

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Interdisziplinäres Management des
hepatozellulären Karzinoms**

Berlakovich GA

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (3), 7-11

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Interdisziplinäres Management des hepatozellulären Karzinoms

G. Berlakovich

Kurzfassung: Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der am häufigsten vorkommende maligne primäre Lebertumor. Die Behandlung des HCC ist häufig schwierig, da 70–90 % in Zirrhose vorkommen und die Prognose von HCC-Patienten nicht nur von der Tumormasse und -biologie abhängig ist, sondern auch von der Leberfunktion und der zugrunde liegenden Parenchymerkrankung. In Anbetracht der Vielschichtigkeit der Erkrankung und der Anzahl an potenziellen Therapien sollten Patienten, bei denen ein hepatozelluläres Karzinom diagnostiziert wurde, von einem multidisziplinären Team bestehend aus Hepatologen, Chirurgen und interventionellen Radiologen besprochen werden.

Die Therapien mit nachgewiesenem kurativen Ansatz sind die Leberresektion und -transplantation. Die perkutane Ablation ist die bevorzugte Behandlungsmodalität für Patienten mit kleinem HCC, die für eine Resektion oder Transplantation nicht in Frage kommen. Bei den nicht-kurativen,

palliativen Behandlungsmöglichkeiten wurde mit der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) ein positiver Einfluss auf das Patientenüberleben gezeigt. Andere Möglichkeiten wie die Embolisation ohne Chemotherapie oder die innere Bestrahlung haben einen gewissen Anti-Tumor-Effekt, führten aber nicht zu einer Überlebensverlängerung. Die systemische Chemotherapie sowie Behandlung mit anderen Substanzen wie Tamoxifen, Antiandrogenen oder Octreotid haben sich als ineffektiv erwiesen. Vielversprechende Ergebnisse konnten kürzlich in einer Phase-III-Studie mit Sorafenib erzielt werden.

Abstract: Interdisciplinary Management of Hepatocellular Carcinomas. The hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malign neoplasm of the liver. In 70–90 % of cases HCC develops in cirrhotic livers, therefore, treatment might be difficult. The prediction of prog-

nosis in HCC patients depends on tumor mass and biology as well as on liver function and underlying disease. Given the complexity of the disease, patients diagnosed with HCC should be referred to a multidisciplinary team involving hepatologist, surgeon, and radiologist.

Liver resection and transplantation are curative therapy modalities. Percutaneous ablation is the best treatment option for patients with early-stage HCC who are not suitable for resection or transplantation. Among non-curative therapies transarterial chemoembolisation has shown to positively impact survival. Other options such as embolisation without chemotherapy or internal radiation show some antitumor activity, but there is no evidence of improved survival. Systemic chemotherapy or treatment with tamoxifen, anti-androgens or octreotide is completely ineffective. Recently, promising results were achieved with sorafenib in a phase-III trial. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2009; 7 (3): 7–11.**

■ Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit 62 % der am häufigsten vorkommende maligne primäre Lebertumor [1], gefolgt vom Gallenblasenkarzinom (26 %) und cholangiozellulären Karzinom (12 %). Die Anzahl an Neuerkrankungen von HCC ist in den vergangenen 20 Jahren weltweit deutlich angestiegen und liegt aktuell in Österreich [2] bei 5/100.000 Population/Jahr, wobei Männer mit einer Inzidenz von 7/100.000 im Vergleich zu Frauen (3/100.000) deutlich benachteiligt sind. Die Behandlung des HCC ist häufig schwierig, da 70–90 % in Zirrhose vorkommen [3]. Die Prognose von HCC-Patienten wird am besten durch Staging-Systeme beschrieben, die nicht nur die Tumormasse, sondern auch die Leberfunktion und die körperliche Aktivität in Betracht ziehen. Das Barcelona-Clinic-Liver-Cancer- (BCLC-) Staging-System [4] wird dem am ehesten gerecht.

Mittlerweile stehen einige Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, von denen ein günstiger Einfluss auf das Überleben erwartet werden darf und deren Algorithmus in diversen Richtlinien [5, 6] festgehalten ist.

