

Inzidentelle Befunde in der FDG-PET/CT bei Patienten mit  
hepatozellulären Karzinomen

**Dissertation**  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

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

von William Rudakoff  
geboren am 18.11.1988 in Jena

### **Gutachter**

1. Herr PD Dr. Robert Drescher
2. Herr apl. Prof. Dr. Falk Rauchfuß
3. Herr Prof. Dr. Jörg Kotzerke

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.12.2021**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>2. Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
<b>3. Einleitung</b>	<b>9</b>
3.1. Hepatozelluläres Karzinom	9
3.1.1 Definition und Charakteristik	9
3.1.2 Epidemiologie	9
3.1.3 Ätiologie und Pathogenese	10
3.1.4 Klassifikation	12
3.1.5 Symptome, Klinik und Prävention	15
3.1.6 Diagnostik	16
3.1.6.1 Laborparameter	17
3.1.6.2 Bildgebung	17
3.1.6.2.1 Bildmorphologische Kriterien des HCC	17
3.1.6.2.2 Ausbreitungsdiagnostik	18
3.1.7 Therapie	18
3.1.7.1 Kurative Verfahren	18
3.1.7.1.1 Resektion	19
3.1.7.1.2 Lebertransplantation	19
3.1.7.2 Palliative Verfahren	23
3.1.7.2.1 Ablative Verfahren	23
3.1.7.2.2 Palliative Chemo-/Immuntherapie	25
3.1.8 Prognose	25
3.2 FDG-PET/CT	27
3.2.1 Historie	27
3.2.2 Prinzip / Technik	27
3.2.3 Inzidentelle Befunde	32
3.2.4 Monetärer Aspekt	33
<b>4. Ziele der Arbeit</b>	<b>34</b>

<b>5. Material und Methoden</b>	<b>35</b>
5.1 Patientenkollektiv	35
5.2 Untersuchungsmaterial und Methodik	35
5.3 Identifikation inzidenteller Befunde	36
5.4 Verifizierung	37
5.5. Kategorisierung	38
<b>6. Ergebnisse</b>	<b>40</b>
6.1 Befunde	40
6.1.1 Verifizierung inzidenteller Befunde	40
6.1.2 Einteilung in Befundgruppen nach Pathogenese	44
6.1.2.1 Neoplastische Befunde	44
6.1.2.2 Inflammatorische Befunde	48
6.2 Übersicht betroffener Organsysteme	51
6.3 Einordnung der Studienpatienten in den Kontext der Lebertransplantation	52
6.4 Inzidentelle Befunde im Setting der Lebertransplantation	53
<b>7. Diskussion</b>	<b>57</b>
7.1 Befunde	57
7.1.1 Verifizierung inzidenteller Befunde	57
7.1.2 Einteilung in Befundgruppen nach Pathogenese	59
7.1.2.1 Neoplastische Befunde	59
7.1.2.2 Inflammatorische Befunde	61
7.2 Übersicht betroffener Organsysteme	62
7.3 Einordnung der Studienpatienten in den Kontext der Lebertransplantation	63
7.4 Inzidentelle Befunde im Setting der Lebertransplantation	65
7.5 Limitationen der Arbeit	66
<b>8. Schlussfolgerungen</b>	<b>68</b>
<b>9. Literatur- und Quellenverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>10. Anhang</b>	<b>77</b>
10.1 Lebenslauf	77
10.2 Ehrenwörtliche Erklärung	78
10.3 Tabellenverzeichnis	79
10.4 Abbildungsverzeichnis	80
10.5 Danksagung	81

## 1. Abkürzungsverzeichnis

(18)-F-FDG	Radiotracer: mit dem radioaktiven Isotop 18-Fluor gekoppelte Desoxyglukose
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases: Amerikanische Gesellschaft für Lebererkrankungen
AFP	Alpha-1-Feto-Protein
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer-Klassifikation
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CE-US	Contrast-enhanced Ultrasound: Kontrastmittel-Sonographie
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DCP	Des-Gamma-Carboxy Prothrombin
DRG	Diagnosis Related Group: Diagnosebezogene Fallgruppe
EASL	European Association for the Study of Liver Cancer: Europäische Gesellschaft für Lebererkrankungen
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
Eurotransplant	Eurotransplant International Foundation: Stiftung / Organisation zur Förderung von Organtransplantationen in den teilnehmenden Ländern Europas
FDG-PET/CT	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie / Computertomographie
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDV	Hepatitis D Virus
HNO	Hals- / Nasen- / Ohrenmedizin
INR	International normalized Ratio: Vergleichsparameter der Gerinnung der anhand des Quick-Wertes berechnet wird
KIS	Klinik Informationssystem
KM	Kontrastmittel
KM-CT	Computertomographie mit Kontrastmitteleinsatz
KM-MRT	Magnetresonanztomographie mit Kontrastmitteleinsatz
KM-Sonographie	Kontrastmittel-Sonographie: CE-US
MBq	Megabecquerel, Maßeinheit der Aktivität einer radioaktiven Substanz
MELD-Score	Model for End-stage Liver Disease-Score: punktebasierte Auswertung zur Einschätzung von Leberfunktionsstörungen
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert: Einheit der biologisch gewichteten Strahlendosis
MTA	Medizinisch-technische/r Assistent/in
MW	Mittelwert
NASH	nicht-alkoholische Fettleberhepatitis
NET	neuroendokrine Tumore
PE	Probeexzision

PEI	perkutane Ethanolinjektion
R0	lokale Tumorfreiheit nach Therapie
RFA	Radiofrequenz-Ablation
RIS	Radiologie Informationssystem
SAP	„Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung“: Deutscher Softwarehersteller bzw. Softwareprodukt zur Datenverarbeitung
SIAS	Spina iliaca anterior superior
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SUV	Standardized Uptake Value: Wert der lokalen, quantitativen Radioaktivitätskonzentration
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TIPS	transjugulärer, intrahepatischer, portosystemischer Shunt
TNM-Staging	Staging anhand von TumorgroÙe, Lymphnotenbefall und Fernmetastasen
UICC	Union internationale contre le cancer: Internationale Vereinigung gegen Krebs
UKJ	Universitätsklinikum Jena
V. a.	Verdacht auf

## **2. Zusammenfassung**

**Hintergrund und Ziele:** Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit die vierthäufigste bösartige Neoplasie des Menschen und für die zweitmeisten Krebstodesfälle ursächlich. Die Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie / Computertomographie (FDG-PET/CT) ist ein etabliertes Verfahren zur Detektion von Neoplasien im menschlichen Organismus. Dabei demaskieren sich häufig Zufallsbefunde, wie weitere Neoplasien oder Entzündungen. Diese retrospektive Analyse hat das Ziel, solche inzidentellen Befunde bei Patienten mit einem HCC als Grunderkrankung quantitativ und qualitativ zu beschreiben, die Methodik der Abklärung dieser inzidentellen Befunde zu erfassen und ihre Relevanz zu analysieren. Ziel ist es, daraus Erkenntnisse für die Diagnostik und Therapie, insbesondere im Rahmen von Lebertransplantationen zu gewinnen.

**Patienten und Methodik:** Es wurden die innerhalb von 8 Jahren und 2 Monaten entstandenen 439 FDG-PET/CT Befunde von 345 Patienten mit nachgewiesenem, hepatozellulärem Karzinom und deren medizinische Dokumentation retrospektiv ausgewertet. Die Untersuchungen wurden entsprechend des FDG-PET/CT Protokolls der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin durchgeführt und befundet. Anhand der Patientenunterlagen erfolgte die Erfassung der inzidentellen Befunde, deren Verifizierung sowie die Analyse der Abklärung und Einordnung der Ergebnisse in den Kontext einer möglichen Lebertransplantation.

