schichten können sehr lange Körperabschnitte in sehr kurzer Zeit in submillimeterdünnen Schichtdicken untersucht werden. Für die Leberdiagnostik ergibt sich hiermit die Möglichkeit zur Darstellung des gesamten Organs in weniger als 15 s unter Ausnutzung mehrphasischer Untersuchungsprotokolle (Foley 2002; Kostakoglu 2003).

Beispielhaft finden sich in einem 16-Zeilen-Detektor in einem zentralen Anteil von 10 mm Gesamtbreite 16 Untereinheiten von je 0,625 mm. An beiden Seiten dieses zentralen Anteils der Detektorenreihe befinden sich je vier Detektorenuntereinheiten von 1,25 mm Breite. Es ist folglich möglich, je nach diagnostischer Fragestellung und zu untersuchendem Organsystem, eine der beiden oben genannten Detektorenkonfigurationen (nur zentraler oder zentraler plus peripherer Detektoranteil) zu wählen.

Der 16-Zeilen-CT mit einer Detektorkollimation von 16 x 1,25 mm ermöglicht eine Auflösung von 1-2 mm Schichtdicke bei einer Gesamtdetektorbreite von 20 mm, was eine hohe Untersuchungsgeschwindigkeit erlaubt. Steht jedoch diagnostisch die Darstellung von Feinstrukturen im Vordergrund, kann mit einer Detektorkollimation von 16 x 0,625 mm gearbeitet werden. Im Gegensatz dazu findet sich bei der 64-Zeilen-CT-Technik in der Regel eine homogene Detektorarchitektur mit Submillimeterschichten über die gesamte Detektorbreite.

Die Bildauswertung geschieht mittels CT-Rohdatenrekonstruktion, wobei eine Schichtdicke mit Überlappung (Inkrement) vorgegeben wird. Zur Befundung stehen in der Regel 1-2 mm dicke Schichten mit geringem Partialvolumeneffekt und guter 3-D-Nachbearbeitungsmöglichkeit sowie dickere Schichten zur Darstellung der Dichtewerte in Hounsfield Units (HU) mittels Mittelwert, der in der Aufsicht untereinander liegender Voxel entsteht, zur Verfügung (Denecke 2007).

1.3.3.2 CT-Kontrastmittel

Kontrastmittel in der diagnostischen Radiologie können aus pharmakologischer Sicht in extrazelluläre, organspezifische und Bloodpool-Kontrastmittel unterteilt werden. Als Röntgenkontrastmittel für die Computertomographie existieren zur Zeit extrazelluläre Kontrastmittel. Bei den Röntgenkontrastmitteln werden sogenannte "negative" Kontrastmittel (z.B. Gas, Luft, CO2, NO2 oder Edelgas) und "positive" Kontrastmittel unterschieden. Zu den positiven Kontrastmitteln, die in der Computertomographie eingesetzt werden zählen wasserlösliche nephrotrope Kontrastmittel, wobei sich ionisch und nicht-ionische sowie monomere und dimere Kontrastmittel unterscheiden lassen. Die Verteilung nephrotroper Kontrastmittel im Körper erstreckt sich von dem Blutplasma bis in den Interzellularraum.

Hinsichtlich der Applikationsform ist grundsätzlich eine orale, intravaskuläre und intraartikuläre Kontrastmittelgabe möglich. Bei intravaskulären Kontrastmitteln existierten vormals, wie oben erwähnt, ionische und nicht-ionische Kontrastmittel, wobei ionische Kontrastmittel eine 4- bis 7-mal höhere Osmolalität als Plasma aufweisen (seit dem Jahr 2000 sind ionische Kontrastmittel für die intravasale Applikation aufgrund einer zu hohen Nebenwirkungsrate nicht mehr zugelassen).

Grundsätzlich existieren Kontrastmittel mit unterschiedlich hohen Jodkonzentration. Für die intravenöse CT-Anwendung werden zumeist Jodkonzentrationen zwischen 300 und 400 mg J/ml verwendet. In der vorliegenden Studie wurde das monomere, nichtionische, wasserlösliche Kontrastmittel lopromid (Ultravist 370, Bayer HealthCare, Leverkusen) mit einer Jodkonzentration von 370 mg J/ml verwendet. Die Applikation erfolgte intravenös, die Ausscheidung erfolgt nach einer 1,3-stündigen Verweildauer zu 85 % über die Niere (Lopez Hänninen et al. 2000, Becht et al. 2008).

1.3.3.3 Mehrphasische Untersuchungstechnik

Die intravenöse Kontrastmittelapplikation während der Mehrzeilen-CT-Untersuchung dient in der onkologischen Diagnostik der besseren Detektion solider Tumoren durch gesteigerten Dichteunterschied – vor allem in parenchymatösen Organen – sowie der direkten Visualisierung von Gefäßlumina. Parenchymatöse Organe weisen hierbei ein unterschiedliches Kontrastmittelverhalten auf. Die Zeitverzögerung (sogenanntes "Delay") berücksichtigt die zeitliche Verzögerung zwischen der CT-Datenakquisition und der optimalen Kontrastierung der entsprechenden Organstruktur.

Das Kontrastmittelverhalten der Leber beginnt mit dem arteriellen Einstrom ca. 18-20 s nach Injektion, wobei Möglichkeit der Variation aufgrund der individuell unterschiedlichen Kreislaufzeiten der einzelnen Patienten besteht und stellt den

Startpunkt der arteriellen Kontrastmittelpassage dar. Nach etwas weniger als 40 s nach Kontrastmittelapplikation beginnt die portalvenöse Kontrastmittelpassage durch den portalvenösen Einstrom des Kontrastmittels Milz (V. aus lienalis) und Gastrointestinaltrakt (V. mesenterica superior). Etwa 90 s nach Injektionsbeginn findet in der sogenannten Äguilibriumsphase eine Rezirkulation des Kontrastmittels statt, was den Endpunkt der venösen Kontrastmittelphase darstellt, da der Kontrast der Gefäße gegen das umgebende Lebergewebe verblasst. In seltenen Fällen kann die Erhebung einer Spätphase 3-5 min nach Kontrastmittelinjektion z.B. zur Charakterisierung hämangiomverdächtiger Befunde sinnvoll sein (Lopez Hänninen et al. 2000; Denecke 2007).

Unter Berücksichtigung individueller Kreislaufzeiten und der daraus resultierenden unterschiedlichen Anflutungsverhalten des Kontrastmittels hat sich in der kontrastmittelgestützten Mehrzeilen-CT-Technik das Bolustracking durchgesetzt. Mit diesem halbautomatischen Startmechanismus kann die Verzögerung des Scanbeginns gegenüber des Beginns der Kontrastmittelapplikation so an die jeweilige Kreislaufzeit angeglichen werden, dass die untersuchte Kontrastierungsphase interindividuell konstant ist. Hierbei wird eine sogenannte "Region Of Interest" (ROI) in der Aorta abdominalis definiert, in der eine sequenzielle Messung nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt wird. Sobald in der ROI ein vordefinierter Dichteanstieg gemessen wird, startet die CT-Untersuchung (ggfs. auch mit einer einprogrammierten Verzögerung).

Das Bolustracking ist vor allem bei der früharteriellen Phase der Leberdiagnostik empfehlenswert, da bei den neuen, sehr schnellen CT-Systemen bei langsamer Kreislaufzeit eine zu frühe Untersuchhungsphase ohne ausreichende Gefäß- und Gewebekontrastierung der gesamten Leber droht.

1.3.3.4 Kontrastverhalten hepatozellulärer Karzinome

Im Allgemeinen gilt bezüglich des Kontrastmittelverhaltens, dass sich HCC-Läsionen aufgrund ihrer arteriellen Gefäßversorgung in den frühen Kontrastierungsphasen besonders gut darstellen lassen. Die führende arterielle Gefäßversorgung der HCC-Läsionen ist charakteristisch.

Anhand der morphologischen Ausprägungen und des Kontrastmittelverhaltens der verschiedenen HCC-Formen lässt sich in der CT-Bildgebung eine Typisierung in drei Untergruppen vornehmen. Das expansiv knotig wachsende HCC stellt sich aufgrund seiner das Tumorareal begrenzenden Kapsel, die verzögert Kontrastmittel aufnimmt, in der Spätphase mit hyperdensem Randsaum dar. Die Binnenstruktur erscheint in der späten Kontrastmittelphase mosaikartig. Das infiltrativ wachsende fortgeschrittene HCC lässt sich schwer von dem umgebenden Lebergewebe abgrenzen und geht oftmals mit Gefäßinfiltrationen einher, die leider mittels der CT-Technik nicht detektiert werden können. Das diffus wachsende HCC ist in der CT-Bildgebung durch das Vorhandensein von Satellitenknoten, die als intrahepatische Metastasierung via Pfortaderäste zu werten sind, identifizierbar. Hierbei kommt der Bildgebung die wichtige Aufgabe zu, die Satellitenknoten bzw. multilokulären HCC-Manifestationen zu detektieren, denn der intrahepatisch disseminierte Befall ist ein prognoseverschlechternder Faktor (Buscarini et al. 1996; Allgaier et al. 2002).

Schwierig wird es bei der Detektion von kleinen bzw. sogenannten frühen ("early") HCC-Läsionen, die im Gegensatz zu den fortgeschrittenen HCC-Läsionen nicht immer durch eine arterielle Gefäßversorgung gekennzeichnet sind. Oftmals stellen sie sich wie die dysplastischen Knoten oder die Regeneratknoten in der arteriellen Scanphase als hypodens dar, in der portalvenösen Phase jedoch als hyperdens, da sie eine verzögerte Kontrastmittelanflutung haben und keine so ausgedehnte arterielle Gefäßversorgung. Man nimmt an, dass die HCC-Herde sich langsam aus dysplastischen Knoten entwickeln und deshalb in ihrer frühen Phase in ihrem Kontrastmittelverhalten so sehr den dysplastischen Knoten ähneln (Allgaier et al. 2002).

2. Ziel

Die Lebertransplantation ist eine potenziell kurative Therapie bei ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen im Endstadium und lokal begrenztem HCC. Um die Organallokation zu verbessern, wurde 2006 in Europa der MELD-Score mit den "Standard Exception"-(SE-)Kriterien eingeführt. Dadurch konnte eine Reduktion der Sterblichkeit der auf der Warteliste stehenden Patienten realisiert werden. Die SE-Kriterien geben HCC-Patienten eine höhere Priorität bei der Lebertransplantationsevaluierung.

Die seit Jahren verwendeten Lebertransplantationseinschlusskriterien bei Patienten mit HCC in Leberzirrhose beruhen auf den Milan-Kriterien, die sich auf Anzahl und Größe der HCC-Läsionen in der Leber beziehen. Damit ist die präoperative Evaluation der HCC-Patienten maßgeblich von der bildgebenden Diagnostik abhängig. Die Verfahren, ihnen häufigsten bildgebenden unter die am zur Lebertransplantationsevaluierung eingesetzte CT, werden jedoch regelmäßig wegen der als zu gering erachteten Sensitivität bei der Bestimmung der genauen intrahepatischen Tumorlast kritisiert.

Allerdings hat sich die CT-Technik in den letzten Jahren sehr rasch weiterentwickelt. Die Multidetektortechnologie erlaubt heute sehr viel schnellere Untersuchungen bei höherer Auflösung. Dieses ermöglicht die Durchführung mehrphasischer Akquisitionen in sehr dünnen Schichten. Aufgrund der aktuell verbesserten CT-Technologie aber auch aufgrund der kürzeren Wartezeiten auf ein Spenderorgan ist eine Neubewertung der Genauigkeit der CT bei der präoperativen Bestimmung der hepatischen Tumorlast vor Transplantation wünschenswert, um den Stellenwert der verwendeten Einschlusskriterien neu zu bewerten.

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die diagnostische Genauigkeit der Mehrzeilen-CT (4- und 16-Zeilen-CT) mit einem 4-Phasen-Kontrastmittelprotokoll bei HCC-Patienten vor Lebertransplantation mit den histopathologisch aufgearbeiteten explantierten Lebern als Referenz zu bestimmen. Bewertet wurden der Einzelläsionsnachweis, der Beitrag der einzelnen Kontrastierungsphasen zur Detektion mit Quantifikation der Kontrastanhebung, die Größenbestimmung und schließlich die patientenbasierte Auswertung der diagnostischen Genauigkeit bezüglich der intrahepatischen Tumorlast.
3. Patienten und Methoden

3.1 Auswahl der Studienpatienten

Es wurden alle Patienten, die sich zwischen Januar 2001 und Dezember 2006 aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms am Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, einer Lebertransplantation unterzogen hatten, hinsichtlich eines möglichen Studieneinschlusses geprüft.