■ Leberresektion

Die Leberresektion ist die Methode der Wahl bei Patienten ohne Zirrhose, bei Vorliegen einer Zirrhose ist eine sorgfältige Patientenselektion notwendig, um das Risiko eines postoperativen Leberversagens zu minimieren. Patienten im Stadium BCLC-0 sind prinzipiell Kandidaten für eine Resektion. Bei erhöhtem Bilirubin, portaler Hypertension oder diuretischer Therapie zur Behandlung von Aszites liegt bereits eine fortgeschrittene Parenchymerkrankung vor [7], auch wenn sich das Stadium Child-Pugh A ergibt und auf eine weitere Evaluierung der Parenchymreserve verzichtet werden kann. Bei Fehlen dieser Sekundärkomplikationen der Zirrhose wird die Messung der Pfortaderdrucks mittels Lebervenenkatheter empfohlen. Liegt der Gradient des Lebervenenendrucks < 10 mmHg, kann eine Leberresektion mit gutem Erfolg durchgeführt werden [8].

Insgesamt sind aber nur 5–10 % der diagnostizierten HCC resektabel [9]. Eine kritische Patientenselektion vorausgesetzt, ist die perioperative Mortalität gering und liegt bei 1–3 %. Als besondere Risikofaktoren [10] wurden erhöhtes Kreatinin, perioperative Bluttransfusionen, Hypoalbuminämie, Thrombozytopenie und ausgedehnte Leberresektionen identifiziert.

Um die Resektabilität zu erweitern, sind verschiedene Techniken beschrieben, allerdings steigt damit die perioperative Mortalität auf bis zu 30 % und auch das mittel- bis langfristige Ergebnis ist infrage zu stellen. Relativ am häufigsten findet die präoperative selektive Embolisation des ipsilateralen Pfortaderastes Anwendung. Damit soll eine Hypertrophie des kontralateralen gesunden Leberlappens induziert werden, um so die postoperative Parenchymreserve zu vergrößern. Es wird aber angenommen, dass auch die malignen entarteten Hepatozyten

Aus der Klinischen Abteilung für Transplantation, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Gabriela Berlakovich, Klinische Abteilung für Transplantation, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gabriela.berlakovich@meduniwien.ac.at

einen Proliferationsstimulus erhalten [11], was zu einer Tumordprogression führen könnte.

Bei sehr unzugänglicher Lokalisation des Tumors wird im Einzelfall auch die totale vaskuläre Exklusion [12] und hypotherme Perfusion, eventuell mit Installation eines veno-venösen extrakorporalen Bypasses angewendet, um große Blutverluste zu vermeiden.

Nach der Leberresektion ist eine 5-Jahres-Rezidivrate von bis zu 70 % beschrieben. Die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten eines Frührezidivs (< 2 Jahre) sind eine nicht-anatomische Resektion sowie das Vorliegen einer Gefäßinvasion, einer Hepatitis C oder positiver Resektionsränder [13–15]. Für das Auftreten eines Spätrezidivs (> 2 Jahre) wurde die Tumorbiologie mit multizentrischer Karzinogenese oder intrahepatischem *De-novo*-Karzinom als Risikofaktor identifiziert [16], wobei hierfür die Virusreplikation bei Hepatitis B ein bedeutender Faktor sein dürfte. Das Langzeitüberleben des Patienten ist vom Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs abhängig [14]. Das 3-Jahres-Überleben liegt nach Auftreten eines Frührezidivs bei > 60 %, nach einem Spätrezidiv aber < 30 %. Präoperative Chemoembolisation oder neoadjuvante Chemotherapie sind nicht in der Lage, die Rezidivrate zu senken.

Die Behandlung eines Rezidivs ist besonders schwierig. Bei vorhandener Resektabilität können auch wiederholte Leberresektionen [14] einen Überlebensvorteil für den Patienten bringen. Meist liegt aber ein multifokales, intrahepatisch disseminiertes Rezidiv vor, wofür es derzeit keine evidenzbasierte Behandlungsstrategie gibt.

■ Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist die zweite kurative Behandlungsmöglichkeit und gilt als Therapie der Wahl bei Patienten mit kleinem hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose. Mit kritischer Selektion, die nach den Mailand-Kriterien [17] erfolgt, werden hervorragende Ergebnisse mit einem 4-Jahres-Überleben von 75 % erzielt: solitäre Läsion < 5 cm oder bis zu 3 Läsionen < 3 cm, keine Gefäßinvasion, keine extrahepatische Manifestation. Bezüglich der Lebertransplantation ist das BCLC-Staging-System nur bedingt anwendbar. Patienten mit einem HCC müssen innerhalb der Mailand-Kriterien sein, eine fortgeschrittene Zirrhose (Child C), die im BCLC-System nicht berücksichtigt ist, stellt aber keine Kontraindikation dar.