**Ergebnisse und Diskussion:** In circa dreiviertel (74,6 %) der untersuchten Fälle lagen, vergleichbar mit anderen Studien, Unterlagen über eine Abklärung vor. Diese war in mehr als jedem zweiten (51,6 %) Fall eine Form der Bildgebung und in einem Drittel endoskopisch (33 %). Insgesamt erbrachte mehr als jede sechste (17,3 %) FDG-PET/CT-Untersuchung einen inzidentellen Befund. Davon waren circa ein Drittel (29 %) neoplastischer (11,8 % maligne / 17,1% benigne), zwei Drittel (68,4 %) inflammatorischer (46,1 % infektiös / 22,4 % nicht-infektiös) und 2,6 % sonstiger Genese. Betrachtet man alle FDG-PET/CT-Untersuchungen, wurden vergleichbar mit anderen Arbeiten bei ungefähr jeder fünfzigsten (2,1 %) bösartige und jeder dreiunddreißigsten (3 %) gutartige Zweitumore detektiert. Die aufgedeckten, bislang unentdeckten Malignome waren ein Non-Hodgkin-Lymphom sowie Karzinome des Sigmas, des Oropharynx, des Oesophagus, des Larynx, des Thymus, der Schilddrüse und jeweils ein Karzinomrezidiv der Lunge und der Nase. Diese sorgten in allen Fällen zur Nicht-Aufnahme bzw. Streichung des Patienten von der Transplantationsliste. Benigne Befunde waren mit in deutlich mehr als einem Drittel (38,5 %) überwiegend im Kolon lokalisiert und haben als

Vorstufe des Kolonkarzinoms ebenfalls klinische Bedeutung. Eine direkte Auswirkung auf eine mögliche Lebertransplantation zeigte sich hierbei nicht. Im Gegensatz dazu vermochte ein entzündlicher Befund, als klinisch inapparenter Thoraxwandabszess direkt Einfluss auf eine mögliche Lebertransplantation zu nehmen. Insgesamt demaskierten sich bei circa jeder dreiundvierzigsten (2,3 %) der FDG-PET/CT und ungefähr jeder achten (13,2 %) der verifizierten Auffälligkeiten inzidentelle Befunde (9 Malignome, 1 Infektion), die für die Unmöglichkeit einer Aufnahme bzw. Streichung des Patienten von der Warteliste sorgten. Bei der Betrachtung der Gesamtheit der zur Lebertransplantation evaluierten Patienten zeigte sich, dass nur bei knapp einem Viertel (22,9 %) ein HCC die Grunderkrankung darstellt.

**Schlussfolgerung:** FDG-PET/CT-Untersuchungen erbringen eine Vielzahl relevanter Zufallsbefunde. Neben Zweitmalignomen kommen auch benigne Befunde als Malignomvorstufen und subklinische Entzündungen zur Darstellung. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv mit HCC konnte ein Zusatznutzen der FDG-PET/CT durch die Detektion inzidenteller Befunde demonstriert werden. Inzidentelle FDG-PET/CT-Befunde sollten in Abwägung von Risiken, Nutzen und Patientenwillen mit geeigneter Diagnostik, möglichst konsequent und histologisch verifiziert werden. Weiterhin ist der Einsatz im Rahmen der Evaluation einer Lebertransplantation vielversprechend – nicht nur bei Patienten mit HCC, sondern auch bei Patienten, die aufgrund anderer Erkrankungen für eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden. Ebenso zeigen sich relevante Befunde in der postoperativen Rezidivdiagnostik des HCC, aber auch anderer kurativ behandelte maligne Erkrankungen und in der Überwachung unter Immunsuppression.

## **3. Einleitung**

### **3.1. HCC**

#### **3.1.1 Definition und Charakteristik**

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist neben dem cholangiozellulärem Karzinom als solider Primärtumor des Lebergewebes epithelialen Ursprungs und hochgradig maligne. Ursächlich ist in ca. 4/5 der Fälle das Vorliegen einer Leberzirrhose und/ oder einer chronischen Virushepatitis (Schütte et al. 2009). Die Symptome des HCC wie z. B. Schmerzen im Epigastrium, Appetitlosigkeit oder Leistungsschwäche sind eher unspezifisch. Charakteristisch sind das rasche Voranschreiten und die stark vom Stadium der Erkrankung abhängige, aber im allgemeinen ungünstige Prognose.

#### **3.1.2 Epidemiologie**

Das HCC ist mit einem Anteil von 70-85 % der häufigste der primär bösartigen Lebertumore (Jemal et al. 2011). Die geschätzte Inzidenz liegt global bei über 500.000 (Schönfeld et al. 2018) Neuerkrankungen pro Jahr. Damit steht das HCC auf Platz 4 aller Krebserkrankungen weltweit (Tatsuo et al. 2019). Die Neuerkrankungsrate bei Patienten mit Leberzirrhose liegt bei 2,5-7 % jährlich (Montalto et al. 2002).

Im Jahr 2016 betrug die Neuerkrankungsrate von primärem Leberkrebs (hepatozelluläre und cholangiozelluläre Karzinome) in Deutschland bei Frauen 3,5 und bei Männern 9,8 von 100.000 Einwohnern (Robert-Koch-Institut 2019). Damit erkranken Männer etwa dreimal häufiger an Leberkrebs als Frauen. Dem liegt die Tatsache zu Grunde, dass Männer vermehrt unter chronischen Lebererkrankungen wie viralen Hepatitiden leiden. Darüber hinaus bestehen bei ihnen häufiger toxische Schäden, insbesondere durch Alkohol (Schönfeld et al. 2018).

Das HCC zeigt eine deutliche regionale Häufung, so ist die Neuerkrankungsrate in Ostasien (43,2 von 100.000 Einwohner) fast 7-mal so hoch wie in Mittel- und Osteuropa (6,5 von 100.000 Einwohner). Das Auftreten lebereigener Malignome nahm in Mitteleuropa, wie in vielen Teilen der Welt in den vergangenen Dekaden zu. Das zunehmende Auftreten von Fettleibigkeit und der Anstieg von Hepatitis-C-Infektionen wird dafür verantwortlich gemacht. In manchen Hochrisikogebieten wie Ostasien sinken dagegen die Neuerkrankungsraten,

wahrscheinlich durch die Zunahme der Hepatitis-B-Impfungen (Jemal et al. 2011, Budny et al 2017).

Eine weitere Diskrepanz zeigt sich in der Altersverteilung. So treten hepatozelluläre Karzinome bei Menschen unter 45 Jahren überwiegend in wenig entwickelten Ländern auf. In entwickelten Ländern steigt die Inzidenz erst ab dem 45. Lebensjahr relevant, bis zu ihrem Gipfel um das 55.-70. Lebensjahr (Sherman et al. 2005).

### 3.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Der mit Abstand bedeutendste Risikofaktor (70-90 %) des hepatozellulären Karzinoms ist das Vorliegen einer Leberzirrhose (Schütte et al. 2009), sodass man die Leberzirrhose, wie in Abbildung 1 dargestellt, als Präkanzerose des hepatozellulären Karzinoms verstehen kann (Schütte et al. 2014).