Eingeschlossen wurden Patienten, die eine präoperative CT-Untersuchung in der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow-Klinikum der Charité, mittels eines 4- oder 16-Zeilen-CTs entsprechend eines standardisierten 4-Phasen-Kontrastmittelprotokolls erhalten hatten. Ein vollständiger digitaler CT-Datensatz musste verfügbar sein.

Zwischen der CT-Untersuchung und der Lebertransplantation durften nicht mehr als 100 Tage (entsprechend einem Maximalintervall von 90 Tagen zuzüglich eines hypothetischen Terminierungsintervalls von 10 Tagen zwischen Restaging und Transplantation bei MELD-Scoring) liegen (Amitrano et al. 2005).

Zwischen der CT-Untersuchung und der Lebertransplantation durften keine intermittierenden perkutanen Tumorablationen des HCCs durchgeführt worden sein, die potenziell eine Diskrepanz des hepatischen Befundes zwischen CT und histopathologischer Analyse des Explantates verursachen könnten.

Patienten mit vorangegangener TACE wurden ausgeschlossen, um eine Beeinflussung der CT-Befundung durch Lipiodoleinlagerungen zu vermeiden.

Eine ausführliche Dokumentation der histopathologischen Aufarbeitung der explantierten Lebern mit umfassenden, detaillierten Angaben zu Anzahl, Größe und Topographie musste verfügbar sein.

Das Mindestalter für den Einschluss der Patienten war 18 Jahre. Eine schriftliche Einwilligung der Patienten zur wissenschaftlichen Aufarbeitung ihrer Daten musste vorhanden sein.

Die retrospektive Analyse der Daten erfolgte unter Einhaltung der Charité-Richtlinien zum Datenschutz, entsprach den Vorgaben der Ethikkommission und wurde mit positivem Votum beschieden.

3.2 Multidetektor-Computertomographie

Die CT-Daten wurden mittels eines 4-Zeilen- (Somatom Plus 4; Siemens, Erlangen, Deutschland) oder eines 16-Zeilen-Mulitdetektor-CTs (Lightspeed 16 und Pro 16; GE Medical Systems, Milwaukee, U.S.A.) erhoben.

Das Untersuchungsprotokoll bestand aus einer 4-phasischen Abdomen-CT-Untersuchung. Zunächst erfolgte eine native MDCT des Oberbauches. Nach intravenöser Kontrastmittelinjektion folgte eine Untersuchung der gesamten Leber in der früh-arteriellen Kontrastmittel-Phase und der frühen portalvenösen Kontrastmittel-Phase. Abschließend wurde eine MDCT des gesamten Abdomens in der venösen Kontrastierungsphase durchgeführt.

Das verwendete jodhaltige nicht-ionische Kontrastmittel lopromid (Ulravist 370[®], Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) wurde in einer Menge von 100-120 ml intravenös durch eine 18 G Venenverweilkanüle mit einer Flussgeschwindigkeit von 4 ml/s, einem Bolus isotoner Kochsalzlösung in gefolgt von gleicher Flussgeschwindigkeit, injiziert. Die früh-arterielle Kontrastierungsphase wurde mit Hilfe eines halbautomatischen Bolustrackingsystems, mit einer ROI in der Aorta abdominalis in Startposition der geplanten Spirale gestartet (Scan-Initialisierung bei Dichteanstieg auf mehr als 100 HU in der ROI plus ein Standardintervall von 4 s), um eine optimale Anpassung an die individuelle Kreislaufzeit zu erreichen. Daraus resultierte ein Intervall von ca. 20 s von Beginn der Kontastmittelinjektion bis zum Scanbeginn.

Die MDCT in der frühen portalvenösen Phase wurde 20 s nach dem Beginn des arteriellen Scans initiiert, die Verzögerung für die venöse Phase lag damit bei ca. 40 s nach Beginn der Kontrastmittelinjektion. Die MDCT in der venösen Kontrastierungsphase erfolgte mit einer Verzögerung von ca. 80 s nach Beginn der Kontrastmittelapplikation.

Die Scangeschwindigkeiten und -parameter im Standarduntersuchungsprotokoll wurden für die einzelnen Untersuchungsschritte unterschiedlich gewählt, um eine hohe räumliche Auflösung in den beiden frühen Kontrastierungsphasen für die feinanatomische Visualisierung von Gefäßstrukturen zu ermöglichen, während in der nativen und der venösen Phase zur Dosisreduktion eine gröbere Detektorkollimation verwendet wurde.

Scanparameter 4-Zeilen-CT:

Arterielle und portalvenöse Kontrastierungsphase:

Röhrenspannung:	120 kV		
Röhrenstromstärke:	200-300 m	A	
Rotationszeit:	0,5 s		
Detektorkollimation:	4 x 1 mm		
Tischvorschub:	6-8 mm/Gantry-Rotation		
Bildrekonstruktion:	Primär:	Schichtdicke 1 mm/Inkrement 0,5 mm	
Sekundär: Schichtdic		Schichtdicke 3 mm/Inkrement 3 mm	
Scandauer:	12,5-16,7 s pro 20 cm Scanlänge		

Native und venöse Kontrastierungsphase:

Röhrenspannung:	120 kV		
Röhrenstromstärke:	200-300 mA		
Rotationszeit:	0,5 s		
Detektorkollimation:	4 x 5 mm		
Tischvorschub:	20-30 mm/Gantry-Rotation		
Bildrekonstruktion:	Primär:	Schichtdicke 5 mm/Inkrement 5 mm	
Scandauer:	12,5-16,7	s pro 20 cm Scanlänge	

Scanparameter 16-Zeilen-CT:

Arterielle Kontrastierungsphase:

Röhrenspannung:	120 kV		
Röhrenstromstärke:	Röhrenstrommodulation (AutomA [®] , GE)		
	Minimum-Maximum: 100-350 mA		
Rotationszeit:	0,7 s		
Detektorkollimation:	16 x 0,625 mm		
Tischvorschub:	9,37 mm/Gantry-Rotation		
Bildrekonstruktion:	Primär: Schichtdicke 0,625 mm/Inkrement 0,625 mm		
	Sekundär: Schichtdicke 3,75 mm/Inkrement 3,75 mm		
Scandauer:	14,9 s pro 20 cm Scanlänge		

Portalvenöse Kontrastierungsphase:

Röhrenstromstärke:	Röhrenstrommodulation (AutomA®, GE)		
	Minimum-Maximum: 100-350 mA		
Rotationszeit:	0,7 s		
Detektorkollimation:	16 x 1,25 mm		
Tischvorschub:	27,5 mm/Gantry-Rotation		
Bildrekonstruktion:	Primär:	Schichtdicke 1,25 mm/Inkrement 1,25 mm	
	Sekundär: 3,75mm/Inkrement 3,75 mm		
Scandauer:	5,1 s pro 20 cm Scanlänge		

Native und venöse Kontrastierungsphase:

Röhrenspannung:	120 kV		
Röhrenstromstärke:	Röhrenstrommodulation (AutomA [®] , GE)		
	Minimum-Maximum: 100-350 mA		
Rotationszeit:	0,7 s		
Detektorkollimation:	16 x 1,25 mm		
Tischvorschub:	35 mm/Gantry-Rotation		
Bildrekonstruktion:	Primär: Schichtdicke 1,25 mm/Inkrement 1,25 m		
	Sekundär: Schichtdicke 5 mm/Inkrement 5 mm		
Scandauer:	4 s auf 20 cm Scanlänge		

3.3 Pathologie und Histopathologie

In allen Fällen lag die gesamte explantierte Leber zur makroskopischen und histopathologischen Evaluation vor, die Analyse wurde von erfahrenen Pathologen durchgeführt.

Es erfolgte die eingehende makroskopische Begutachtung der gesamten Leber, die in 5 mm dicke Scheiben geschnitten wurde. Hierbei wurde jede fokale Läsion mit Größe (größter Durchmesser in mm), Farbe, Form und Position (Lappen- und Segmentangabe, Messung der kürzesten Distanz zum Leberhilus und der Leberkapsel) protokolliert.

Zur histologischen Begutachtung wurden Proben von allen suspekten Läsionen entnommen und nach entsprechenden Färbungen mikroskopisch analysiert, um die definitive Diagnose zu bestimmen.

Angrenzende Läsionen wurden als separate Tumoren (Satellitenherde oder multifokales HCC) gewertet, wenn eine Gewebsbrücke intakten Lebergewebes zwischen den benachbarten Läsionen nachgewiesen werden konnte. Läsionen mit konfluierendem Wachstumsmuster der Tumorsatelliten wurden als Einzelläsion zusammengefasst. Falls mehr als 10 separate Läsionen vorlagen, wurde auf eine Zählung der Einzelherde verzichtet und die Leber als disseminiert befallen definiert.

3.4 Interpretation der Bildgebung

Die Analyse der CT-Bilder erfolgte ausschließlich an einer dedizierten CT-Workstation (Advantage Windows 4.3; GE Medical Systems; Milwaukee, U.S.A.), die auch dreidimensionale Reformatierungen der dünnschichtigen Datensätze ermöglicht.

Die retrospektive Befundung wurde von zwei unabhängigen Radiologen, verblindet gegenüber dem klinischen Befund (Zirrhosegrad, MELD-Score, SE, Lebend- oder Leichenspende, etc.), Serumparametern (z.B. AFP-Wert) und pathologischen Ergebnissen der explantierten Lebern durchgeführt. Den Befundern war bekannt, dass es sich ausschließlich um Patienten handelte, die wegen der Diagnose HCC lebertransplantiert wurden. Beide Radiologen hatten eine mehr als 5-jährige Erfahrung in der Begutachtung von abdominellen CT-Aufnahmen.

Bei der Befundung wurde analog zum Vorgehen der Pathologen jede fokale Läsion mit Größe (größter Durchmesser in mm) und Position (Lappen- und Segmentangabe) protokolliert. Darüber hinaus wurde eine Dignitätsbewertung (maligne/benigne) und eine Entitätsbewertung (z.B. HCC, CCC, Metastase, FNH, Hämangiom, Zyste, Shunt, Regeneratknoten usw.) durchgeführt, wobei sich die Befunder eindeutig für eine Diagnose entscheiden mussten.

Um klinische Routinesituation eine nachzuahmen, wurden alle vier Kontrastierungsphasen zusammen gesichtet. Die Bewertung hinsichtlich Sichtbarkeit (binär sichtbar/nicht sichtbar) wurde für jede einzelne Läsion in ieder Kontrastierungsphase dokumentiert. Die Größenmessung wurde in der Scanphase durchgeführt, in der die zu evaluierende Läsion am besten sichtbar war. Angrenzende Läsionen wurden als separate Tumoren (Satellitenherde oder multifokales HCC) wenn eine Gewebsbrücke intakten Lebergewebes zwischen gewertet, den benachbarten Läsionen nachgewiesen werden konnte. Läsionen mit konfluierendem Wachstumsmuster der Tumorsatelliten wurden als Einzelläsion zusammengefasst. Falls mehr als 10 separate Läsionen vorlagen, wurde auf eine Zählung der Einzelherde verzichtet und die Leber als disseminiert befallen definiert. Die Dichte der Läsionen wurde auf einer repräsentativen Schicht im Zentrum der Läsion mittels einer ROI, die die gesamte Läsion erfasste und das angrenzende Lebergewebe aussparte, gemessen; dies geschah mit jeder protokollierten Läsion in jeder Scanphase, falls die Läsion nicht in der Scanphase visualisiert war, wurde die mittlere Dichte des normalen Lebergewebes als Läsionsdichte herangezogen. Die Dichte des gesunden Leberparenchyms wurde ebenfalls in jeder Scanphase mittels einer ROI im Zentrum der Leber unter Ausschluss von großen Gefäßen und biliären Strukturen gemessen. Als Dichte wurde der mittlere HU-Wert der ROI protokolliert.

Um Referenzdaten zu generieren, wurden anschließend im Konsensus nochmals alle CT-Untersuchungen mit dem histopathologischen Befund korreliert, wobei jede einzelne in der CT oder in der histopathologischen Aufarbeitung erfasste Läsion einem Korrelat in der jeweils anderen Methode zugeordnet wurde. Die histopathologische abschließende Diagnose galt hierbei als Referenzstandard, und dementsprechend wurden falsch bewertete bzw. nicht visualisierte Läsionen in der CT als falsch-positiv bzw. falsch-negativ protokolliert.

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels der SPSS-Software (Version 11.0.4, SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.) durchgeführt. Alle quantitativen Daten (wie Patientenalter, Zeitintervall von CT Aufnahme bis zur Transplantation, Läsionsgröße und Läsions- bzw. Leberdichte) wurden als Mittelwert (± Standardabweichung) und Bereich angegeben. Deskriptive statistische Basisparameter (d.h. Sensitivität, Spezifität, postitiver Vorhersagewert, negativer Vorhersagewert, Genauigkeit) wurden in Bezug auf Detektion der HCC-Läsionen mittels der Standardformeln berechnet.