Das Hauptproblem liegt in der Genauigkeit des Prätransplant-Tumorstagings. Die Beurteilung von Herden in einer zirrhotischen Leber kann mitunter sehr schwierig sein. So kommt es häufig zu einer Unterschätzung der Tumorerkrankung. Prinzipiell sind die Ergebnisse auch bei erweiterten Selektionskriterien (UCSF) sehr gut [18], falls das prätransplant bildgebende Staging mit dem posttransplant histologischen Staging übereinstimmt. In beiden Publikationen [17, 18] zeigt sich ein signifikanter Überlebensunterschied, ob die Patienten tatsächlich innerhalb oder außerhalb der angenommenen Selektionskriterien waren. Das Risiko der Prätransplant-Unterschätzung [19] steigt allerdings mit der Erweiterung der Selektionskriterien.

Weiters ist der bedeutendste Risikofaktor für ein Tumorrezidiv die makro- oder mikrovaskuläre Gefäßinvasion [20], deren Wahrscheinlichkeit mit Tumorgröße und Anzahl der Läsionen steigt [21]. Aus diesen beiden Gründen wird derzeit in den meisten Transplantationszentren an den Mailand-Kriterien festgehalten. Von der Gruppe aus Mailand selbst wurde aktuell eine Erweiterung der Selektionskriterien favorisiert [22]. Aber auch hier zeigt sich bei kritischer Betrachtung das Problem des Prätransplant-Stagings ganz deutlich. In dieser Analyse waren im aktuellen Zeitraum von 2001–2006, als bereits weltweit nach den Mailand-Kriterien alloziert wurde, von 900 Patienten $\frac{2}{3}$ außerhalb der Kriterien.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor in der akkuraten Prätransplant-Diagnostik ist die Wartezeit. Diese beträgt durchschnittlich zwischen 6 und 12 Monaten, sodass in regelmäßigen Intervallen die Bildgebung wiederholt werden muss, um zum Zeitpunkt der Transplantation möglichst auf dem aktuellen Stand zu sein. Um während der Wartezeit eine Tumordprogression zu verhindern, findet eines der palliativen Verfahren Anwendung. Je nach Tumorgröße und Lokalisation erfolgt eine perkutane Ethanolinstillation, Radiofrequenzablation [23] oder Chemoembolisation [24]. Wie bei der Leberresektion hat sich auch hier die neoadjuvante Chemotherapie [25] als völlig ineffektiv erwiesen.

Bei einer Wartezeit von > 12 Monaten liegt die Dropout-Rate wegen Tumordprogression [26] außerhalb der Selektionskriterien bei 25 %. Unter Berücksichtigung auch dieser Patienten (Intention-to-treat) liegt die Überlebensrate für die Lebertransplantation bei HCC bei nur 60 %, deshalb findet die Diagnose HCC im derzeitigen Allokationssystem besondere Berücksichtigung.

■ Perkutane Ablation

Die perkutanen Ablationsverfahren nehmen eine Mittelstellung zwischen kurativen und palliativen Verfahren ein. Sie stellen die beste Option für jene Patienten dar, die ein kleines HCC haben, aber für eine Resektion oder Transplantation nicht geeignet sind. Kontraindikationen ergeben sich bei stark eingeschränkter Leberfunktion, > 3–5 Läsionen oder einem Durchmesser > 3–5 cm [27, 28]. Die Zerstörung der Tumorzellen erfolgt entweder durch chemische Substanzen, wobei hochprozentiges Ethanol (PEI) am häufigsten verwendet wird oder durch extreme Temperaturänderung. Bei letzteren Methoden hat sich eindeutig die Anwendung von Hitze durch Radiofrequenzablation (RFA) in den vergangenen Jahren durchgesetzt. Die Rezidivrate nach perkutaner Ablation ist ebenso hoch wie nach Resektion, die perkutanen Verfahren können meist relativ problemlos wiederholt angewandt werden.

Die Ethanolinstillation ist für Läsionen mit < 2 cm Durchmesser sehr effektiv, hat sehr wenige Nebenwirkungen und ist kostengünstig. Die Nekroserate beträgt bei diesen kleinen Tumoren 90–100 %, allerdings bei einer Tumorgröße von 2–3 cm nur noch 70 % und bei Tumoren mit 3–5 cm nur noch 50 % [29].