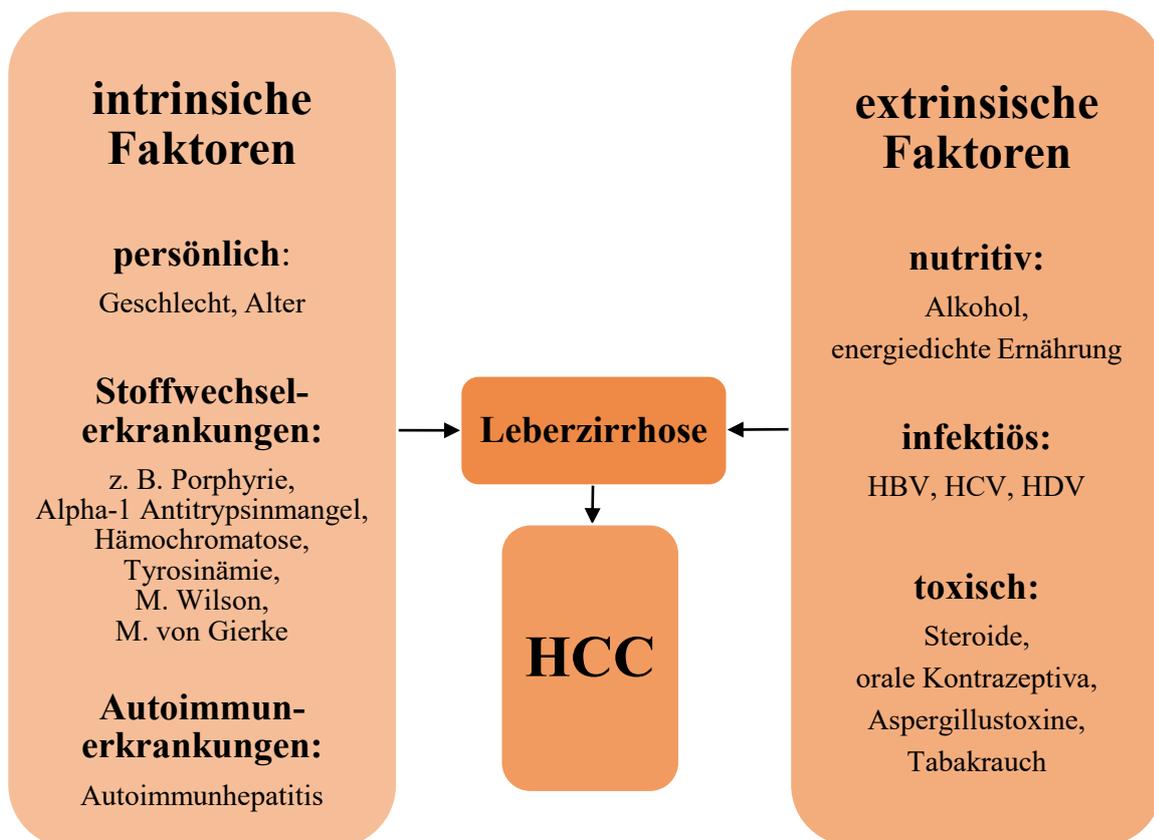


Abb. 1: Entstehungsmodell HCC (modifiziert nach Schütte et al. 2014)

Auch wenn die Häufigkeit einzelner Ursachen der Leberzirrhose regional unterschiedlich ist, sind weltweit betrachtet virale Hepatitiden (Hepatitis B und C) der häufigste Auslöser. Eine

Hepatitis B Infektion vermag allerdings auch direkt (ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose) kanzerogen zu wirken. Dies führt man auf die Integration des Hepatitis-B-Virus-Genoms in die DNA des Wirtes zurück, welches Mutationen begünstigt. Weitere Faktoren, die direkt das Risiko, an einem HCC zu erkranken erhöhen, sind in Abbildung 1 dargestellt (Yu et al. 2004, Budny et al. 2017, Evert et al. 2008, Ming et al. 2002, Hassan et al. 2002).

Kirchner et al. führten in Deutschland Leberzirrhosen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zu:

- 58 % auf Alkoholabusus
- 16 % auf Hepatitis C
- 8 % auf Hepatitis B
- 6 % auf eine kryptogene Ursache
- 3 % auf Hämochromatose, oder andere seltenere Ursachen

zurück (Kirchner et al. 2010). Nur in 3 % der Fälle lag keine Leberzirrhose vor. Studien beziffern das Vorliegen einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis (NASH) mit 20 % als Ursache einer Leberzirrhose, mit steigendem Anteil in der westlichen Welt (MC Cullough et al. 2004).

Im Stadium Child-Pugh-A einer Leberzirrhose beträgt die jährliche Neuerkrankungsrate für ein HCC 4 %. Eine NASH kann aber auch wie eine Hepatitis B-Infektion, ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose das Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms erhöhen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Die oben genannten Risikofaktoren führen zu einer Schädigung der Hepatozyten und konsekutiv zu einer inflammatorischen Reaktion. Leberzellnekrosen und deren fortlaufende Regeneration führen auf Dauer zur Aktivierung der Sternzellen und zur Seneszenz der Hepatozyten. Dies triggert die Bindegewebsproliferation, von der Zentralvene ausgehend, was schließlich in den zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms mündet. Es bilden sich Bindegewebsstränge, die die Zentralvenen verbinden und die ursprüngliche Läppchenarchitektur der Leber aufheben und zu sogenannten Regeneratknoten / Pseudolobuli führen. Bei fortgesetzter Schädigung kommt es unter der gesteigerten Mitoserate zu Genumlagerungen, Genvervielfältigungen, somatischen Mutationen, epigenetischen Veränderungen und Veränderungen des molekularen Signalweges. Dies führt schließlich zur Entstehung des Primärherdes und der intrahepatischen Ausbreitung (Dhanasekaran et al. 2016).

### 3.1.4 Klassifikation

Zur Beschreibung eines hepatozellulären Karzinoms sowie der meist zugrunde liegenden Leberzirrhose bestehen eine Vielzahl von Klassifikationen. Der weltweit anerkannte Child-Pugh-Score definiert, wie in Tabelle 1 dargestellt, die Leberfunktion bei vorliegender Leberzirrhose. Dafür kombiniert er:

- 3 objektive Laborparameter
  - INR / Quick
  - Serumalbumin
  - Bilirubin
- 2 subjektive, klinische Parameter
  - Grad des Aszites
  - Grad der Enzephalopathie

(Prunty et al. 2014). Über die drei Stadien gibt der Child-Pugh-Score die Leberfunktion und die 1-Jahres-Überlebensrate an.

Child Pugh-Score Bestimmungs- und Auswerteschema			
Variable	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumbilirubin (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Serumalbumin (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Prothrombinzeit (Verlängerung in s) oder INR	< 4 < 1,7	4-6 1,7-2,3	> 6 > 2,3
Grad der hepatischen Enzephalopathie	keine	1-2	3-4
Aszites sonographisch	kein / gering	mäßig / therapierbar	massiv / therapie- refraktär
Auswertung			
Addition der Punkte	Child-Pugh-Score	Leberfunktion	1-Jahres-Überlebensrate
< 7	Child A	gut	95 %
7-9	Child B	mäßig	80 %
> 9	Child C	gering	45 %

Tab. 1: Child Pugh-Score; Bestimmungs- und Auswerteschema (modifiziert nach Prunty et al. 2014)

Liegt ein HCC vor, lässt sich dieses anhand des TNM-Staging-Systems der UICC radiologisch-klinisch (cTNM) und pathologisch (pTNM) beschreiben. Die Einteilung basiert auf Größe und Ausbreitung anhand von Resektaten / Explantaten / Bildgebung und ermöglicht eine objektive Vergleichbarkeit. Da die maßgeblichen Parameter Allgemeinzustand und Leberfunktion nicht mit einfließen, ermöglicht er keine unmittelbare Aussage zur Prognose.

Der Karnofsky Index, welcher in Tabelle 2 dargestellt ist, ermöglicht vierstufig eine Abschätzung der individuellen Leistungsfähigkeit des Patienten zur Therapieplanung und der Evaluation von Therapieerfolgen (Péus et al. 2013).

<u>Karnofsky Index</u>		
Stufe	Wert	Beschreibung
Alltag und Arbeit möglich / keine Behandlung nötig	100	keine Einschränkungen, kein Anhalt für Krankheit
	90	Alltagsbewältigung möglich, kaum Symptome
	80	Alltagsbewältigung unter Anstrengung möglich, geringe Symptome
Arbeitsunfähigkeit, aber im wesentlichen selbständige Versorgung zu Hause, Ausmaß der Hilfe variierend	70	Selbstversorgung, aber im Alltag eingeschränkt
	60	geringe Hilfsbedürftigkeit, aber Versorgung überwiegend selbständig
	50	deutliche Hilfsbedürftigkeit / Bedarf an medizinischer Versorgung
Unfähigkeit zur selbständigen Versorgung, benötigt institutionelle Hilfe, rascher Progress möglich	40	Behinderung, auf individuelle Hilfe angewiesen
	30	Schwerbehinderung, Indikation zur stationären Aufnahme, nicht akut lebensbedroht
	20	schwer erkrankt, stationäre Betreuung notwendig
	10	moribund, rascher Verfall
Verstorben	0	Tod

Tab. 2: Karnofsky Index (modifiziert nach Péus et al. 2013)

Die Barcelona Clinic Liver Cancer-Klassifikation (BCLC) fasst nun, wie in Abbildung 2 dargestellt, 3 Faktoren zusammen:

- Leberfunktion → Child-Pugh-Score
- Tumorstadium → TNM-Staging
- Leistungsfähigkeit → Performance-Status / Karnofsky Index.