Um die Interobservervariabilität in der Detektion der HCC-Läsionen abzuschätzen (inklusive aller histopathologisch gesicherten HCC-Läsionen und aller Läsionen, die zumindest von einem Observer in mindestens einer Kontrastmittelphase auffindbar waren), wurde die Kappa-Statistik verwendet.

Unterschiede in der Dichte der Läsionen im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe wurden mit dem Wilcoxon-Test (zweiseitig, exakt, 5 %-Signifikanzniveau) bemessen. Die Korrelation von CT- und Referenz-Diameter wurde in Abhängigkeit von QQ-Plots (Quantile-Quantile-Plot) und KS-Test (Kolmogorov-Smirnov-Test) mit dem nichtparametrischen Spearman-Koeffizienten überprüft. Nicht sichtbare Läsionen wurden in der CT-Messung mit 0 mm Diameter gemessen. Um Abweichungen der Observer von den Referenzwerten zu visualisieren wurde mittels des Bland-Altman-Plots die Differenz des CT-Wertes und des Referenzwertes gegenüber dem Durchschnitt der beiden Werte aufgetragen (nur CT-positive Läsionen).

4. Ergebnisse

4.1 Patienten und Läsionen

Insgesamt erfüllten 32 Patienten (28 Männer; 4 Frauen), mit einem durchschnittlichen Alter von 56,7 Jahren (Standardabweichung ±7,3 Jahre), die Einschlusskriterien (Tabelle 5). Darunter befand sich 1 Patient mit disseminiertem intrahepatischem Befall und 1 Patient, der sich einer Radiofrequenzablation einer einzelnen HCC-Läsion bereits vor der CT-Untersuchung unterzogen hatte und bei dem sich in der explantierten Leber kein vitales Restgewebe im Ablationsareal zeigte. Bei den verbleibenden 30 Patienten fanden sich in der histopathologischen Analyse insgesamt 76 HCC-Läsionen, darunter waren 13 Patienten mit je 1 HCC-Läsion, 6 Patienten mit je 2 HCC-Läsionen, 4 Patienten mit je 3 HCC-Läsionen, 3 Patienten mit je 4 HCC-Läsionen, 1 Patient mit 5 HCC-Läsionen, 2 Patienten mit je 6 HCC-Läsionen und 1 Patient mit 10 HCC-Läsionen. 25 Patienten hatten einen unilobären und 7 Patienten einen bilobären Befall. Die durchschnittliche Größe der Läsionen betrug 27 mm (Standardabweichung ± 20 mm; Bereich 2-80 mm), darunter waren 37 Läsionen mit mehr als 20 mm Durchmesser, 18 Läsionen mit einem Diameter zwischen 10 und 20 mm und 21 Läsionen, deren Durchmesser weniger als 10 mm betrug. Des Weiteren war in der Gruppe der eingeschlossenen Patienten ein Patient mit bifokalem fibrolamellären HCC sowie ein anderer Patient mit unilokulärem Tumor und 5 hepatozellulären Dysplasien. (Tabelle 5).

Tabelle 5:

Charakterisierung der Patienten und der Läsionen

	A 11		
Patienten	Anzahl	32	
	Geschlecht	Weiblich	4
		Männlich	28
	Alter (Jahren)	Mittelwert (± SD)	56,7 (± 7,3)
		Bereich	37-67
Zirrhose		A	9
	Child-Pugh score	В	19
		С	4
	Ursache	Nutritiv-toxisch	10
		HBV	5
		HCV	17
Zeitintervall	Zwischen CT und	Mittelwert (± SD)	62.4 (± 24.8)
	Lebertransplantation (Tagen)	Bereich	5-100
СТ	Scannertyp	4-Zeilen	9
		16-Zeilen	23
HCC-Läsionen	Anzahl		76
	Größe (mm)	Mittelwert (± SD)	27 (± 20)
		Bereich	2-80

Abkürzungen: CT = Computertomograpie; HCC = hepatozelluläres Karzinom; SD = Standarddeviation; HBV-Infektion; HCV-Infektion).

4.2 Detektion der Läsionen

In der läsionsbasierten Analyse detektierte Observer 1 in den vollständigen MDCT-Datensätzen insgesamt 87 fokale Läsionen, wovon er 66 als HCC bewertete. Observer 2 detektierte eine Gesamtzahl von 94 Läsionen, von denen 74 als HCC bewertet wurden. Die Interobservervariabilität von Observer 1 und 2 für die HCC-Detektion zeigte einen Kappa-Wert von 0,722 (p < 0,001). Wenn alle Scanphasen nebeneinander zur Bewertung herangezogen wurden lag die Sensitivität und Spezifität von Observer 1 damit jeweils bei 78 % und 81 %; Observer 2 erreichte jeweils 83 % und 69 %. Alle Werte wurden retrospektiv erhoben.

Bei der Stratifizierung der Läsionen nach Größe identifizierte Observer 1 insgesamt 33 von 37 HCC-Herden mit einem Diameter von über 20 mm, was einer Sensitivität und einem positiven prädiktiven Wert (PPV) von jeweils 89 % und 100 % entspricht. Für Observer 2 ergaben sich mit 35 von 37 detektierten HCC-Läsionen größer als 20 mm eine Sensitivität von 95 % und ein PPV von 100 %.

Bei der alleinigen Analyse von Läsionen mit dem Durchmesser von 11-20 mm betrug die Sensitivität für Observer 1 und 2 jeweils 94 % (17 von 18 vorhandenen HCC-Läsionen) und der PPV betrug 81 % und 71 %.

Für Läsionen mit einem Durchmesser von \leq 10 mm fiel die Sensitivität von Observer 1 auf 43 % (9/21 HCC-Läsionen) und für Observer 2 auf 53 % (11/21 HCC-Läsionen). Der PPV betrug für Observer 1 hierbei 82 % (9/11) und für Observer 2 lag er bei 79 % (11/14). (Tabelle 6).

Tabelle 6:

HCC-Detektionsrate in der Leber

HCC-Läsionen	Observer	Sensitivität	Spezifität*	PPV
Alle Läsionen (n = 108; histopathologisch – gesichert n = 76; andere Läsionen im CT, n = 32)	1	78 %	81 %	91 %
	2	83 %	69 %	86 %
Größe > 20 mm,	1	89 %		100 %
n = 37 [§]	2	95 %		100 %
Größe 11-20 mm	1	94 %		81 %
n = 18 [§]	2	94 %		71 %
Größe ≤ 10 mm	1	43 %		82 %
n = 21 [§]	2	53 %		79 %

Abkürzungen:* *Spezifitätswert aller detektierter Läsionen*; [§] *histopathologisch gesichert PPV = positiver prädiktiver Wert.*

Bei Betrachtung der mittleren Detektionsrate beider Observer für die einzelnen Kontrastierungsphasen zeigt sich, dass der Anteil der visualisierten HCC-Läsionen 30 % in der nativen Scanphase, 74 % in der arteriellen Scanphase, 59 % in der portalvenösen Scanphase und 40 % in der venösen Scanphase betrug.

Beim Vergleich der arteriellen mit der portalvenösen Phase konnten im Durchschnitt 50 % der HCC-Läsionen in beiden Phasen detektiert werden. Weitere 33 % aller HCC-Läsionen konnten nur in einer der beiden Phasen erfasst werden. Hierbei waren mit 24 % aller HCC-Herde mehr Läsionen ausschließlich in der arteriellen Phase sichtbar, während durch die portalvenöse Phase weitere 9 % zur Gesamtdetektionsrate

beigesteuert wurden. Die verbleibenden durchschnittlich 17 % aller HCC-Läsionen wurden weder in der arteriellen noch in der portalvenösen Phase erfasst.

Demgegenüber konnten in der nativen und der venösen Scanphase keine zusätzlichen Läsionen detektiert werden. Die venöse Scanphase wurde für die Charakterisierung von Läsionen als hilfreich empfunden, was jedoch nicht als Studienendpunkt objektiviert wurde.

Abbildung 1:

Mehrphasische kontrastmittel-gestützte Mehrzeilen-CT mit Darstellung eines 20 mm großen HCC im Lebersegment V/VI Hyperdense Tumordarstellung die nur in der arteriellen Untersuchungsphase (b), nicht aber in der nativen (a), der portalvenösen (c) und allenfalls als diskrete hypodense Strukturstörung in der venösen (d) Untersuchungsphase erkennbar ist.



Abbildung 2:

Mehrphasische kontrasmittel-gestützte Mehrzeilen-CT mit Darstellung eines 15 mm großen HCC, das nur in der portalvenösen Untersuchungshase (c), nicht aber in der nativen (a), der arteriellen (b) oder venösen (d) Untersuchungsphase sichtbar ist.



4.3 Kontrastmittel-Charakteristik

Das Kontrastmittelverhalten der HCC-Läsionen und des umgebenden Lebergewebes ist in Abbildung 3 dargestellt.

In der nativen Untersuchung betrug die durchschnittliche Dichte der HCC-Läsionen 52 HU (Standardabweichung ± 6 HU), bei der Leber betrug sie 53 HU (Standardabweichung ± 5 HU) und war nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,066).

In der arteriellen Phase zeigten die HCC-Läsionen im Vergleich zur nativen Untersuchung einen starken mittleren Kontrastanstieg (79 HU \pm 25 HU Standardabweichung), während sich für die Leber nur eine geringe mittlere Dichteanhebung (60 HU \pm 7 HU Standardabweichung) gegenüber der nativen Serie zeigte. Der Unterschied des Kontrastanstiegs der HCC-Läsionen vs. Leberparenchym war hochsignifikant (p < 0,001).

In der portalvenösen Kontrastierungsphase zeigte sich ein weiterer mittlerer Kontrastanstieg der HCC-Läsionen (98 HU \pm 25 HU Standardabweichung), es fand sich jetzt auch ein deutlicher Kontrastanstieg des umgebenden Lebergewebes (84 HU \pm 13 HU Standardabweichung), wobei der Unterschied des mittleren Kontrastanstiegs noch signifikant war (p < 0,001).

In der venösen Kontrastierungsphase war ein geringer Kontrastmittel-wash-out gemittelt über alle HCC-Läsionen zu beobachten (94 HU \pm 16 HU Standardabweichung), während das Lebergewebe weiter an Kontrast zunahm (97 HU \pm 13 HU Standardabweichung). Dies führte zu einer mittleren Kontrastumkehr, der Unterschied der HU-Mittelwerte war signifikant (p = 0,010).

Da sich nicht alle HCC-Läsionen gleichsinnig entsprechend des durchschnittlichen Trends verhalten, wurde auch der Betrag des Dichteunterschieds zwischen HCC und Leber betrachtet. Der Dichteunterschied zwischen HCC-Läsion und umgebendem Lebergewebe, gemessen als absolute HU-Differenz ohne Berücksichtigung eines positiven oder negativen Kontrastes, lag in der arteriellen Phase im Mittel bei 23 HU (\pm 22 HU Standardabweichung) und war signifikant höher im Vergleich zum mittleren Dichteunterschied von 16 HU (\pm 21 HU Standardabweichung) in der portalvenösen Phase (p = 0,090). Auch im Vergleich zu den übrigen Serien zeigten sich signifikant höhere Werte für die arterielle Phase (Abbildung 3).





Kontrastverhalten von HCC-Läsionen ("◆") und Lebergewebe ("■") während der nativen (1), arteriellen (2), portalvenösen (3) und venösen Untersuchungsphase (4). Betrag der absoluten HU-Differenz zwischen HCC-Läsionen und umgebendem Lebergewebe ("▲").

Dichtewerte in Hounsfield Units (HU).

4.4 Größenbestimmung

Die Größenkorrelation für die Diameter in der CT-Bildgebung und den Ergebnissen der Pathologie sind in Abbildung 4 wiedergegeben. Insgesamt betrug die Korrelation der Diameterbestimmung für alle Läsionen (nicht erfasste Läsionen wurden für die Observer mit 0 mm dokumentiert) r = 0,784 (p < 0,001) für Observer 1 und r = 0,888 (p < 0,001) für Observer 2.

Der Unterschied der im CT gemessenen Durchmesser (nur sichtbare HCC-Läsionen) und der im Leberexplantat gemessenen mittleren Werte betrug -1,6 mm (Standardabweichung \pm 7,1 mm; Bereich -15 mm bis +22 mm) für Observer 1 und -0,1 mm (Standardabweichung \pm 5,2mm; Bereich –14 mm bis +14 mm) für Observer 2, so dass tendenziell eine Unterschätzung der Läsionsgröße vorlag. Die Streubreite der Differenzen ist in Abbildung 4 a-c dargestellt.