Mit der RFA kann eine bessere lokale Tumorkontrolle erzielt werden, da auch etwas größere Tumoren kontrolliert mit Hitze

zerstört werden können. Die Effektivität bei kleinen Läsionen < 2 cm ist gleich wie bei PEI, es sind aber meist weniger Sitzungen notwendig [30]. Dieses Verfahren ist allerdings im Vergleich zu PEI deutlich kostenintensiver und es wurde in einer Multicenter-Studie mit mehr als 2000 Patienten eine Morbidität von 7,2 % und Mortalität von 0,3 % beschrieben [31].

Gruppen aus Tokyo [27] bzw. Taiwan [28] haben unabhängig voneinander eine prospektiv randomisierte Studie RFA versus PEI mit vergleichbarer Patientenselektion durchgeführt (Child-Pugh A, B mit ≤ 3 Läsionen, < 3 cm). Beide Studien finden eine signifikante Überlegenheit von RFA mit einem 4-Jahres-Patientenüberleben von 74 % vs. 57 % (Abb. 1) bzw. 3-Jahres-Überleben von 74 % vs. 51 %.

■ Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die TACE wird als rein palliatives Verfahren verstanden, deren Erfolg von der gesteigerten Neoangiogenese des hepatozellulären Karzinoms abhängig ist. Als Chemotherapeutikum werden üblicherweise Doxorubicin oder Cisplatin in einer Suspension mit Lipiodol verwendet. Lipiodol ist ein öliges Kontrastmittel, das sich hauptsächlich im Tumor anreichert, wodurch die Exposition des Chemotherapeutikums im Tumor gesteigert wird. Danach erfolgt ein (super-) selektiver Verschluss der tumorversorgenden Arterien. Die Responderate nach TACE [32] wird mit 16–60 % angegeben. Die Tumorprogression ist nach der Behandlung eingedämmt und dadurch das Risiko der Gefäßinvasion reduziert.

Gruppen aus Barcelona [33] bzw. Hongkong [34] fanden in ihren prospektiv randomisierten Studien TACE versus Kontrollgruppe eine signifikante Überlegenheit von TACE, allerdings mit unterschiedlichem 2-Jahres-Patientenüberleben von 63 % versus 27 % bzw. 31 % vs. 11 %, ein Unterschied, der bei vergleichbarer Patientenselektion (Child-Pugh A, B und Okuda-Stadium I, II) nicht erklärt werden kann. In einer kumulativen Metaanalyse aller randomisierten Studien [35] wurde ebenfalls die Effektivität von TACE mit einem signifikant besseren Patientenüberleben nachgewiesen (20–60 % nach 2 Jahren).

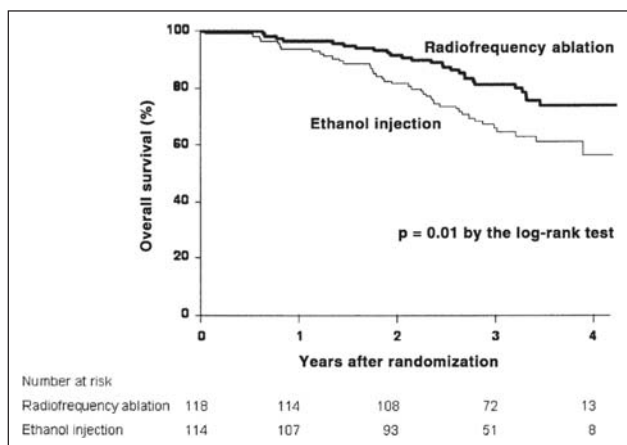


Abbildung 1: Patienten-Überleben Radiofrequenzablation versus perkutane Ethanolinstillation. Reprinted from [27]. © 2005, with permission from Elsevier.

Etwa die Hälfte der Patienten erleidet ein Post-Embolisations-Syndrom mit Fieber und abdominalen Schmerzen, das aber üblicherweise nach 48 Stunden selbstlimitierend ist. In 10–14 % treten schwerere ischämiebedingte Nebenwirkungen auf (Cholezystitis), seltener entstehen Abszesse (3 %). Das Auftreten eines akuten Leberversagens wird mit 3 % angegeben, die Spitalmortalität mit 4 % [36]. Ideale Kandidaten für die TACE sind Patienten im Stadium BCLC-B, die aber nur ca. 15 % aller Patienten mit HCC ausmachen. Kontraindikationen für die TACE sind das Vorliegen einer Thrombose des Pfortaderstammes bzw. des ipsilateralen Astes der V. portae sowie das Vorliegen einer schweren Leberfunktionsstörung, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für einen postinterventionellen Leberausfall gegeben ist.