Dies ermöglicht es, anhand der BCLC in 5 Stadien (0, A, B, C, D) evidenzbasiert Behandlungsstrategien und eine Prognose abzuleiten (Czauderna et al. 2017). Die BCLC-Klassifikation stammt aus dem Ende der 80er Jahre und unterliegt mit dem technischen Fortschritt fortwährenden Anpassungen der Therapieverfahren. So ist nun neben Sorafenib der Einsatz von weiteren systemischen Therapien, wie Lenvatinib sowie lokoregionäre Verfahren möglich.

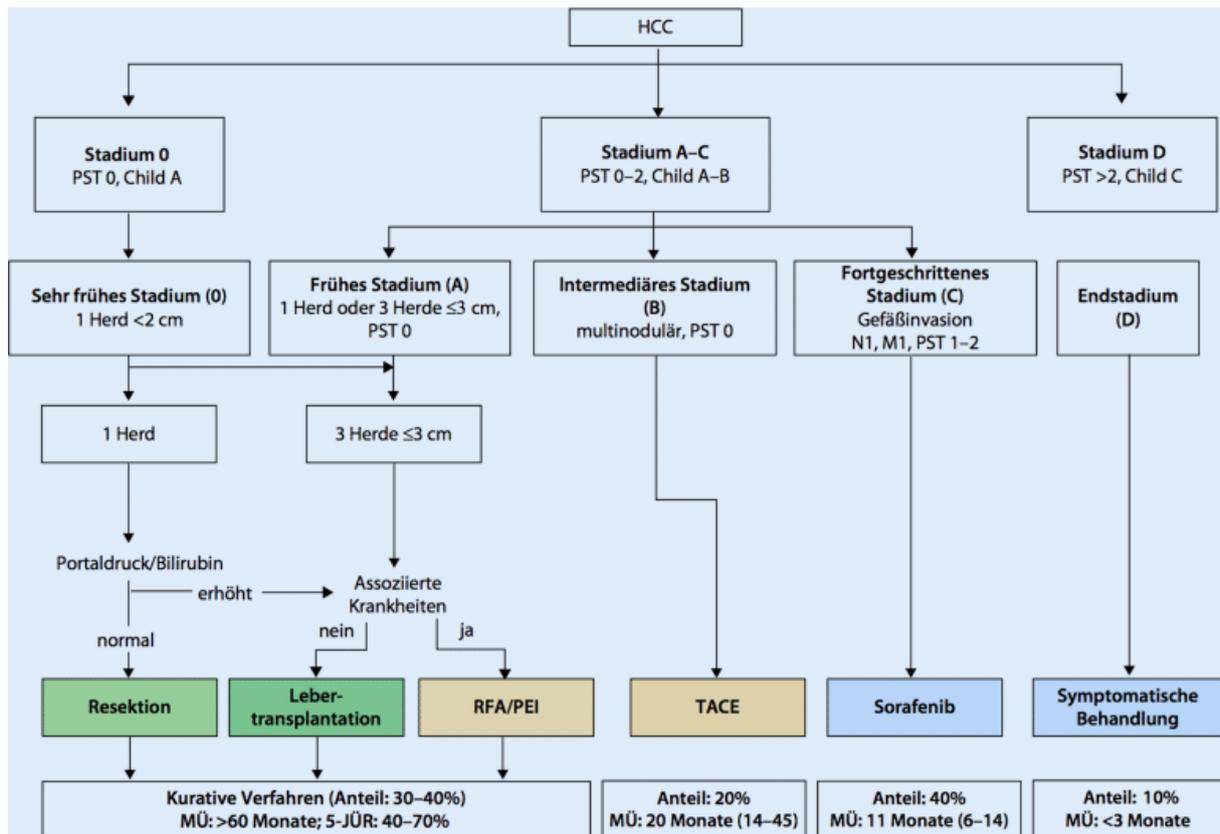


Abb. 2: Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms, Abkürzungen: PST: Performance Status, MÜ: mediane Überlebenszeit, 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate (Czauderna et al. 2017), mit freundlicher Genehmigung des Springerverlages

Die Mailand-, Milano- oder Milan-Kriterien, sowie die UCSF-Kriterien (University of California, San Francisco) beschreiben Patienten mit vorliegender Leberzirrhose anhand ihrer Überlebenschancen nach einer Lebertransplantation. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei erfüllten Milan-Kriterien (maximale Tumorgöße eines Einzeltumors  $\leq 5\text{cm}$  oder  $\leq 3$  Tumoren, jeweils  $\leq 3\text{cm}$ ) mit 70 % höher als bei einer Leberresektion. Hinzu kommt die mit 15 % geringere Rezidivrate nach einer Lebertransplantation.

Bei der Vergabe von Spenderorganen wird der MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease), in den die Laborparameter Bilirubin, Kreatinin und INR eingehen, angewandt. Er ermöglicht den kurzfristigen Vergleich von Erfolgsaussichten und Dringlichkeit mit anderen

Lebererkrankungen, um eine Transplantation in einem frühen Tumorstadium zu ermöglichen. (Gr Onkologie 2013 et al. 2013, Schütte et al. 2014).

### **3.1.5 Symptome, Klinik und Prävention**

Typisch für das HCC ist, dass es in den Frühstadien keine spezifischen Symptome zeigt. Eine B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, ungewollte Gewichtsabnahme von mehr als 10 kg in den letzten 6 Monaten) zeigt sich dennoch regelmäßig. Dies sollte bei Patienten mit bekannter chronischer Lebererkrankung zu einer weiteren Diagnostik führen. Fortgeschrittene Stadien zeigen zusätzlich eine Reihe unspezifischer Symptome, wie z. B. Leistungsschwäche, epigastrale Schmerzen, Ikterus oder weitere Anzeichen einer Dekompensation der Leberzirrhose.

Liegt eine NASH oder eine chronische Hepatitis B Infektion vor, sollten die Patienten im Rahmen eines Früherkennungsprogrammes halbjährlich sonographisch, ggf. mit Alpha-1-Fetoprotein (AFP) Bestimmung überwacht werden (AASLD 2018). Die Bedeutung zeigt die Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“ von 2013 mit Verweis auf Llovet et al. von 2003 (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Demzufolge beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit nachgewiesenem, hepatozellulärem Karzinom nach dem Auftreten von Symptomen lediglich 0 % bis 10 %. Im Vergleich dazu sind die der durch Früherkennungsuntersuchungen diagnostizierten Patienten über 50 %.



### **3.1.6.1 Laborparameter**

Laborparameter wie AFP, glykosyliertes AFP / Gesamt-AFP-Ratio, Alpha-Fruktosidase, des-Gamma-Carboxy Prothrombin (DCP) und Glyptikan-3 haben sich in der Primärdiagnostik nicht durchgesetzt, können allerdings zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Die Ursache ist, dass z. B. der AFP-Wert bei vorliegendem HCC nicht zwangsläufig erhöht ist, aber auch bei akuten Hepatitiden und in der Schwangerschaft ansteigt. Als Faustregel sollten Werte über 50-100 ng/ml, sowie geringgradige, aber progrediente Werte eine weitere Diagnostik folgen lassen.