Abbildung 4 a, b: Läsionale Diameter-Korrelation CT vs. Pathologie



Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Abweichung der Läsionsdiameter CT versus Pathologie bei Observer 1 (a) und Observer 2 (b).



Diameterbestimmung der HCC-Läsionen im Vergleich CT versus. Pathologie (Boxplotdarstellung; Observer 1: +/ –; Observer 2: º/--).

4.5 Genauigkeit

Bei Observer 1 zeigten sich insgesamt 6 falsch-positive und 15 falsch-negative Befunde. Observer 2 dokumentierte 10 falsch-positive Befunde und erfasste 11 HCC-Läsionen nicht.

Unter den falsch-positiven Läsionen waren 5 hepatozelluläre Neoplasien bei einem Patienten, welche von Observer 2 detektiert und als HCC fehlinterpretiert wurden. Observer 1 dokumentierte einen der 5 dysplastischen Knoten und sah diesen als HCC an, während er die 4 anderen Dysplasien nicht dokumentierte. Weitere falsch-positive Läsionen entsprachen Regeneratknoten, die in der histopathologischen Dokumentation explizit als makroregenerative Knoten gewertet wurden (Observer 1, n = 2; Observer 2, n = 4). Darüber hinaus dokumentierte Observer 1 insgesamt 3 Läsionen und Observer 2 eine Läsion, die in der Histopathologie kein Korrelat fanden.

Falsch-negative Läsionen im CT wurden entweder nicht entdeckt (Observer 1, n = 15; Observer 2, n = 11) oder als Hämangiom (von beiden Observern in zwei Fällen) bzw. als Regeneratknoten fehlinterpretiert (Observer 2, n = 1).

Insgesamt betrug für Observer 1 die Sensitivität 78 %, die Spezifität 81 % und die Genauigkeit 81 %. Für Oberserver 2 fand sich eine Sensitivität von 83 %, eine Spezifität von 69 % und die Genauigkeit betrug 81 %.

4.6 Patientenbasierte Analyse

In einer patientenbasierten Analyse der Observerergebnisse für die vollständigen CT-Datensätze wurde das Vorhandensein eines HCCs bei 31 Patienten richtig eingestuft, wobei aber den Untersuchern bekannt war, dass eine HCC-Erkrankung vorlag. Der Patient mit dem disseminierten Befall der Leber und der Patient mit lokaler Kontrolle der HCC-Läsion nach RFA wurden von beiden Observern korrekt eingestuft. Die korrekte Identifikation aller HCC-Läsionen bei einem Patienten durch Observer 1 und Observer 2 war jeweils bei 22 Patienten (69 %) und 23 Patienten (72 %) gegeben. Die Zahl der HCC-Läsionen wurde bei 7 Patienten (22 %) von Observer 1 und bei 6 Patienten (19 %) von Observer 2 unterschätzt. Von beiden Observern wurde die Tumorlast bei jeweils 3 Patienten (9 %) überschätzt.

5. Diskussion

In der Analyse der UNOS-Datenbank zur Genauigkeit bildgebender Verfahren in der Beurteilung der hepatischen Tumorlast von HCC-Patienten vor Lebertransplantation wurde für keines der geprüften Verfahren ein befriedigendes Ergebnis berichtet. Vor dem Hintergrund der sehr schnellen und zum Teil auch umfänglichen technischen Weiterentwicklung bildgebender Verfahren (z.B. Sonographie, CT, MRT) erscheint eine Neubewertung dieser Ergebnisse notwendig. Darüberhinaus wurden die Bedingungen für die Transplantation durch die Einführung des MELD-Scores und der SE-Kriterien mit kürzeren Zeitabständen zwischen Evaluation und Transplantation sowie durch Einführung repetitiver Reevaluierungen innerhalb von 90 Tagen grundlegend geändert (Jung et al. 2008).

Für CT-Anwendungen existieren bereits eine Reihe von Untersuchungen in verschiedenen Untersuchungstechniken mit unterschiedlichen Gerätetypen. Allerdings liegt unseres Wissens bis heute noch keine Studie vor, die den Einsatz der 4- und 16-Zeilen-CT mit mehrphasischen Kontrastmittelprotokollen mit dem Referenzstandard der vollständig explantierten und umfänglich histopathologisch aufgearbeiteten Leber geprüft hat. Vor diesem Hintergrund wird eine entsprechend exakte Neubewertung der aktuellen "State Of The Art" CT-Technik bei dieser Fragestellung gefordert (Lopez Hänninen et al. 1998; Valls et al. 2004; Iannaconne et al. 2005).

Das Studiendesign in der vorliegenden Arbeit schloss retrospektiv 32 Patienten ein, die eine Lebertransplantation aufgrund eines HCCs in Leberzirrhose erhalten hatten und die Studieneinschlusskriterien erfüllten. Der Beginn des Einschlusszeitraums 2001 war vordefiniert durch die Inbetriebnahme eines digitalen Bildspeichers, der die Evaluierung von ultradünnschichtigen Rekonstruktionen ermöglichte, die vorher nicht archiviert wurden. In diesem Zeitraum wurden im Wesentlichen zwei Generationen von CT-Geräten für die Patientenevaluierung verwendet. Voraussetzung für den Studieneinschluss war die Untersuchung mit einem 4- oder 16-Zeilen-MDCT-System, den jeweils aktuellsten gebräuchlichen CT-Scannern.

Wie in der vorliegenden Studie gezeigt, wurde ein Zeitintervall von maximal 100 Tagen zwischen abdomineller CT-Bildgebung und Lebertransplantation gewählt. Die novellierte

Listung der Patienten zur Transplantation nach MELD sieht vor, dass Patienten mit SE-Kriterien (z.B. HCC), die die Milan-Kriterien erfüllen, alle 90 Tage reevaluiert werden, um einen Tumorprogress frühzeitig zu erfassen und so zu verhindern, dass sie aufgrund eines Progresses von der Transplantation ausgeschlossen werden (Amtrano et al. 2005).

Weiterhin ist ein zeitlich kurzes Intervall zwischen CT und Transplantation zu fordern, um potenzielle Differenzen zwischen bilddiagnostischem und histopathologischem Befund durch eine zwischenzeitliche Tumorprogression zu vermeiden bzw. zu minimieren. Somit ist das gewählte 100-Tage-Intervall diesen neuen Gegebenheiten angepasst.

Es existieren zwar durchaus Studien, bei denen zum Teil sehr lange Zeitintervalle zwischen Bildgebung und Transplantation toleriert wurden (Rode et al. 2001, maximal 180 Tage; Teefey et al. 2003, maximal 482 Tage; Freeney et al. 2003, maximal 413 Tage), woraus jedoch eine Verschlechterung der Vergleichbarkeit resultiert. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch eine Studie von Freeman et al., die an 789 Lebern gezeigt hat, dass eine innerhalb von 90 Tagen vor der Transplantation durchgeführte Bildgebung eine genauere Einschätzung der Tumorlast ermöglicht (Freeman 2006a). Im Umkehrschluss sollte mit dem gewählten Intervall und dem histopathologischen Referenzstandard in der vorliegenden Studie eine exaktere Einschätzung der Genauigkeit der CT für den HCC-Nachweis ermöglicht werden.

In Übereinstimmung mit anderen Studien wurden in der hier vorliegenden Studie Patienten, die zwischen der CT-Untersuchung und der Lebertransplantation eine intermittierende lokale Tumortherapien hatten, ausgeschlossen, da hier potenziell eine Diskrepanz des hepatischen Befundes zwischen CT und histopathologischer Analyse des Explantates verursacht werden könnte. Dies galt auch für Patienten, die bereits eine TACE im Vorfeld erhalten hatten, da die verbliebenen Lipiodolspuren einen Einfluss auf die Detektabilität und Charakterisierung der Tumoren und natürlich auch die Dichtemessung haben (Taouli et Krinsky 2006).

Unabhängig von diesem Einschluss – bzw. Ausschlusskriterium der Studie ist der Nutzen der lokoregionären Tumortherapie durch Verlangsamung der Tumorprogression, Downstaging und Erhalt des Listenplatzes zur Lebertransplantation sowie bei einem selektionierten Patientekollektiv mit einer verbesserten Überlebensrate nach Lebertransplantation relativ unbestritten (Freeman et al. 2006b). Jedoch wurde in unserer Studie durch dieses notwendige Selektionskriterium die Anzahl der eingeschlossenen Patienten stark reduziert, da bei vielen Patienten im genannten Zeitraum eine Bridging-Therapie vor Transplantation durchgeführt wurde.

Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Studie ist der retrospektive Ansatz, da Zuordnungsfehler sich direkt auf die Detektionsgenauigkeit auswirken könnten. Die Studiengruppe um Burrel hat versucht, sich diesem Detektionsfehler durch direkte Korrelation der CT-Untersuchung mit histopathologisch auffälligen Knoten im Leberexplantat zu entziehen. Grundsätzlich gilt es aber natürlich auch den Wert der Genauigkeit der pathologischen Evaluation der Läsionen zu diskutieren, da auch hier Fehlinterpretationen möglich sind (Burrel et al. 2003; Freeman et al. 2006b).

5.1 HCC-Detektion

Die Vergabe von SE-Punkten im MELD-Verfahren für HCC-Patienten auf der Warteliste für die Lebertransplantation erfolgt nach den Milan-Kriterien. Diese beruhen auf Läsionsanzahl und Läsionsgröße, wobei die Kriterien bei einem singulären HCC kleiner als 5 cm oder bei nicht mehr als drei HCC-Knoten zu je nicht mehr als 3 cm Diameter als erfüllt gelten. Hieraus leitet sich ab, dass zunächst die Detektion jeder einzelnen HCC-Manifestation in der Leber von Bedeutung ist.

In der vorliegenden Studie wurde die vollständig entnommene Leber als Referenzstandard genutzt, ein Vorgehen, dass beim HCC von großer Bedeutung ist, da beim HCC in Zirrhose ein multifokaler Befall möglich ist, der in anderen Publikationen als mögliche Fehlerquelle berichtet wurde (Taouli et Krinsky 2006).

In der vorliegenden Studie wurde in allen 32 Fällen das HCC-Leiden korrekt erkannt, wobei einer der 32 Patienten bereits vor der CT-Diagnostik eine RFA erhalten hatte und das Ablationsareal von beiden Befundern korrekt als lokal kontrolliert bewertet wurde. In diesem Zusammenhang lässt sich aus dem einzelnen Fall sicherlich keine Schlussfolgerung auf eine zuverlässige Diagnostik mittels CT nach RFA von HCC-Knoten ableiten. Allerdings existieren Daten, die belegen, dass die CT für diese Fragestellung geeignet, wenn auch der Ultraschalluntersuchung unter Verwendung einer Levovist-Infusion, unterlegen ist (in 47 % der Fälle zeigte das triphasische Spiral-

CT eine Kontrastaufhellung nach RFA, die Ultraschalluntersuchung mit Levovist in 72,5 %; Vallone et al. 2003).

Die läsionsbezogene Analyse erbrachte eine Gesamtsensitivität der beiden Observer bei Beurteilung der vollständigen Datensätze in allen Untersuchungsphasen von 78 % bzw. 81 %. Stratifiziert nach Läsionsgröße, ergeben sich Sensitivitäten von 89 % (Observer 1) und 95 % (Observer 2) bei einem Tumordurchmesser über 20 mm. Die Sensitivität beider Befunder lag bei 94 % für Läsionsgrößen von 11-20 mm und bei 43 % für Läsionen unter 10 mm Durchmesser für Observer 1 und 53 % Sensitivität für Observer 2. Somit ergibt sich die auffälligste Einschränkung der Detektabilität für Kleinstläsionen unter 1 cm Diameter, ein Zusammenhang, der auch aus anderen Studien bekannt ist (Lopez Hänninen et al. 1998, Lim et al. 2002).

In einer Studie an 159 Patienten, bei der ein 4-Zeilen-CT zur Anwendung kam, zeigte sich bei Läsionen > 20 mm eine Sensitivität von 100 %, für Läsionen < 20 mm von 81-83 % (Auswertung aller Kontrastierungsphasen; lannaccone et al. 2005). Diese Studie benutzt als pathologischen Referenzstandard jedoch nicht eine vollständig explantierte Leber, sondern Leberteilresektate und Leberbiopsien.

In einer weiteren Studie mit einem 3-phasischen Spiral-CT ergab sich für Läsionen < 20 mm eine Sensitivität von 83 %, für Läsionen mit einem Diameter von 5-10 mm eine Sensitivität von 20 % (Lim et al. 2002). Eine Vergleichsuntersuchung 16-Zeilen-CT vs. Magnetresonanztomographie mit extrazellulärem gadoliniumhaltigen Kontrastmittel, ergab für Läsionsgrößen < 10 mm eine begutachterabhängige Sensitivität von 41 bis 47 % (Kim YK et al. 2006b).

Ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse der Mehrzeilen-CT vs. der entnommenen Empfängerlebern muss sich auf den Vergleich mit der Einzeilen-CT beschränken, da Zurzeit keine vergleichbaren Arbeiten existieren. Hierbei fällt auf, dass gegenüber der älteren Technik, bei der in der Regel ein 2-phasisches Untersuchungsprotokoll angewendet wurde, die Sensitivität für größere Läsionen zum Teil ähnlich ist, aber bei Läsionen < 10 mm deutlich niedriger liegt. So konnte im Vergleich zu einer Studie aus dem eigenen Hause (Lopez Hänninen et al. 1998) eine Verdopplung der Detektionsrate von Läsionen unter 10 mm Durchmesser von 20 % (nur transplantierte Patienten) auf 43 % (Observer 1) bzw. 53 % (Observer 2) beobachtet werden, während hier die Sensitivität für größere Läsionen (für Läsionsdiameter von 12 bis 20 mm 82 % und für Läsionsdiameter von 21 bis 30 mm 86 % Sensitivitätsrate) mit der aktuellen Studie (für Läsionsdurchmesser von 11 bis 20 mm 94 % und für Läsionsdurchmesser > 20 mm 89 % bis 95 %) durchaus vergleichbar ist.

Demgegenüber erreichten Valls et al., die ebenfalls ein 1-Zeilen-Spiral-CT kombiniert mit einem 2-Phasenprotokoll verwendeten, für Läsionsgrößen über 20 mm eine Sensitivität von nur 61 %, was in der vorliegenden Studie mit über 89 % bis 95 % weit übertroffen wurde; eine Stratifizierung bzw. Sensitivitätsangabe für Läsionen im Subzentimeterbereich erfolgte in der Studie von Valls et al. nicht. Andere Studien, bei denen eine Stratifizierung der Sensitivitäten für Kleinstläsionen erfolgte, zeigen ebenfalls sehr geringe Detektionsraten (Lim et al. 2002, Sensitivitätsrate von 20 % für Läsionen < 10 mm).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass durch die Verwendung von Mehrzeilengeräten die Detektion von Leberläsionen < 10 mm Größe den 1-Zeilen-Geräten überlegen ist. Allerdings kann dieser Effekt nicht alleine aufgrund von Partialvolumeneffekten erklärt werden, da auch bei der 1-Zeilen-CT bereits Schichtdicken von 5 mm Standard sind. Als weiterer wesentlicher Faktor ist die höhere Untersuchungsgeschwindigkeit mit der Möglichkeit, während der ersten Kontrastmittelpassage mehrere Untersuchungen durchzuführen, zu nennen. Dies stellt naturgemäß einen Vorteil für die Detektion der hauptsächlich arteriell versorgten HCC-Läsionen und anderer hypervaskularisierter Läsionen dar. Durch die hohe Untersuchungsgeschwindigkeit ergibt sich neben der Möglichkeit zur mehrphasischen Untersuchung auch der Vorteil, dass die Kontrastierungsphase entlang der Z-Achse relativ homogen bleibt, so dass eine gleichmäßige Kontrastierung von Regionen in der Leberkuppel bis hin zum Leberunterrand vorliegt (Peterson et al. 2002).

Bei der Planung des mehrphasischen Untersuchungsprotokolls gibt es verschiedene Überlegungen und Argumentationen. Bereits in der 1-Zeilen-Spiral-CT hat sich ein zumindest biphasisches Untersuchungsprotokoll durchgesetzt, was in der Regel durch native Scans und Scans in der Spätphase (spätvenös oder Äquilibrium bei 2-10 Minuten) mit variablem Erfolg ergänzt wurde (Iannaconne et al. 2005). Die arterielle Phase ist von Bedeutung, weil 10-30 % der HCC-Läsionen unter 20 mm nur in der arteriellen Phase - unabhängig von der Verwendung eines CT- oder MRT-Gerätes – detektierbar sind (Taouli et Krinsky 2006).

62

Bei der Frage nach dem optimalen Phasentiming in der frühen Kontrastierungsphase für die Darstellung hypervaskularisierter Läsionen fanden Kim et al. ein optimales Zeitfenster für die HCC-Detektion bei 14-30 s, nachdem die 100 HU-Schwelle in der abdominellen Aorta beim Bolustracking überschritten wurde; hierbei fand sich, dass die durchschnittliche Anflutungszeit bei Frauen kürzer als bei Männern war (17.23 \pm 3.89 s versus 18.74 \pm 2.87 s; Kim MJ et al. 2006).

Andere Autoren verzichten auf Bolustracking und favorisieren fixe Verzögerungszeiten von z.B. 30 s zwischen dem Beginn der Kontrastmittelapplikation und dem Untersuchungsbeginn, ohne Rücksicht auf individuelle Zirkulationszeiten der Patienten zu nehmen. Brancatelli et al. berichteten in ihrer Studie, dass sich die Detektionsrate der arteriellen Phase durch beschleunigtes Einfließen des Kontrastmittels erhöhte (Brancatelli et al. 2003). In der vorliegenden Studie wurden eine Flussgeschwindigkeit von 4 ml/s und ein halbautomatisches Bolustracking eingesetzt, wobei das Kontrastmittel für die erste Frühphase 4 s nach Überschreiten der 100 HU-Schwelle in der abdominellen Aorta injiziert wurde und die zweite Frühphase 20 s nach Beginn der ersten gestartet wurde. Zusätzlich waren dem Standardprotokoll eine native Phase und eine venöse Phase (80 s Verzögerung) beigestellt. Dieses Untersuchungsprotokoll verfolgt neben der Tumordetektion auch ein weiteres Ziel, nämlich eine optimale Kontrastierung der arteriellen Gefäße, um entsprechende 3D-Rekonstruktionen von hoher Qualität zu ermöglichen, die zur OP-Planung hinsichtlich der leberversorgenden Arterien, der Pfortader und der Lebervenen von Bedeutung sind. Aus diesem Grund ist für die frühen Kontrastierungsphasen eine enge Detektorkollimation und damit eine langsamere Geschwindigkeit gewählt worden.

Die einzelnen Kontrastierungsphasen wurden in der vorliegenden Studie in der Zusammenschau beurteilt, was dem klinisch normalen Setting entspricht. Dennoch wurde auch separat im Konsensus für alle Läsionen dokumentiert, ob die Läsionen sichtbar waren, was durch eine Dichtemessung in den einzelnen Läsionen und dem umgebenden Lebergewebe ergänzt wurde.

Bei der Quantifizierung der Läsionsdichte zeigte sich im Mittel ein früher intensiver Dichteanstieg bei den HCC-Läsionen in der früharteriellen Phase, was sich dann bereits in der portalvenösen Phase und noch mehr in der venösen Phase im Sinne eines leichten wash-outs abschwächte. Im Vergleich zur Dichte des umgebenden Lebergewebes bedeutete dies, dass sich die HCC-Läsionen in der nativen Phase nicht

63

zur Leber unterschieden; dementsprechend niedrig war bei der nativen Untersuchung die mittlere Detektionsrate sichtbarer HCC-Läsionen (40 % für beide Observer).

Die läsionale Kontrastverstärkung war in der arteriellen Phase am signifikant stärksten und auch im Vergleich zur Leber war der Kontrastanstieg der Läsionen signifikant höher (mittlere Detektionsrate 74 %). In der portalvenösen Phase war der Kontrastanstieg der HCC-Läsionen immer noch signifikant höher als im umgebenden Lebergewebe, während sich die Kontrastverhältnisse bei langsam ansteigender Leberparenchymkontrastierung in der venösen Phase homogenisierten bzw. umkehrten (mittlere Detektionsrate portalvenös 59 % und venös 40 %). Diese Kontrastierungskurven lassen sich natürlich nicht direkt in Detektionsraten übertragen, zeigen aber doch die Grundlage für die Überlegenheit der beiden frühen Kontrastierungsphasen bei der HCC-Visualisierung an.

In Übereinstimmung mit den zeitabhängigen Kontrastverhältnissen zeigte sich, dass alle sichtbaren HCC-Läsionen (50 %) in den beiden frühen Kontrastierungsphasen zu sehen waren. Die Detektionsrate war in der früh-arteriellen Phase höher (24 %) als in der frühportalvenösen Phase (9 %). Allerdings gab es auch einen relevanten Anteil von Läsionen (33 %), die entweder nur in der arteriellen (24 %) oder nur in der portalvenösen (9 %) Phase visualisiert wurden. 17 % wurden weder in der einen noch in der anderen Kontrastmittelphase gesehen.

In einer Studie von Murakami mit 96 hypervaskularisierten HCC-Läsionen und einem mehrphasischen Untersuchungsprotokoll wurden hinsichtlich der Detektionsrate in den unterschiedlichen Kontrastierungsphasen durchaus unterschiedliche Resultate erzielt. In vorgenannter Studie wurden mit 54 % in der früh-arteriellen Phase (Verzögerungszeit 19,4 s) weniger Läsionen erfasst als in der spät-arteriellen Phase (Verzögerungszeit 34,9 s; 78 % Sensitivität). Bei der kombinierten Auswertung der früh- und spät-arteriellen Phase wurden die höchsten Sensitivitätswerte von 86 % erreicht (Murakami et al. 2001).

Eine mögliche Erklärung für das oben erwähnte "Ping-Pong"-Phänomen der kleinen HCC-Läsionen und dem Detektionsbenefit bei der Auswertung der beiden frühen Scanphasen ist die unterschiedliche Vaskularisation von HCC-Läsionen. So wird die prädominante arterielle oder portalvenöse Versorgung der Läsionen in Abhängigkeit ihrer Größe und des Differenzierungsgrades gesehen, wobei sich hier allerdings breite Überschneidungen ergeben und daher kein sicherer Rückschluss auf ein Tumorgrading getroffen werden kann. Gerade bei den frühen und in ihrer räumlichen Ausdehnung noch kleinen HCC-Läsionen zeigt sich ein wechselhaftes Verhalten zwischen arteriellen Kontrastmittelanflutungen und hypodens dargestellten Arealen in der portalvenösen und venösen Scanphase. Dieses Verhalten wurde mit der vermuteten Entstehung von HCC-Läsionen aus dysplastischen Knoten erklärt. Die dysplastischen Knoten stellen sich aufgrund ihres vornehmlich hypovaskularisierten Charakters als hypodens in der arteriellen und als hyperdens in der portalvenösen Kontrastmittelphase dar. Dieses Kontrastmittelverhalten lässt sich zum Teil jedoch auch bei den frühen HCC-Läsionen dokumentieren (Allgaier et al. 2002).

Bei Läsionen, die nur in der portalvenösen Phase sichtbar sind, soll es sich laut einer Studie von lannaccone et al. um gut differenzierte HCC-Läsionen handeln, die sich aufgrund einer noch insuffizienten arteriellen Neovaskularisierung hypovaskularisiert darstellen und somit vornehmlich portalvenös versorgt werden (lannaccone et al. 2005). Allerdings ist grundsätzlich eine sichere läsionsbasierte Korrelation des Anreicherungsmusters mit der Tumordifferenzierung nicht möglich, so dass diese Annahmen zum Teil hypothetisch bleiben.

Gegenüber den beiden frühen Kontrastierungsphasen konnte in der venösen Scanphase (80 s nach Verabreichung des Kontrastmittels) keine zusätzliche Läsionsdetektion vermerkt werden. Die Zahl der detektierten Läsionen sank auf 40 % der Gesamtläsionsanzahl. Qualitativ zeigte sich ein wash-out in den HCC-Herden mit hypodenser Zeichnung gegenüber dem umliegenden Lebergewebe. Dies lässt sich mit der verzögerten Abflutung des Kontrastmittels im Lebergewebe im Gegensatz zu der schnellen Kontrastmittelabflutung im HCC-Knoten erklären. Dennoch wird die venöse Phase aufgrund der notwendigen Venenbeurteilung und der Umfelddiagnostik als unverzichtbarer Bestandteil des Evaluierungsprotokolls bei HCC-Patienten vor Transplantation angesehen. Diskussionswürdig erscheint noch die Durchführung einer Spätphase in der Äquilibriumsphase mit 180 s Delay, bei der in einer Studie mit 195 Patienten (4-Zeilen-CT; korreliert mit Leberteilresektionen oder Biopsien) eine zusätzliche Detektion von 4 % aller 250 HCC-Läsionen (alle mit einem Diameter von 20 mm oder kleiner) möglich war. Als mögliche Erklärung wurde der schnelle intratumorale wash-out genannt mit hypodenser Darstellung des Tumors in der Äquilibriumsphase (Baron et Brancatelli 2004; lannaccone et al. 2005).