■ Systemische Therapien und Bestrahlung

Die selektive Bestrahlung mittels intraarterieller Injektion von Lipiodol-Jod-131- oder Itrium-90-beschichteten Mikrosphären [37] hat ebenso wie die externe Bestrahlung [38] und die selektiv intraarteriell verabreichte Chemotherapie [32] keinen Überlebensvorteil gezeigt.

Eine systemische Chemotherapie [39] ist leider ebenso ineffektiv wie die Behandlung mit Octreotid [40], Interferon [41], Tamoxifen [42] oder die antiandrogene Therapie [43].

Eine gewisse Hoffnung gibt die Verwendung eines Multikinasenhemmers (Sorafenib), mit dem in einer Phase-III-Studie [44] sowohl die Zeit bis zur Tumorprogression als auch das Gesamtüberleben signifikant verlängert wurden. Die Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit und Hautreaktionen an Handflächen und Fußsohlen sind symptomatisch bzw. mit Dosisreduktion behandelbar.

Für den Einsatz von Sorafenib wird derzeit bei Patienten im Stadium BCLC-C und Child-Pugh-A-Zirrhose, die keinem kurativen oder lokal ablativen Verfahren zugänglich sind, eine klare Indikation gesehen. Der Nutzen bei Patienten mit Child-Pugh B ist fraglich und bei Vorliegen einer ausgeprägten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wird die Gabe von Sorafenib nicht empfohlen, da die Zirrhose selbst einen limitierenden Faktor für das Überleben darstellt. Ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand (ECOG PS > 2) stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar, da die Lebensqualität durch die Nebenwirkungen noch weiter verschlechtert wird.

Literatur:

- de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368–78.
- Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen. 2004. www.oebig.org.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35–S50.
- Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614–6.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–36.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V.2.2008. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [gesehen 26.6.2009].
- Giné P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodés J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122–8.
- Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018–22.

■ Relevanz für die Praxis

Entsprechend den vorhandenen Richtlinien für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms erscheint die individuell festgelegte Behandlungsstrategie für jeden Patienten besonders wichtig.

Kurative Therapie der 1. Wahl ist die Resektion, wenn keine Zirrhose vorliegt oder eine Zirrhose mit guter Synthese, normalem Bilirubin und Lebervenen-Druckgradient < 10 mmHg (Evidenzgrad 2). Eine prä- oder postoperative adjuvante Therapie wird nicht empfohlen (Evidenzgrad 2).

Bei Zirrhose und einem HCC innerhalb der Mailand-Kriterien ist die Lebertransplantation die kurative Methode der Wahl (Evidenzgrad 2). Bei einer erwarteten Wartezeit > 6 Monate wird prätransplant ein ablatives/palliatives Verfahren empfohlen (Evidenzgrad 2). Von einer Erweiterung der Selektionskriterien wird derzeit abgeraten (Evidenzgrad 3).

Die perkutane Ablation ist ein sicheres und effektives Palliativverfahren bei fehlender Resektabilität oder als Bridging für die Transplantation (Evidenzgrad 2). Für Läsionen < 2 cm sind PEI und RFA gleich effektiv, der Nekroseffekt ist mit RFA besser steuerbar, für Läsionen > 2 cm ist die RFA der PEI eindeutig überlegen (Evidenzgrad 1).

Die transarterielle Chemoembolisation ist das Palliativverfahren der Wahl bei Patienten mit großem und/oder multifokalem Hepatom ohne Gefäßinvasion oder extrahepatischer Manifestation (Evidenzgrad 1).

Von den systemischen palliativen Therapien wird nur Sorafenib empfohlen. Die Indikation besteht bei Patienten, die keinem kurativen oder lokal ablativen/palliativen Verfahren zugänglich sind, außer bei Child-Pugh C und/oder ECOG PS > 2 (Evidenzgrad 1). Octreotid, Tamoxifen oder antiandrogene Substanzen werden nicht empfohlen (Evidenzgrad 1), ebenso wie systemische oder intraarterielle Chemotherapie (Evidenzgrad 2). Eine selektive interne Bestrahlung oder Immuntherapie sollten derzeit nur im Rahmen klinischer Studien angewendet werden.