### **3.1.6.2 Bildgebung**

#### **3.1.6.2.1 Bildmorphologische Kriterien des HCC**

Das Alleinstellungsmerkmal des HCC unter den soliden Tumoren ist, dass eine Diagnosestellung ohne eine histologische Sicherung möglich ist. Auch wenn insbesondere bei Patienten ohne Leberzirrhose, oder einer Läsionsgröße von weniger als 2 cm eine Punktion mit anschließender histologischer Beurteilung angestrebt werden sollte (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Dies begründet sich u. a. in dem gesteigerten Blutungsrisiko bei Patienten mit Leberzirrhose, aufgrund der häufig auf die Leberfunktionsstörung zurückzuführenden reduzierten Blutgerinnung.

Während die amerikanischen und europäischen Leitlinien den „contrast-enhanced ultrasound“ (CE-US) nicht oder wie die Angiographie nur bedingt empfehlen, lässt die Deutsche Leitlinie 3-phasig kontrastverstärkte Schnittbildverfahren der KM-CT, KM-MRT und KM-Sonographie zu. Beweisend ist die typische arterielle Hypervaskularisation, gefolgt von einem venösen „wash-out“-Effekt mit relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Lebergewebe in der portalvenösen Phase (Leitlinienprogramm Onkologie 2013, EASL-EORTC 2012, AASLD 2018). Weitere Charakteristika, auf die geachtet werden sollte, sind:

- chaotische Tumolvaskularisation mit gekrümmtem Leber- und / oder Portalvenenverlauf
- inhomogene Echogenität, z. B. mit einem echoarmem Randsaum („halo-sign“)
- Pfortaderinvasion.

Leitliniengerecht sollen FDG-PET/CT-Untersuchungen zur Primärdiagnostik nicht eingesetzt werden, da nur rund 40 % der hepatozellulären Karzinome so wenig differenziert sind, dass sie über eine im Vergleich zur Leber erhöhten Glukosemetabolismus auffallen (EASL–EORTC 2015).

### **3.1.6.2.2 Ausbreitungsdiagnostik**

Primär soll die intrahepatische Ausbreitung mit einer KM-MRT und bei Multifokalität oder V. a. Gefäßinvasion / extrahepatische Metastasen mittels Thorax-CT oder auch FDG-PET/CT abgeklärt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Eine Skelettszintigrafie zur Detektion von Knochenmetastasen ist ein optionales Verfahren. Die FDG-PET/CT ist für eine Diagnosestellung in der Frühphase ungeeignet (EASL-EORTC 2012). Deshalb ist ihre Anwendung auf die extrahepatische Ausbreitungs- und die Rezidivdiagnostik bei entdifferenzierten Tumoren mit deutlich erhöhten AFP-Werten begrenzt (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

### **3.1.7 Therapie**

Die Therapie des HCC bestimmt sich in der interdisziplinär besetzten Tumorkonferenz anhand des Tumors (Größe, Anzahl, Lage im Bezug zu den Gefäßen) und der Morbidität des Patienten und richtet sich maßgeblich nach dem BCLC-Stadium (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

#### **3.1.7.1 kurative Verfahren**

Kurative Verfahren sind in den BCLC-Stadien 0 und A indiziert, allerdings sind weniger als 20 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung anhand o. g. Kriterien operabel (Blum et al. 2003).

### **3.1.7.1.1 Resektion**

Die Resektion ist das Verfahren der Wahl für hepatozelluläre Karzinome in nicht zirrhotischen Lebern und frühen Tumorstadien (Crocetti et al. 2008). Eine mögliche Resektion ist abhängig von den anatomischen Lagebeziehungen des Tumors, der verbleibenden Leberfunktion nach Resektion, der allgemeinen Operabilität des Patienten und dem Vorliegen einer extrahepatischen Ausbreitung.

Sie zeigt insbesondere bei kleinen Tumoren die besten Ergebnisse, wenn sie mit weitem (> 2cm) Sicherheitsabstand erfolgt (Shi et al. 2007) und atypisch ist, d. h. sich nicht an den anatomischen Leberlappen orientiert (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Bei eingeschränkter verbleibender Leberfunktion oder unmöglicher R0-Resektion kann eine neoadjuvante Tumorthherapie, wie z. B. eine TACE zur Verkleinerung des hepatozellulären Karzinoms vor einer Resektion, diese erst ermöglichen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Nachresektionen sind sinnvoll für Patienten mit solitärem HCC, ohne Pfortaderthrombus und wenn sie mindestens 1 Jahr rezidivfrei sind. Bei Vorliegen aller drei Kriterien zeigt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate bis 80 % (Minagawa et al. 2003). Die kumulative 5-Jahres-Rezidivrate bei histologisch gesicherter R0-Resektion wird mit 62-100 % angegeben. Zurückzuführen ist diese vergleichsweise hohe Rezidivrate auf die bereits vorhandenen, aber noch nicht detektierbaren intrahepatischen Metastasen und die bei fortbestehender Leberzirrhose synchrone oder metachrone Entstehung weiterer HCC Herde (Spangenberg et al. 2004). Die laparoskopische Durchführung und die Verbesserung der Technik führten in den letzten Jahren zu einer Senkung der Komplikationsraten (Schmelzle et al. 2018).

### **3.1.7.1.2 Lebertransplantation**

Die Lebertransplantation ist das einzige Verfahren, das kurativ sowohl das HCC als auch die meist zugrunde liegende Leberzirrhose behandelt (Crocetti et al. 2008). In Deutschland werden ungefähr 1500 Patienten, bei ungefähr 1300 Neulistungen jährlich für eine Lebertransplantation bei Eurotransplant geführt. Das hepatozelluläre Karzinom war 2015 mit 220 Listungen nach Zirrhose und Fibrose (349 Listungen) und ethyltoxischer Lebererkrankung (302 Listungen) die dritthäufigste Ursache (Tacke et al. 2016). Im Rahmen der Evaluation findet nicht nur eine sorgfältige Abklärung der Ursache und Einschätzung des Ausmaßes der Grunderkrankung u. a. anhand der verbliebenen Leberfunktion statt. Vielmehr durchläuft der Patient ein komplexes,

multidisziplinäres Check-up mit dem Ziel der Sicherung der Indikation und des Ausschlusses von Kontraindikationen. Das Ziel ist die gründliche Auswahl der Patienten, die von einer Transplantation am meisten profitieren und die Bestimmung eines geeigneten Operationszeitpunktes.

Auf der Warteliste erfolgt neben der regelmäßigen Verlaufskontrolle der Leberfunktionsparameter zur Ermittlung des aktuellen MELD-Scores auch die laborchemische Kontrolle der Alkoholabstinenz. Die Zuteilung erfolgt anhand der durch den MELD-Score bestimmten Dringlichkeit. Befindet sich der Patient innerhalb der o. g. Milan-Kriterien, bekommt er als sogenannte „standard exception“ Extrapunkte, die seine Chancen auf ein Organangebot verbessern. Da dieser durch therapeutische Maßnahmen wie Dialyse, Flüssigkeitsbilanzierung und Substitution von Gerinnungsfaktoren beeinflussbar ist, werden aktuell neue Auswahlkriterien diskutiert.

Zudem muss die Entscheidung getroffen werden, ob eine Therapie vor einer möglichen Lebertransplantation eingeleitet werden muss (z. B. antivirale Therapie bei Hepatitis-B- oder -C-Infektion). Bei Hinweisen auf erbliche Ursachen der Leberschädigung (z. B. Hämochromatose) sollte diesen nachgegangen werden, um ggf. eine Therapie des Patienten, aber auch seiner möglicherweise betroffenen Verwandten zu ermöglichen (Gerbes 2020).

Seitens des betreuenden Transplantationszentrums muss fortlaufend festgestellt werden, ob sich der Patient und das zugrundeliegende HCC in einem Stadium befinden, in dem eine Lebertransplantation möglich ist. Bei nicht resektablem HCC ist im Gegensatz zu anderen Ursachen einer Leberzirrhose bereits im Stadium Child A eine Transplantation indiziert. Im Stadium Child B wird diese empfohlen und im Stadium Child C ist diese zeitnah notwendig (Gerbes 2020).