In der nativen Untersuchung wurden am wenigsten Läsionen (30 %) visualisiert, dieser Untersuchungsbestandteil erscheint aufgrund des begrenzten Informationszugewinns verzichtbar. Diese Beobachtung ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studiengruppen (lannaccone et al. 2005).

In einem weltweiten Vergleich der histopathologischen Beurteilung von HCC-Läsionen konnte man eine hohe Interobservervariabilität zwischen asiatischen Zentren im Vergleich zu amerikanischen und europäischen Zentren feststellen. Vor allem traf dies in der Beurteilung von frühen ("early") HCC-Läsionen und dysplastischen Knoten zu. Man könnte dies mit dem gehäuften Auftreten dieser Läsionen im asiatischen Bereich und einer damit einhergehenden größeren Erfahrung und besseren Detektion erklären. Andererseits könnte es auch mit einem ausgewiesenen Erfahrungsspektrum in Transplantationszentren erklärt werden (Taouli et Krinsky 2006).

Um eine Einschätzung der Untersucherabhängigkeit vornehmen zu können, wurden alle Datensätze durch zwei voneinander unabhängige Befunder analysiert, denen nur bekannt war, dass die Patienten wegen der Diagnose HCC transplantiert wurden. Eine Sensitivität oder Spezifität hinsichtlich der Detektion von HCC in einem Zirrhosekollektiv kann daher aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden. Dies entsprach jedoch auch nicht der Zielsetzung der Studie. Dennoch waren die Befunder gegenüber allen Parametern, die eine Einschätzung der Tumorausdehnung ermöglicht hätten, verblindet. Für den läsionsbasierten Vergleich zwischen den Befunden der Observer und den Pathologiebefunden wurden alle Datensätze nochmals im Konsensus begutachtet. Hierdurch wird erzielt, dass die Rate missverständlich protokollierter Befunde minimalisiert wird.

5.2 Tumorgröße

Neben der Anzahl und Lokalisation der Tumoren, ist die Tumorgröße ein wichtiger Faktor zur Einschätzung möglicher Therapiemaßnahmen, wie z.B. der Lebertransplantation, sowie zur Prognoseabschätzung.

Wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt, fand sich eine sehr gute Übereinstimmung mit der mittels CT gemessenen Tumorgrößen im Vergleich zu den pathologisch erhobenen Tumorgrößen. Wichtig erscheint dieses Ergebnis vor dem Hintergund, das die ursprünglichen Selektionskritieren (Milan-Kriterien) zur Lebertransplantation auf Basis der pathologischen Evaluation einer kleinen Patientenzahl mit HCC erstellt wurden und die Tumorgröße in der Bildgebung somit einen Ersatzparameter darstellt. Im klinischen Alltag beziehen sich diese Selektionskriterien daher auf die präoperative Bildgebung zur Abschätzung der Tumorlast (Onaca et al. 2007).

Die Methode der präoperativen Tumoreinschätzung mittels der Milan-Kriterien birgt grundsätzlich Limitationen in sich, doch andere Klassifikationsverfahren, wie TNM, können partiell nur intraoperativ angewendet werden, so dass prognoseweisende Kriterien, wie Gefäßinvasion des Tumors, lymphogene Ausbreitung und hepatische Fibrose, in der präoperativen bildgebenden Stagingtechnik nicht abschließend bewertet werden können (Zacherl et al 2002).

In der vorliegenden Untersuchung wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die ein Organ eines hirntoten Spenders erhalten hatten, als auch Patienten, die mit Hilfe einer Leberlebendspende transplantiert wurden. Während bei der regulären Listung für ein Organ eines hirntoten Spenders die Milan-Kriterien erfüllt sein müssen, ist bei der Leberlebendspende ein Überschreiten dieser Kriterien möglich. Dies erklärt, warum in unserer Studie bei einzelnen Patienten die Milan-Kriterien zum Teil überschritten worden sind. Hieraus ergibt sich wiederum jedoch auch ein breiteres Spektrum von Tumorstadien, die zwischen CT und pathologischen Befunden in den explantierten Lebern verglichen werden konnten.

5.3 Falsch-positive und falsch-negative Befunde

Die Bildinterpretation bei zirrhotischen Lebern ist durch ein häufig inhomogenes Parenchym, vaskuläre Vernarbungen und Regenerationsareale erschwert. Dazu kommt, dass der portalvenöse Einstrom des kontrastmittelversetzten Blutes bei portaler Hypertension verlangsamt oder sogar retrograd erfolgt. Hieraus resultiert eine potenziell verminderte Parenchymkontrastierung und Läsionserkennbarkeit.

Vor diesem Hintergrund ist eine treffsichere Diagnose suspekt wirkender Knoten und auch die Detektion realer Läsionen, die im inhomogenen Untergrund maskiert sind, zum Teil extrem erschwert. Fehlinterpretationen von HCC-Läsionen, z.B. als dysplastischer Knoten oder Regeneratknoten bzw. nicht visualisierte HCC-Manifestationen, sind die Folge (Brancatelli et al. 2003; Lim et al. 2004; Valls et al. 2004).

In der vorliegenden Studie wurden von Observer 1 sechs Läsionen, von Observer 2 zehn Läsionen als falsch-positive eingeschätzt. Es handelte sich bei den falsch-positiv bewerteten Befunden um hepatozelluläre Dysplasien, Regeneratknoten und Shunts, die als HCC fehlinterpretiert wurden; hierbei war die Verwechslung mit dysplastischen Knoten am häufigsten. Die Schwierigkeit mit der diagnostische Zuordnung von dysplastischen Knoten versus HCC-Läsionen wurde in vielen anderen Studien ebenfalls berichtet (Rode et al. 2001; Lim et al. 2004).

In der vorliegenden Untersuchung handelte es sich hier zumeist um sehr kleine Herde (< 10 mm), die ein HCC-ähnliches Kontrastierungsmuster zeigten, was dann zur Fehlinterpretation führte. Allerdings waren die Fehlinterpretationen zwischen den Observern unterschiedlich, bei dem zweiten Observer wurde nur einer von fünf Herden falsch-positiv als HCC dokumentiert.

Auch in anderen Arbeiten wurde bereits über eine große Ähnlichkeit zwischen dysplastischen Knoten, Regeneratknoten und HCC-Läsionen bezüglich der Hypervaskularisation berichtet, wodurch eine Differenzierung der einzelnen Läsionen während der arteriellen Kontrastierungsphase sehr schwierig erschien (Bhattachariya et al. 2004; Li et al. 2007).

Die in zirrhotischen Lebern sehr häufig vorkommenden Regeneratknoten sind üblicherweise in ihrem Kontrastierungsverhalten gleichsinnig zur umgebenden Leber, können sich aber je nach Ausprägung der vernarbten Grundstruktur mit Perfusionsalterationen des umgebenden Lebergewebes manchmal scharf vom Hintergrund abheben oder an der Leberoberfläche zu knotigen Vorwölbungen führen, was auch für das HCC ein nicht untypischer Befund ist und so zu Fehlinterpretationen führen kann.

Schließlich bleibt noch als weitere Entität der Shunt zu erwähnen, der in der vorliegenden Analyse zu falsch-positiven Befunden geführt hat. Aufgrund bindegewebiger und vaskulärer Umorganisation der vernarbenden Zirrhoseleber kommt es zu atypischen Gefäßausbildungen, was das vermehrte Auftreten von arterioportalen oder arteriovenösen Shuntverbindungen bedingt. Diese haben einen geringeren Flusswiderstand und führen so zu einer lokalen Hyperkontrastierung in der frühen

Kontrastierungsphase. Allerdings ist diese Diagnose in der explantierten Leber nicht mehr eruierbar, da Shuntgefäße auf der Schnittfläche der explantierten Leber nicht makroskopisch sichtbar sind. Des Weiteren konnten sich die HAP-only-(hepatic arterial phase-)Läsionen in der Histopathologie auch als dysplastische Knoten, atypische Hämangiome, fokale Fibrosierungen oder fokale noduläre Hyperplasien entpuppen, was zum Teil bereits oben diskutiert wurde (Taouli et Krinsky 2006).

Wie bereits eingangs erwähnt, können bei sehr inhomogener Leberzirrhose HCC-Knoten, die sich nicht deutlich in ihrem Vaskularisationsprofil von der umgebenden Leber unterscheiden, maskiert werden. Diese Situation ergab sich bei Observer 1 bei 17 Läsionen und bei Observer 2 bei 13 Läsionen. Der Zusammenhang mit dem Läsionsdurchmesser wurde bereits diskutiert und hier bleibt festzuhalten, dass vor allem die Detektion kleiner Läsionen (< 10 mm) schwierig war. In einer patientenbezogenen Auswertung resultierte eine deutliche Tendenz, die tatsächliche Anzahl von HCC-Läsionen pro Patient zu unterschätzen. Dies lag bei Observer 1 in 17, bei Observer 2 in 13 von 76 vorhandenen HCC-Läsionen vor, während eine Überschätzung nur bei 6 Läsionen bei Observer 1 und bei 10 Läsionen bei Observer 2 der Fall war. Allerdings bleibt, auch bei dem sehr kurzen Intervall zwischen CT und Transplantation, eine grundsätzliche Restunsicherheit, ob sich Läsionen während der Wartezeit auf die Operation neugebildet haben können.

5.4 Vergleich zur MRT

Eine heute mit sehr guten Ergebnissen bei der Leberdiagnostik eingesetzte Methode ist die kontrastmittelgestützte MRT. Unter Berücksichtigung der jüngeren Datenlage zu MRT-Studien vor Lebertransplantation zeigen sich zum Teil jedoch divergierende Ergebnisse; dieses lässt sich zum Teil durch die Verwendung sehr unterschiedlicher MRT-Techniken, aber auch durch die sehr schnelle technische Weiterentwicklung der MRT im Abdominalbereich erklären (Zacherl et al. 2002; Burrel et al. 2003).

So wurde in einer Studie mit 24 HCC-Patienten, die bis zu 60 Tage vor der Transplantation eine MRT mit extrazellulärem Kontrastmittel und dynamischen dreiphasischen Sequenzen erhalten hatten, eine läsionsbasierte Sensitivität von 100 % für HCCs > 20 mm gefunden, die Detektionsrate für Läsionen von 10-20 mm im Durchmesser war mit 52 % deutlich geringer und für Läsionen < 10 mm lag sie mit 4 % nochmals deutlich niedriger. Diese Ergebnisse waren somit denen der CT in der vorliegenden Analyse unterlegen (Krinsky et al. 2002).

Einen anderen Ansatz bildet die Modifikation der Kontrastmittel-Dosis (z.B. als "Double Dose"); hierzu wurde in einer Studie mit 29 HCC-Patienten eine signifikant überlegene Sensitivität der MRT (3D-Dynamik, 2-2,5 mm Schichtdicke) gegenüber der dreiphasischen 4-Zeilen-CT gefunden. Dies betraf die Gesamtsensitivität in der läsionsbezogenen Auswertung (76 % vs. 61 %) ebenso wie die Detektion von kleinen Herden von 10 bis 20 mm Diameter (84 % vs. 47 %; Burrel et al. 2003).

Im Rahmen der Weiterentwicklungen im Kontrastmitteldesign für die MRT zeigte sich in einer weiteren Studie zum Vergleich der 16-Zeilen-CT-Technik vs. MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel eine überlegene Sensitivitätsrate der SPIO-MR-Bildgebung. Hier war die Detektion von 53 HCC-Knoten bei 31 Patienten mit HCC mittels SPIO-MR-Bildgebung läsionsbasiert mit einer Sensitivität von 82-88 % im Gegensatz zur CT mit einer Sensitivität von 41-47 % möglich (Kim MJ et al. 2006). Mit diesen Sensitivitätsraten war die Studie von Kim et al. hinsichtlich der Detektion den Ergebnissen in der vorliegenden Analyse (78-83 %) überlegen. Jedoch muss ausdrücklich auf die eingeschränkte Vergleichbarkeit im Studiendesign hingewiesen werden, da in der Studie von Kim et al. lediglich Nadelbiopsien oder Leberteilresektionen als Referenz herangezogen wurden; daher erfolgte auch keine Größenstratifizierung in der Studie von Kim et al. (Kim MJ et al. 2006). Eine Studie zum direkten Vergleich der MRT mit leberspezifischen Kontrastmitteln und der 4-Phasen-Mehrzeilen-CT zur Transplantationsevaluierung existiert derzeit noch nicht.