1. Welcher Parameter ist eine Kontraindikation für eine Leberresektion?

- a) Aszites
- b) Lebervendruck 9 mmHg
- c) Bilirubin 1,1 mg/dl

2. Wann besteht eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation?

- a) Singulärer HCC-Herd mit einem Durchmesser von 4,8 cm
- b) Tumorthrombose des rechten Pfortaderastes
- c) Thrombopenie (< 50.000)

3. Wann besteht eine Kontraindikation zur Verabreichung von Sorafenib?

- a) Zirrhose im Stadium Child-Pugh C
- b) Multizentrischer Tumor
- c) Patient im Stadium BCLC-C

Lösung:
1a; 2b; 3a

9. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907–17.
10. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004; 240: 698–708.
11. Liu H, Fu Y. Portal vein embolization before major hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2051–4.
12. Yin ZY, Wang XM, Yu RX, Zhang BM, Yu KK, Li N, Li JS. Total vascular exclusion technique for resection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2194–7.
13. Kobayashi A, Miyagawa S, Miwa S, Nakata T. Prognostic impact of anatomical resection on early and late intrahepatic recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 515–21.
14. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovannelli M, Benetti A, Tiberio GA, Giulini SM. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg* 2006; 243: 229–35.
15. Shah SA, Greig PD, Gallinger S, Cattral MS, Dixon E, Kim RD, Taylor BR, Grant DR, Vollmer CM. Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 275–83.
16. Ou DP, Yang LY, Huang GW, Tao YM, Ding X, Chang ZG. Clinical analysis of the risk factors for recurrence of HCC and its relationship with HBV. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2061–6.
17. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–9.
18. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394–403.
19. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH, Boillot O, Sulpice L, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerf C, Pageaux GP, Dharancy S, Chazouilleres O, Cherqui D, Duvoux C. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006; 12: 1761–9.
20. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, Settmacher U, Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 1080–6.
21. Hsu HC, Wu TT, Wu MZ, Sheu JC, Lee CS, Chen DS. Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. Clinical and pathogenetic implications. *Cancer* 1988; 61: 2095–9.
22. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35–43.
23. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, Rodés J, Bruix J. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123–8.
24. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, Perrin H, Azoulay D. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997; 226: 688–703.
25. Pokorny H, Gnani M, Rasoul-Rockenschau S, Gollackner B, Steiner B, Steger G, Steininger R, Mühlbacher F. Does additional doxorubicin chemotherapy improve outcome in patients with hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation? *Am J Transplant* 2005; 5: 788–94.
26. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and drop-out from the waiting list. *Liver Transpl* 2002; 8: 873–83.
27. Shiina S, Teratani T, Ohi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122–30.
28. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151–6.
29. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rodes J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 353–7.
30. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235–40.
31. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226: 441–51.
32. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429–42.
33. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–9.
34. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol

chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–71.

35. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38: 207–15.

36. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, Vilana R, Rodés J. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578–83.

37. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, Bekhechi D, Deugnier YM, Gosselin M. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 1156–61.

38. Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158

patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 329–36.

39. Okada S, Okazaki N, Nose H, Yoshimori M, Aoki K. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. *Hepatology* 1992; 16: 112–7.

40. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, Wong WM, Wong BC. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 36: 687–91.

41. Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, Ayuso C, Vargas V, Rodés J, Bruix J. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 54–8.

42. Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, Boige V, Denis B, Bianchi A, Pariente A, Milan C, Bedenne L. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4338–46.

43. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Randomized trial of leuporelin and flutamide in male

patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology* 2004; 40: 1361–9.

44. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M,

Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Girelli TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.

Univ.-Prof.

Dr. med. Gabriela A. Berlakovich

Geboren 1963. 1981–1988 Medizinstudium an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. 1988–1995 Ausbildung zum Facharzt für Chirurgie an der I. Chirurgischen Universitätsklinik Wien. 1995 Facharzt für Chirurgie und Zuordnung zur Klinischen Abteilung für Transplantation, Universitätsklinik für Chirurgie. Seit 1996 Oberärztin an der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie und an der Klinischen Abteilung für Transplantation der Universitätsklinik für Chirurgie. 1999 Habilitation im Fach Chirurgie, außerordentliche Universitätsprofessorin. 2003 Zusatzfach Intensivmedizin. Chirurgische und klinische Schwerpunkte: Transplantation (Leber, Niere) inklusive Lebendspende und pädiatrische Transplantation, hepatobiliäre Chirurgie, Behandlung des akuten und chronischen Leberversagens.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)