Bezüglich einer Transplantation eines Leichenorgans sind die deutschen Transplantationsgesetze verhältnismäßig streng, so muss der Hirntod vor dem Herzstillstand eingetreten sein und der Spender, oder seine Verwandten ersten Grades, müssen sich aktiv für die Spende aussprechen. Es erfolgt eine interne und externe Prüfung mittels 8-Augen-Prinzip. Das Vorliegen relevanter Infektionen, oder weiterer schwerer, insbesondere maligner Erkrankungen des Empfängers sind als absolute Kontraindikationen auszuschließen. Relative Kontraindikationen stellen HIV-Infektionen und fortgeschrittene Herz-Kreislaufkrankungen dar. Ziel der Einzelfallprüfung durch das multidisziplinäre Transplantationsteam ist eine sinnvolle Allokation der knappen Spenderorgane, das Abschätzen des individuellen perioperativen Risikos (z. B. kardio-pulmonale Belastbarkeit) und die Evaluation einer postoperativen Immunsuppression. Letzteres ist zwingend erforderlich, denn unter

Immunsuppression können bislang klinisch inapparente Tumore und Infektionen rasch exazerbieren. Vor einer Transplantation muss ausgeschlossen werden, dass das HCC bereits lokal oder makrovaskulär infiltriert oder fernmetastasiert hat (EASL–EORTC 2012). Insbesondere bei chronischem Alkoholabusus, der für die dem HCC möglicherweise vorrausgehende Leberzirrhose ursächlich ist, ist eine psychiatrische Mitbetreuung und Beurteilung notwendig. Gründe, die aus psychiatrischer Sicht gegen eine Transplantation sprechen sind:

- ausgeprägte, prognostisch ungünstige, psychische Erkrankungen
- begründete Zweifel an der Einhaltung:
  - der notwendigen Verlaufskontrollen prä- und postoperativ
  - der Immunsuppression
  - der Langzeit-Alkoholkarenz

(Gerbes 2020). Ein wichtiger Part der Evaluation umfasst bei geplanter postoperativer Immunsuppression die Suche nach klinisch inapparenten, infektiösen Foci und deren ggf. notwendigen Sanierung (Krukemeyer et al. 2006). Dies geschieht in Form konsiliarischer Beurteilungen diverser medizinischer Fachbereiche und wie es Gegenstand dieser Arbeit ist, mit Ganzkörper-Untersuchungsverfahren wie der FDG-PET/CT.

Neben dem Ausschluss von Kontraindikationen erfolgt die Diagnostik zur technischen Operationsplanung. Bestandteil ist zum einen die Evaluierung der allgemeinen Operationsfähigkeit (z. B. mittels Belastungs-EKG) und zum anderen die Darstellung der anatomischen Gegebenheiten (z. B. von Lebergefäßanomalien mittels MRT) für die konkrete Operationsplanung.

Trotz dieses hohen technischen, finanziellen und logistischen Aufwandes finden jährlich in Deutschland etwa 900 Lebertransplantation statt. Den Hauptanteil bilden mit 95 % die Leichenspenden, nur circa 5 % der Lebern stammen von lebenden Spendern (Tacke et al. 2016). Für das Universitätsklinikum Jena wurden 2018 65 Lebertransplantationen gemeldet (DSO 2018), darunter 12 Leberlebendspenden. Letztere erlauben eine Transplantation in einer früheren Phase der Erkrankung, die mit einem besseren perioperativen Überleben assoziiert ist, senken die Wahrscheinlichkeit, dass das HCC bereits metastasiert hat und schonen den „Pool“ an Spenderorganen.

Die 5-Jahres-Überlebensraten sind mit circa 70 % mit denen der Leichenspenden vergleichbar, bei einer höheren Rezidivrate von 38 % vs. 11 % bei den Lebendspenden (Kulik et al. 2012). Ein „bridging to transplant“ ist möglich, sollte kein passendes Spenderorgan verfügbar sein, oder wenn sich das HCC außerhalb der Milan-Kriterien befindet. Außerhalb dieser sind die

Chancen auf ein Organangebot so reduziert, dass befürchtet werden muss, dass während des Wartens auf ein geeignetes Spenderorgan ein Tumorprogress stattfindet, der letztlich zu einer der o. g. Kontraindikation führt. (Sherman et al. 2005). Unter Zuhilfenahme lokal ablativer Verfahren, wie:

- der transarteriellen Chemoembolisation (TACE)
- der selektiven internen Radiotherapie (SIRT)
- der Radiofrequenz-Ablation (RFA)
- der perkutanen Alkoholinjektion (PEI)
- der MR-gesteuerten Laserablation (LITT)
- der Mikrowellenablation
- der Kryoablation

kann das Tumorwachstum begrenzt und / oder die Tumorlast reduziert werden. Hierbei kann ggf. das Tumorstadium herabgestuft und somit die Resektion oder Transplantation ermöglicht werden (Santopaolo et al. 2019).

Lebertransplantationen zählen zu den aufwändigsten und teuersten Eingriffen. Die Westdeutsche Zeitung gibt die durchschnittlichen Gesamtkosten mit rund 50.000 € an (in Ausnahmefällen bis zu 180.000 €) und beruft sich dabei auf Daten aus dem Universitätsklinikum Essen (Lausmann 2013). Zu den reinen Operationskosten kommen Kosten für o. g. Untersuchungen und Behandlungen auf der Warteliste, die Entnahme des Spenderorgans, die Unterbringung auf Intensiv- und Normalstation (i. d. R. 7 - 40 Tage), Nachsorgeuntersuchungen und die medikamentöse Nachbehandlung.

Um nicht nur den individuellen Patienten, sondern auch das öffentliche Gesundheitssystem zu schonen, liegt perioperativ der Fokus darauf, typische Komplikationen wie Wundinfektionen, Pneumonien, Thrombembolien, Blutungen, Thrombosierungen der Aa. hepaticae, Stenosen oder Leckage der Gallenwege oder die fehlende Stoffwechselfunktion der Transplantatleber zu vermeiden. In der Nachbehandlungsphase hat die Vermeidung bzw. die frühzeitige Diagnostik von Abstoßungsreaktionen, Nebenwirkungen der Immunsuppression (z. B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nierenversagen) und von Fern- oder Lokalrezidiven Priorität.

### **3.1.7.2 Palliative Verfahren**

Neben allgemeinen palliativen Maßnahmen im Sinne der „best supportive care“ erfolgt die Betreuung zumeist durch ein ambulantes Palliativteam oder in einem Hospiz. Im Mittelpunkt des Handelns stehen die psychologische Betreuung, sowie die Behandlung eines möglichen Pruritus, von Schmerzen und / oder einer hepatischen Enzephalopathie. Daneben existieren folgende Verfahren zur Tumorreduktion und somit zur Lebensverlängerung.

#### **3.1.7.2.1 Ablative Verfahren**

Diese sind in den BCLC Stadien B und C indiziert, d. h. bei multilokulärem Befall ohne extrahepatische Foci (BCLC B) bzw. Fernmetastasen (BCLC C). Eine reine perkutane Bestrahlung durch eine externe Strahlenquelle als Standardtherapie wird bei vorliegendem HCC im Gegensatz zu anderen Krebsarten vom deutschen Leitlinienprogramm Onkologie aktuell nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Als Begründung wird die Kombination aus der schwachen Radiosensibilität des Tumorgewebes, mit der geringen Schonbarkeit bzw. Strahlenresistenz des umgebenden Lebergewebes angeführt. Ursächlich ist, dass i. d. R. aufgrund der vorliegenden Leberzirrhose die verbleibende Leberfunktion einen essenziellen Faktor darstellt. Allerdings fanden seit Veröffentlichung der Leitlinie Leberkrebs 2013 weitere technische Fortschritte wie z. B. die Entwicklung stereotaktischer Verfahren statt, die eine deutliche zielgerichtete Dosisapplikation ermöglichen.