Im Doppelkontrastverfahren unter Verwendung von zwei Kontrastmitteln (RES-Kontrastmittel und extrazelluläres Kontrastmittel) für die Darstellung wurde eine Sensitivitätsrate von 78 % für HCC-Läsionen über 10 mm und 38 % unter 10 mm erzielt; diese Ergebnisse liegen in einem vergleichbaren Bereich wie die der vorliegenden CT-Analyse (Bhartia et al. 2003).

Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass die MRT, insbesondere mit dem Gebrauch von leberspezifischen Kontrastmitteln und technisch optimierten frühen dynamischen Sequenzen, gegenüber der mehrphasischen CT bei der Evaluation von HCC-Patienten vor einer Lebertransplantation gleichwertig, in einigen Untersuchungen auch überlegen war (Stoker et al. 2002; Zacherl et al. 2002; Burrel et al. 2003). Dieser Vorteil lässt sich in erster Linie auf die zusätzlichen Möglichkeiten der unterschiedlichen Sequenzwahl mit der MRT und vielfältiger Kontrastmittelvarianten zurückführen. Wie bereits erwähnt, existieren Zurzeit jedoch nur eingeschränkt vergleichbare Daten, insbesondere zum direkten Vergleich zwischen CT und MRT mit dem Referenzstandard der vollständig pathologisch aufgearbeiteten Lebern in der Diagnostik vor Transplantation. Eine abschließende Beurteilung des vergleichenden Stellenwertes für CT und MRT ist daher gegenwärtig nicht möglich.

6. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass die kontrastmittelgestützte mehrphasische Mehrzeilen-Computertomographie als technische Weiterentwicklung der mehrphasischen 1-Zeilen-Spiral-CT bei der Detektion von HCC-Läsionen in Leberzirrhose überlegen ist. Dennoch bleibt die Situation problematisch und insgesamt unbefriedigend, da es bei der Detektion und Charakterisierung sehr kleiner Läsionen mit einer Größe von 5-10 mm hinsichtlich der artdiagnostisch abschließenden Zuordnung zu falsch-positiven Befunden bei bis zu 30 % der Patienten kommt.

Bezüglich des Untersuchungsprotokolls zeigen die Ergebnisse, dass die frühe arterielle Kontrastierungsphase und die portalvenöse Kontrastierungsphase den größten Beitrag zur diagnostischen Genauigkeit der Mehrzeilen-CT bei der HCC-Detektion in der Leber leisten; allerdings sind aufgrund der großen Anzahl von Läsionen, die entweder arteriell oder portalvenös visualisiert werden, beide Untersuchungsschritte notwendig. Auf die native Untersuchungssequenz kann bei der untersuchten Indikation verzichtet werden, während die venöse Phase zur Läsionscharakterisierung und zur Gefäßbeurteilung hilfreich ist.

Hinsichtlich des Konkurrenzverfahrens MRT und Ultraschall mit innovativen Systemund Kontrastmitteltechniken liegen noch keine abschließenden Daten vor, es bedarf hierzu weiterführender Studien im Modalitätenvergleich.
7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die diagnostische Genauigkeit der Mehrzeilen-CT (4und 16-Zeilen-CT-Systeme) mit einem 4-Phasen-Kontrastmittelprotokoll bei HCC-Patienten in Leberzirrhose vor Lebertransplantation bewertet. Hierzu wurden retrospektiv die Ergebnisse der CT-Bildgebung mit den Ergebnissen der zur Transplantation entnommenen histopathologisch vollständig aufgearbeiteten Lebern als Referenz korreliert.

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit Leberzirrhose und HCC, die sich zwischen 2001 und 2006 in unserer Klinik einer Lebertransplantation unterzogen haben und bei denen bis zu 100 Tage vor der Transplantation eine 4-/16-Zeilen-CT-Untersuchung mit 4-Phasen-Kontrastmittelprotokoll (nativ, arteriell mit 20 s Verzögerung, portalvenös mit 40 s Verzögerung und venös mit 80 s Verzögerung) durchgeführt worden war und die die weiteren Einschlusskriterien erfüllten.

Die CT-Datensätze wurden von zwei unabhängigen Radiologen hinsichtlich Anzahl und Größe der HCC-Läsionen analysiert. In einer abschließenden Konsens-Analyse wurden die Ergebnisse mit denen der histopathologischen Aufarbeitung der explantierten Lebern abgeglichen. Es wurden die Sichtbarkeit der Läsionen in den einzelnen Kontrastierungsphasen sowie der Läsions- und Leberkontrast dokumentiert und statistisch ausgewertet.

Insgesamt wurden 32 Patienten mit 108 HCC-Läsionen (76 HCC-Läsionen histopathologisch gesichert) in die Studie eingeschlossen, wobei eine läsionsbasierte Gesamtsensitivität von 78 % (Spezifität 81 %, falsch-positiv n = 6, falsch-negativ n = 17) für Observer 1 (O1) und 83 % (Spezifität 69 %, falsch-positiv n = 10, falsch-negativ n = 13) für Observer 2 (O2) gefunden wurde. Für Läsionen > 20 mm ergab sich eine Sensitivität von 89/95 % (O1/O2), für Läsionen mit 10-20 mm eine Sensitivität von 94/94 % und für Läsionen < 10 mm eine Sensitivität von 43/53 %. Alle detektierbaren Läsionen waren während arteriellen und/oder der der portalvenösen Kontrastmittelphase sichtbar; 24 % nur während der arteriellen Phase und 9 % nur während portalvenösen Phase. In der arteriellen Phase die der waren Kontrastunterschiede der HCC-Läsionen gegenüber dem umgebenden Lebergewebe

am größten. Bezüglich der Größenmessung der HCC-Knoten zeigte sich eine signifikante Korrelation mit den histopathologischen Werten. In der patientenbasierten Analyse wurden 70,5 % der Fälle bezüglich der Tumorlast richtig eingeschätzt, während 20,5 % unter- bzw. 9 % überschätzt wurden.

Beim Einsatz der MDCT für Patienten mit HCC vor einer Lebertransplantation sollten die Möglichkeiten der Mehrzeilentechnik mit zwei frühen Kontrastierungsphasen in der arteriellen und der portalvenösen Einstromphase genutzt werden, um die höchstmögliche diagnostische Genauigkeit zu erreichen. Damit wird die Computertomographie auch weiterhin bei der Evaluation von Patienten vor Lebertransplantation nach dem MELD-Score eine wichtige Rolle spielen.

8. Literaturverzeichnis

Adler M, De Pauw F, Vereestraeten P et al. Outcome of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation within the Eurotransplant allocation system. Liver Transpl. 2008;14(4):526-533.

Afonso RC, Hidalgo R, Paes AT et al. Impact of cumulative risk factors for expanded criteria donors on early survival after liver transplantation. Transplant Proc. 2008;40(3):800-801.

Allgaier HP, Becker G, Blum HE, Deibert P, eds. Das hepatozelluläre Karzinom. Bremen: Uni-Med-Verlag, 2002.

Amitrano L, Guardascione MA, Bennato R, Manguso F, Balzano A. MELD score and hepatocellular carcinoma identify patients at different risk of short-term morality among cirrhotic bleeding from esophageal varices. J Hepatol 2005;42(6):790-792.

Baron R, Brancatelli G. Computed Tomographic Imaging of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2004;127:133-143.

Becht S, Bittner R, Ohmstede A, Pfeiffer A, Roßdeutscher R. Lehrbuch der röntgenologischen Einstelltechnik. Heidelberg: Springer Verlag, 2008.

Bennett GL, Krinsky GA, Abitbol RJ, Kim SY, Theise ND, Teperman LW. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. AJR Am J Roentgenol 2002,179(1):75-80.

Bhartia B, Ward J, Guthrie JA, Robinson PJ. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Livers: Double-Contrast Thin-Section MR Imaging with Pathologic Correlation of Explanted Tissue. AJR Am J Roentgenol 2003;180(3):577-584.

Bhattacharjya S, Bharracharjya T, Quaglia A, et al. Liver Transplantation in cirrhotic patients with small hepatocellular carcinoma: an analysis of pre-operative imaging, explant histology and prognostic histologic inidicators: Dig Surg 2004;21(2):152-160.

Böcker W, Denk H, Heitz PN, eds. Pathologie. München, Jena: Urban und Fischer Verlag, 2004.

Bolondi L, Piscaglia F, Camaggi V, Grazi GL, Cavalleri A. Review article: liver transplantation for HCC. Treatment options on the waiting list: Aliment Pharmacol Ther 2003;17Suppl2:145-150.

Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Blachar A, Peterson MS, Thaete L. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. Radiology 2001;219(1):61-68.

Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS, Marsh W. Helical CT Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation. AJR Am J Roentgenol 2003;180(4):1007-1014.

Brancatelli G, Federle MP, Ambrosini R, et al. Cirrhosis: CT and MR imaging evaluation. Eur J Radiol 2007;61(1):57-69.

Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al.; Barcelona Clinic Liver Cancer Group. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. Hepatology 2003;38(4):1034-1042.

Buscarini L, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Clinical presentation, diagnostic work-up and therapeutic choices in two consecutive series of patients with hepatocellular carcinoma. Oncology 1996;53(3):204-209.

Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 1997;12(9-10):391-399.

Denecke T. Besonderheiten der Mehrzeilen-CT und ihr Einsatz in Kombinationsgeräten (PET-CT, SPECT-CT). Nuklearmedizin 2007;5:17-21.

Denecke T, Lopez Hänninen E. Brachytherapy of liver metastases. Recent Results Cancer Res. 2008;177:95-104.

Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. World J Gastroenterol. 2007;13(35):4755-60.

Deutsche Siftung Organtransplantation (DSO) 2007; Jahresbericht 2007.

Di Maio M, Daniele B, Pignata S et al. Is human hepatocellular carcinoma a hormoneresponive tumor? World J Gastroenterol. 2008;14(11):1682-1689.

Eisele RM, Schumacher G, Jonas S, Neuhaus P. Radiofrequency ablation prior to liver transplantation: focus on complications and on a rare but severe case. Clin Transplant. 2008;22(1):20-28.

Felix R, Langer R, Langer M, eds. Bildgebende Diagnostik bei Lebertumoren. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1993.

Fink MA, Berry SR, Gow PJ, et al. Risk factors for liver transplantation waiting listmortality. J Gastroenterol Hepatol 2007;22(1):119-124.

Foley WD. Special focus session: multidetector CT: abdominal visceral imaging. Radiographics 2002; 22(3):701-719.

Freeman RB, Wiesner RH, Harper A, et al.; UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestime, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation

Commitees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl 2002;8(9):851-858.

Freeman RB, Wiesner RH, Edward E, Harper A, Merion R, Wolfe R; United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. Liver Transpl 2004;10(1):7-15.

Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. Liver Transpl 2006;12(10):1504-1511. (a)

Freeman RB. Transplantation for hepatocellular carcinoma: The Milan criteria and beyond. Liver Transpl 2006;12(11Suppl2):8-13. (b)

Freeman RB. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. Hepatology 2007 Dec 26;47(3):1052-1057.

Freeny PC, Grossholz M, Kaakaji K, Schmiedl UP. Significance of hyperattenuating and contrast-enhancing hepatic nodules detected in the cirrhotic liver during arterial phase helical CT in pre-liver transplant patients: radiologic-histopathologic correlation of explanted livers. Abdom Imaging 2003;28(3):333-346.

Gallo C, De Maio E, Di Maio M et al. Tamoxifen is not effective in good prognosis patients with hepatocellular carcinoma. BMC Cancer.2006;24(6):196.

Gambato M, Senzolo M, Canova D, et al. Algorithm for prioritization of patients on the waiting list for liver transplantation. Transplant Proc 2007;39(6):1855-1856.

Goldstein A. Overview of the physics of US. Radiographics 1993; 13(3):701-704.

Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, et al. Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. Radiographics 2004;24(1):3-17.

lannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi- detector row helical CT in patients with cirrhosis. Radiology 2005;234(2):460-467.

Ito T, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2007;13(12):1637-1644.

Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A. Model for end-stage liver disease: New basis of allocation for liver transplantations. Chirurg 2008;79(2):157-163.

Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. Radiology 1990; 176(1):181-183.

Kanzler S, Teufel A, Galle P.R. Liver function test to predict failure after liver resection-Expensive and without clinical relevance. Zentralbl Chir 2007;132:267-273.

Kim MJ, Choi JY, Kim JY, et al. Optimal scan window for detection of hypervascular hepatocellular carcinomas during MDCT examination. AJR Am J Roentgenol 2006;187(1):198-206.

Kim SR, Ando K, Mita K, et al. Superiority of CT arterioportal angiography to contrastenhanced CT and MRI in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in nodules smaller than 2 cm. Oncology 2007;72Suppl1:58-66.