Die Brachytherapie ist im Gegensatz zu der perkutanen Radiotherapie eine Form der Strahlentherapie, bei der eine lediglich lokal wirkende Strahlenquelle direkt auf bzw. in dem zu bestrahlenden Tumorgewebe platziert wird. Dieses ist aufgrund des erhöhten Zellumsatzes deutlich strahlensensibler als das umliegende Gewebe und nekrotisiert in der Folge.

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) stellt ein weiteres wirksames lokalablatives Verfahren dar (Bauschke et al. 2016, Drescher et al. 2018, Drescher et al 2019, Gühne et al. 2019). Hierbei werden die Tumorarterien durch Betastrahler wie Yttrium-90- oder Holmium-166-haltige Mikrosphären embolisiert, sodass diese sehr lokal ihre zellschädigende Wirkung im Tumorgewebe entfalten. Die wissenschaftliche Grundlage ist, dass sich hepatisches Tumorgewebe angiographisch durch pathologische Gefäßmuster darstellen lässt und im Gegensatz zum gesunden hepatischen Gewebe überwiegend arteriell versorgt wird (Breedis et al. 1954).

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) funktioniert nach demselben Prinzip, nur werden anstatt der radioaktiv beladenen Partikel, mit Chemotherapeutika beladene Mikrosphären eingeschwenkt. Neben der Tumorschämie werden ca. 100-fach höhere lokale Dosen des Chemotherapeutikums (z. B. Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin C oder Cisplatin) im Vergleich zur systemischen Chemotherapie erreicht (Fiedler 2013). Kontraindikationen sind Pfortaderthrombosen, oder retrograde Flüsse im Pfortadersystem (z. B. nach TIPS-Implantation). Der durchschnittliche Lebenszeitgewinn durch die TACE beträgt 6-10 Monate (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Die Radiofrequenz-Ablation zählt wie die LITT und die Kryotherapie zu den neueren Verfahren. Hierbei wird über eine perkutan eingebrachte Sonde mittels Hochfrequenzströmen das Gewebe auf 80-105° C lokal erhitzt und im Vergleich zur chemischen Ablation noch umfassender nekrotisiert (Fiedler et al. 2013). Besonders effektiv ist diese Methode bei kleinen Tumoren mit großem Abstand zu Nachbargeweben und großen Gefäßen, da letztere die Ablationswärme effektiv ableiten (Crocetti et al. 2008). Absolute Kontraindikationen der RFA sind die Nähe großer Gallenwege oder gastrointestinaler Organe, ein therapierefraktärer Aszites und das Vorliegen einer Pfortader Hypertension. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei alleiniger RFA (Inside Milan, CHILD A/B) beträgt 48 % (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Je nach Maßnahme kann es zu Blutungen, intrahepatischen Abszessen, Tumorzellverschleppung, Schädigung der Nachbarorgane und einem Tumorlysesyndrom kommen. Insgesamt sind diese Verfahren vergleichsweise kostengünstig und komplikationsarm (Komplikationsrate RFA: 2,2 %) (Livraghi et al. 2003).

### **3.1.7.2.2 Palliative Chemo-/Immuntherapie**

Eine systemische Chemotherapie zeigt bei hepatozellulären Karzinomen nur geringfügige Effekte bei hoher Toxizität und ohne deutliche Verbesserung der Überlebenszeit (Sherman et al. 2005). Es stehen mit Sorafenib und Lenvatinib seit 2007 respektive 2018 nun zwei Multikinaseinhibitoren zur Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem oder unresektablem HCC zur Verfügung (Al-Salama et al. 2019). Sie unterscheiden sich im Nebenwirkungsprofil und hemmen die Tumorproliferation sowie die Angiogenese und zeigen in Placebo-kontrollierten Studien einen Überlebensvorteil von circa 3 Monaten. Sorafenib wird als Erstlinientherapie nur im BCLC Stadium C (Zweitlinientherapie nach TACE im Stadium BCLC B) leitliniengerecht empfohlen (Marrero et al. 2018). So kommt es durch die antiproliferative Wirkung zu Nebenwirkungen wie z. B. Diarrhoen, Hand-Fuß-Reaktionen und ungewollten Gewichtsverlusten, was Therapieabbrüche und Dosisreduktionen bedingen kann (Llovet et al. 2008). Die Jahres-Therapiekosten belaufen sich auf ungefähr 60.000 € (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren sind aktueller Gegenstand der Forschung.

### **3.1.8 Prognose**

Das HCC ist für die zweitmeisten krebsbedingten Todesfälle weltweit verantwortlich. (Tatsuo et al. 2019, Hernandez-Gea et al. 2013). Die Mortalität hat wie die Inzidenz in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Eine grobe Einschätzung der Prognose kann anhand des Child-Pugh Scores (Siehe Tab. 1) bzw. des BCLC-Stadiums (Siehe Abb. 2) getroffen werden. Trotz einer Verbesserung der Prognose durch medizinische Fortschritte, ist diese vergleichsweise schlecht. So betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate für alle Arten von bösartigen Neubildungen der Leber 2016 15 % (Robert-Koch-Institut 2019). Abbildung 4 zeigt die starke Abhängigkeit der 5-Jahres-Überlebensrate vom Stadium der Erkrankung des Leberkarzinoms (Robert-Koch Institut et al. 2019).

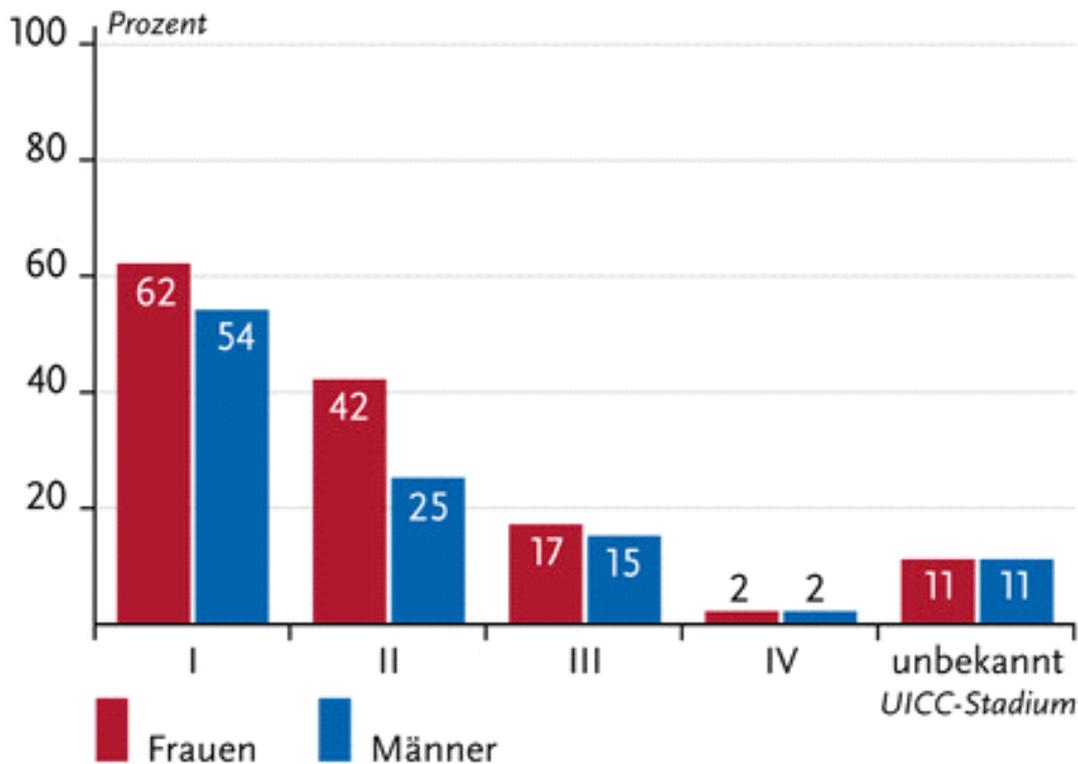


Abb. 4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2015 – 2016 (Robert-Koch-Institut 2019)

So war 2016 in Deutschland bei 8036 Menschen die Todesursache ein bösartiger Tumor der Leber (Robert-Koch-Institut 2019). Allein an einem HCC verstarben in Deutschland 2015 über 4400 Menschen (Schönfeld et al. 2018). Letztendlich entscheidet, wie bereits berichtet, die Ausdehnung des HCC, definiert durch Lokalisation, Größe und Anzahl der Läsionen und die Operabilität, bestimmt durch u.a. Komorbiditäten, Leberfunktion und Lebensalter, über die Therapie, so dass zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ca. 80 % der Patienten inoperabel sind. (Blum et al. 2003).