Kim YK, Kwak HS, Kim CS, Chung GH, Han YM, Lee JM. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of SPIO-enhanced MR imaging and 16 detector row CT: Radiology 2006;238(2):531-541. (a)

Kim YK, Kim CS, Chung GH, et al. Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced dynamic MRI and 16-MDCT for the detection of hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2006;186(1):149-157. (b)

Kim YK, Kwak HS, Han YM, Kim CS. Usefulness of combining sequentially acquired gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging and resovistenhanced magnetic resonance for the detection of hepatocellular carcinoma: comparsion with computed tomography hepatic arteriography and computed tomography arteriography using 16-slice multidetector computed tomography. J Comput Assist Tomogr. 2007;31(5):702-711.

Kopka L, Rogalla P, Hamm B. [Multislice CT of the abdomen--current indications and future trends]. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2002; 174(3):273-282.

Kostakoglu L, Agress H, Jr., Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. Radiographics 2003; 23(2):315-340; quiz 533.

Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. Radiology 2001;219(2):445-454.

Krinsky GA, Lee VS, Theise ND et al. Transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis: sensitivity of magnetic resonance imaging. Liver Transpl. 2002;8(12):1156-1164.

Kuntz E, Kuntz H-D, Hrsg. Praktische Hepathologie. Historie, Morphologie, Biochemie, Diagnostik, Klinik, Therapie. Heidelberg, Barth: Karl F. Haug Fachbuchverlag, 1998.

Li R, Guo Y, Hua X, et al. Characterization of focal liver lesions: comparison of pulseinversion harmonic contrast-enhanced sonography with contrast-enhanced CT. J Clin Ultrasound 2007;35(3):109-117 Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. Liver Transpl 2002;8(9):749-761.

Lim JH, Kim MJ, Chiang LW, et al. CT detection of hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis: correlation of helical CT and explanted liver. Taehan Kann Hakhoe Chi 2002;8(2):201-208.

Lim JH, Kim MJ, Park CK, Kang SS, Lee WJ, Lim HK. Dysplastic nodules in liver cirrhosis: detection with triple phase helical dynamic CT. Br J Radiol 2004;77(923):911-916.

Liu GJ, Xu HX, Lu MD et al. Correlation between enhancement pattern of hepatocellular carcinoma on real-time contrast-enhanced ultrasound and tumour cellular differentiation on histopathology. Br J Radiol. 2007;89(953):321-330.

Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Greenwich Medical Media. 1997.

Longerich T, Flechtenmacher C, Schirmacher P. Quality and quantity in hepatopathology: Diagnostic and clinically relevant grading for non-tumorous liver diseases. Pathologe. 2008;29(1):15-26.

Lopez Hänninen E, Vogel TJ, Bechstein WO, et al. Biphasic spiral computed tomography for detection of hepatocellular carcinoma before resection or orthotopic livertransplantation. Inv Radiol 1998;33(4):216-221.

Lopez Hänninen E, Vogl TJ, Felfe R, Pegios W, Balzer J, Clauss W, Felix R. Detection of focal liver lesions at biphasic spiral CT: Randomized double-blind study of the effect of iodine concentration in contrast materials. Radiology 2000; 216: 403-409.

Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2005;42(2):218-224.

Marsh JW, Finkelstein SD, Schwartz ME, Fiel MI, Dvorchik I. Advancing the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2005;11(4):469-472.

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of smallhepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996;334(11):693-699.

Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: hepatocellular carcinoma: indications for liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther 2003;17Suppl2:130-137.

Miksits, Klaus; Hahn, Helmut, Hrsg. Basiswissen Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2007.

Murakami T, Kim T, Takamura M, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. Radiology 2001;218(3):763-767.

Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report rrom the international registry of hepatic tumors in liver transplantation. Liver Transpl 2007;13(3):391-399.

Pascual S, Zapater P, Such J, et al. Comparison of staging system to predict survival in hepatocellular carcinoma. Liver Int 2006;26(6):673-679.

Peterson MS, Baron RL, Marsh JW Jr, Oliver JH 3rd, Confer SR, Hunt LE. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. Radiology 2000;217(3):743-749.

82

Philippe MA, Ruddell RG, Ramm GA. Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle. World J Gastroenterol. 2007;13(35):4746-4754.

Pincock S. US and UK researchers share Nobel prize. Paul C Lauterbur and Peter Mansfield share award for seminal work on MRI. Lancet 2003; 362(9391):1203.

Piscaglia F, Camaggi V, Ravaioli M, et al. A new priority policy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation within the model for end-stage liver disease system. Liver Transpl 2007;13(6):857-866.

Pomfret EA, Sung RS, Allan J, Kinkhabwala M, Melancon JK, Roberts JP. Solving the organ shortage crisis: the 7th annual American Society of Transplant Surgeons State-of-the-Art Winter Symposium. Am J Transplant. 2008;8(4):745-752.

Pratschke J, Mittler J, Neuhaus P. Expanding the liver donor pool through extendedcriteria dontation. Chirug 2008;79(2):130-134.

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60(8):646-649.

Rabi, II, Zacharias JR, Millman S, Kusch P. Milestones in magnetic resonance: 'a new method of measuring nuclear magnetic moment'. 1938. J Magn Reson Imaging 1992;2(2):131-133.

Rajan SS. MRI: A conceptual overview. . Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1997.

Raju TN. The Nobel chronicles. 1979: Allan MacLeod Cormack (b 1924); and Sir Godfrey Newbold Hounsfield (b 1919). Lancet 1999;354(9190):1653.

Ravaioli M, Masetti M, Ridolfi L, et al. Laboratory test variability and model for end-stage liver disease score calculation: effect on liver allocation and proposal for adjustment. Transplantation 2007;83(7):919-924.

Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. Radiology 1996;199(1):177-183.

Roayaie K, Feng S. Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: room for improvement? Liver Transpl 2007;13(11Suppl2):36-43.

Rode A, Bancel B, Douek P, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, Spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. J Comput Assist Tomogr 2001;25(3):327-336.

Saini S, Seltzer SE, Bramson RT, Levine LA, Kelly P, Jordan PF, Chiango BF, Thrall JH. Technical cost of radiologic examinations: analysis across imaging modalities. Radiology 2000; 216(1):269-272.

Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease iduced by radioembolization of liver tumors: descritption and possible risk factors. Cancer. 2008;112(7):1538-1546.

Sahani DV, O'Malley ME, Bhat S, et al. Contrast-enhanced MRI of the liver with mangafodipir trisodium: imaging technique and results. J Comput Assist Tomogr. 2002;26:216-222.

Sharma P, Balan V, Hernandez JL, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. Liver Transpl 2004;10(1):36-41.

Shen ZY, Liu YH, Liu L, Ming Y, Wang WL, Li J. Analysis of the causes of death in patients awaiting liver transplantation. 2008;20(5):261-263.

Sodhi KS, Sidhu R, Gulati M, Saxena A, Suri S, Chawla Y. Role of tissue harmonic imaging in focal hepatic lesions: comparison with conventional sonography. J Gastroenterol Hepatol 2005;20(10):1488-1493.

Steurer W. Liver Transplantation. Schweiz Rundsch Med Prax. 2006;95(38):1465-1468.

Stoker J, Romijn MG, de Man RA, et al. Prospective comparative study of spiral computer tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma. Gut 2002;51(1):105-107.

Strobel D, Kleinecke C, Hänsler J, et al. Contrast-enhanced sonography for the characterisation of hepatocellulra carcinomas — correlation with histolgical differentiation. Ultraschall Med 2005;26(4):270-276.

Strohmeyer G, Niederau C, Stremmel W, Hrsg. Angeborene Stoffwechselerkrankungen. Landsberg/Lech: Ecomed Verlagsgesellschaft, 2002.

Takada Y, Ito T, Ueda M, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal for expanded criteria. Dig Dis 2007;25(4):299-302.

Taouli B, Krinsky GA. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis before liver transplantation. Liver Transpl 2006;12(11Suppl2):1-7.

Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR Imaging, US and PET. Radiology 2003;226(2):533-542.

Vallone P, Gallipoli A, Izzo F, et al. Local ablation procedures in primary liver tumors: Levovist US versus spiral CT to evaluate therapeutic results. Anticancer Res. 2003;23(6D):5075-5079.

Valls C, Cos M, Figueras J, et al. Pretransplantation diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: value of dual-phase helical CT. AJR Am J Roentgenol 2004;182(4):1011-1017.

Valls C, Iannacconne R, Alba E, et al. Fat in the liver: diagnosis and characterization. Eur Radiol 2006;16(10):2292-2308.

Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results. Rofo. 2007;179(11):1113-1126.

Ward J, Robinson PJ. How to detect hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Eur Radiol 2002;12(9): 2258-2272.

Wepler W, Wildhirt E, Hrsg. Klinische Histopathologie der Leber. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 1968.

Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. Gastroenterology 2004;127(5Suppl1):S261-S267.

Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. Gastroenterology. 2004;127:261-267.

Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. Liver Transpl 2005;11(3):261-263.

Yao FY, Ferrel L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001;33(6):1394-1403.

Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. Liver Transpl 2002;8(9):765-774.

Yu MC, Yuan JM, Lu SC. Alcohol , cofactors and the genetics of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(1):92-97.

Zacherl J, Pokieser P, Wrba F, et al. Accuracy of multiphasic helical computed tomography and intraoperative sonography in patients undergoing orthotopic liver transplantation for hepatoma: What is the truth? Ann Surg 2002;235(4):528-532.

86

Zech CJ, Schoenberg SO, Herrmann KA, et al. Modern visualization of the liver with MRT. Current trends and future perspectives. Radiologe 2004;44(12):1160-1169.

Zhou L, Rui JA, Ye DX, Wang SB, Chen SG, Qu Q. Edmonson-Steiner Grading Increases the predictive Efficiency of TNM staging for long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. World J Surg. 2008. [Epub ahead of print]

Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. Cancer. 2008;112(2):250-259.

9. Abkürzungsverzeichnis

AFP	α-Fetoprotein	
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom	
СТ	Computertomographie	
СТР	Child-Turcotte-Pugh	
EU	Europäische Union	
FN	Fibronektin	
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie	
G	Gauge	
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetriamine Pentaacetic Acid	
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase	
GPT	Glutamtat-Pyruvat-Transaminase	
GRE	Gradientenecho	
HBV	Hepatitis-B-Virus	
HBcAg	Hepatitis-B Core Antigen	
HBeAg	Hepatitis-B e-Antigen	
HCC	Hepatozelluläres Karzinom	
HCV	Hepatitis-C-Virus	
HU	Hounsfield Unit	
INR	International Normalized Ration	
KS-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test	
LDH	Laktatdehydrogenase	
MDGF	Macrophage-derived growth factor	

MDCT	Multidetektor-Computertomographie
MELD	Model-for-Endstage-Liver-Disease
MR	Magnetresonanz
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
Mm	Millimeter
NPV	Negativer prädiktiver Wert
OP	Operation
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PPV	Positiver prädiktiver Wert
QQ-Plots	Quantile-Quantile-Plot
RES	Retikuloendotheliales System
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	Region Of Interest
S	Sekunden
SE	Standard Exceptions
SD	Standarddeviation
SPIO	Superparamagnetic Iron Oxide
SPSS	Fa. und Produktname für eine Statistik und Analyse-Software
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
ТНІ	Tissue harmonic imaging
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Klassifikationsverfahren)
UCSF	University of California at San Francisco
UICC	Union International contre le cancer

UNOS	United Network of Organ Sharing
USA	United States of America
US	Ultraschall
WHO	World Health Organisation

10. Danksagung

Dem Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde und Ärztlichen Leiter des Charité-Centrums 6 für Radiologie, Nuklearmedizin und Medizinische Physik, Herrn Prof. Dr. med. B. Hamm, danke ich für die freundliche Aufnahme und die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit in seiner Klinik.

Für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei den wissenschaftlichen Arbeiten und die zur Verfügung gestellten Daten aus den verschiedenen bildgebenden Methoden danke ich sehr herzlich meinem Betreuer der Arbeit und Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. E. Lopez Hänninen, leitender Oberarzt der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Zu besonderem Dank bin ich auch Herrn Dr. med. T. Denecke, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, für seine stetige und unterstützende Begleitung bei der Ausarbeitung verpflichtet.

Besonders danke ich meinem Vater, Herrn Ulrich Fröling, für seine ausdauernde Unterstützung meiner Arbeit.

Die Arbeit wurde auf dem XII. deutsch radiologischen Röntgenkongress am 15. September 2007 erfolgreich vorgestellt.

11. Anhang

Curriculum Vitae

" Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht."

1 Erklärung

"Ich, Vera Fröling, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: "Bewertung der Mehrzeilencomputertomographie mit einem 4-Phasen-Kontrastmittel-Protokoll zur Einschätzung der intrahepatischen Tumorlast bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom vor Lebertransplantation", selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe."

Datum

Unterschrift