Besonders ungünstig ist die Sonderform des fibrolamellären Karzinoms, welches charakteristischerweise bei jungen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom ohne Hepatitis oder Zirrhose zu finden ist und durch seine aggressive Tumorbiologie für rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten von 18 % und ein mittleres Überleben ohne Resektion von 1 Jahr ursächlich ist (Stipa et al. 2006).

## **3.2 FDG-PET/CT**

### **3.2.1 Historie**

Die FDG-PET/CT ist eine der modernsten und technisch anspruchsvollsten Bildgebungen, die Anatomie und Funktion miteinander verbindet. Mit der Verfügbarkeit der ersten Spiral-Computertomographen Ende der 80er Jahre nahm die Qualität und der Stellenwert der Untersuchungstechnik in der Leberdiagnostik deutlich zu. Von Einzeiler-Detektoren in Schleifringtechnik hat sich die Auflösung bis zu heutigen 128/320-Zeilern deutlich verbessert. In den 90er Jahren begann man, getrennt gewonnene Datensätze von PET und CT digital zu fusionieren. Divergierende Körperhaltungen und Atemprotokolle führten durch Überlagerungen zu einer reduzierten Aussagekraft. Anfang der 2000er Jahre waren dann Hybrids Scanner, bei denen die Ringe von PET und CT direkt hintereinander verbaut sind, erhältlich. Diese Innovation reduzierte Überlagerungen und steigerte die Genauigkeit (Klasen et al. 2011).

### **3.2.2 Prinzip / Technik**

Die PET zählt zu den Schnittbildverfahren und stellt die Anreicherung radioaktiv markierter Trägerstoffe, sogenannte Radiotracer im Körpergewebe dar. Die eingesetzten Tracer sind organischen Verbindungen, bei denen einzelne Atome durch ihre entsprechenden radioaktiven Isotope / Radionuklide ersetzt worden sind. Die Verteilung im Organismus und die Aufnahme in die Zellen ist unverändert, sodass über kleinste Mengen das Zielgewebe und Organfunktionen mit Hilfe einer PET sichtbar gemacht werden können. Im Falle der FDG-PET lassen sich, indem eine erhöhte Glukoseresorption sichtbar gemacht wird, nahezu im ganzen Körper gut- und bösartige Neoplasien, aber auch entzündliche Befunde detektieren.

Die Untersuchung findet in einem einzigen Untersuchungsgang statt, indem der Patient auf einer Liege durch die hintereinander geschalteten Ringe von CT und PET gefahren wird. Die CT erfolgt hierbei mit oder ohne Kontrastmittel, so wie auch die CT zur Dosisreduktion als „low-dose“-CT oder als diagnostisches CT gefahren werden kann. Eine höhere Genauigkeit wird dabei über eine erhöhte Strahlenbelastung realisiert. Neuere Studien geben eine effektive Dosis für das Standard- / “low-dose“-PET/CT von bis zu 11 mSv und für das diagnostische PET/CT von etwa 14 mSv an (Prieto et al. 2018, DGN 2007). Der Anteil der FDG-PET beträgt

dabei je nach eingesetzter Aktivität näherungsweise 5 mSv (DGN 2007). So entspricht die Strahlendosis einer gewöhnlichen FDG-PET/CT-Untersuchung laut dem Bundesamt für Strahlenschutz, ungefähr der natürlichen Strahlung, die ein Deutscher innerhalb von 2-3 Jahren ausgesetzt ist (Bundesamt für Strahlenschutz 2019).

Das in der Tumordiagnostik am häufigsten verwendete PET-Radiopharmakon, ist die mit dem radioaktiven Isotop 18-Fluor gekoppelte Desoxyglukose (Klasen et al. 2011). Sie wird wie herkömmliche Glukose, also überwiegend aktiv, über verschiedene, zum Teil insulinabhängige Glukosetransporter und nur zu geringen Teilen durch passive Diffusion, vermehrt in Gewebe mit gesteigerter Stoffwechselaktivität aufgenommen. (18)F-FDG wird so in Tumoren u. a. durch die gesteigerte Aktivität des GLUT-1 Glukosetransporters und der Hexokinase vermehrt aufgenommen, aber nur sehr langsam verstoffwechselt, sodass sich die radioaktiven Nuklide in diesen Geweben vermehrt anreichern (DGN 2007, Kuwert et al 2008, Boelaard et al. 2009). Weiterhin kann die (18)F-FDG bzw. ihre Stoffwechselprodukte aufgrund ihrer negativen Ladung die Zellen nur sehr langsam wieder verlassen (Kuwert et al 2008). Entzündungen lassen sich mit (18)F-FDG detektieren, da die in das Entzündungsgewebe einwandernden Granulozyten und Makrophagen, ebenfalls Glukose verstoffwechseln. Nach ihrer Aktivierung im Gewebe, zeigt sich eine lokale Stoffwechselsteigerung und Tracer-Akkumulation (Kuwert et al 2008). Die zerfallenden instabilen Radionuklide setzen bei ihrem Beta-Plus-Zerfall Elektronen und Positronen frei. Das Positron rekombiniert sich nach ca. 3-4 mm mit einem im jeweiligen Gewebe vorhandenen Elektron und es kommt zur Annihilation (Paarvernichtung). Bei diesem physikalischen Prozess wird die freiwerdende Energie in Form zweier Photonen (auch: Gammaquanten / Lichtquanten), die sich mit Lichtgeschwindigkeit in einem 180° Grad Winkel voneinander entfernen, freigesetzt (Vernichtungsstrahlung). Diese Photonen werden mit Hilfe von ringförmig angeordneten Szintillationskristallen eines Detektorringes aufgenommen und nahezu zeitgleich registriert. Über eine Koinzidenzschaltung gegenüberliegender Detektoren können die Photonenpaare zugeordnet werden und über die sie verbindende 180°-Ebene die Lokalisation der Paarvernichtung und damit des emittierenden Gewebes präzise bestimmt werden (Reiser et al. 2006, DKFZ 2019). Die mit Flour-18 markierte Desoxyglukose hat eine physikalische Halbwertszeit von etwa 2 h. Nach Injektion von FDG werden etwa 1/3 der Aktivität bereits in der ersten Stunde über den Urin ausgeschieden.

Die detektierbare Anreicherung, als Korrelat der Stoffwechselaktivität verfügt häufig nicht über eine ausreichende räumliche Genauigkeit, um alleinig die exakte Lokalisation und damit Konsequenzen ableiten zu können. Deshalb werden die Daten der Positronenemissionstomographie mit denen einer Niedrig-Dosis-Computer-Tomographie

(auch „low-dose“-CT) präzise in Deckung gebracht, sodass nun ein Fusionsbild der Anatomie aus der CT mit der Glukoseaufnahme als Korrelat der Stoffwechselaktivität aus der PET entsteht. Bekanntermaßen entsteht auch bei der „low-dose“-CT eine Strahlenbelastung für den Organismus, denn hierbei erzeugt eine um den liegenden Patienten rotierende Röntgenröhre Röntgenstrahlung, welche von auf der Gegenseite montierten Detektoren aufgenommen wird und in Form eines dreidimensionalen Schnittbilds des Körpers, digital rekonstruiert wird.

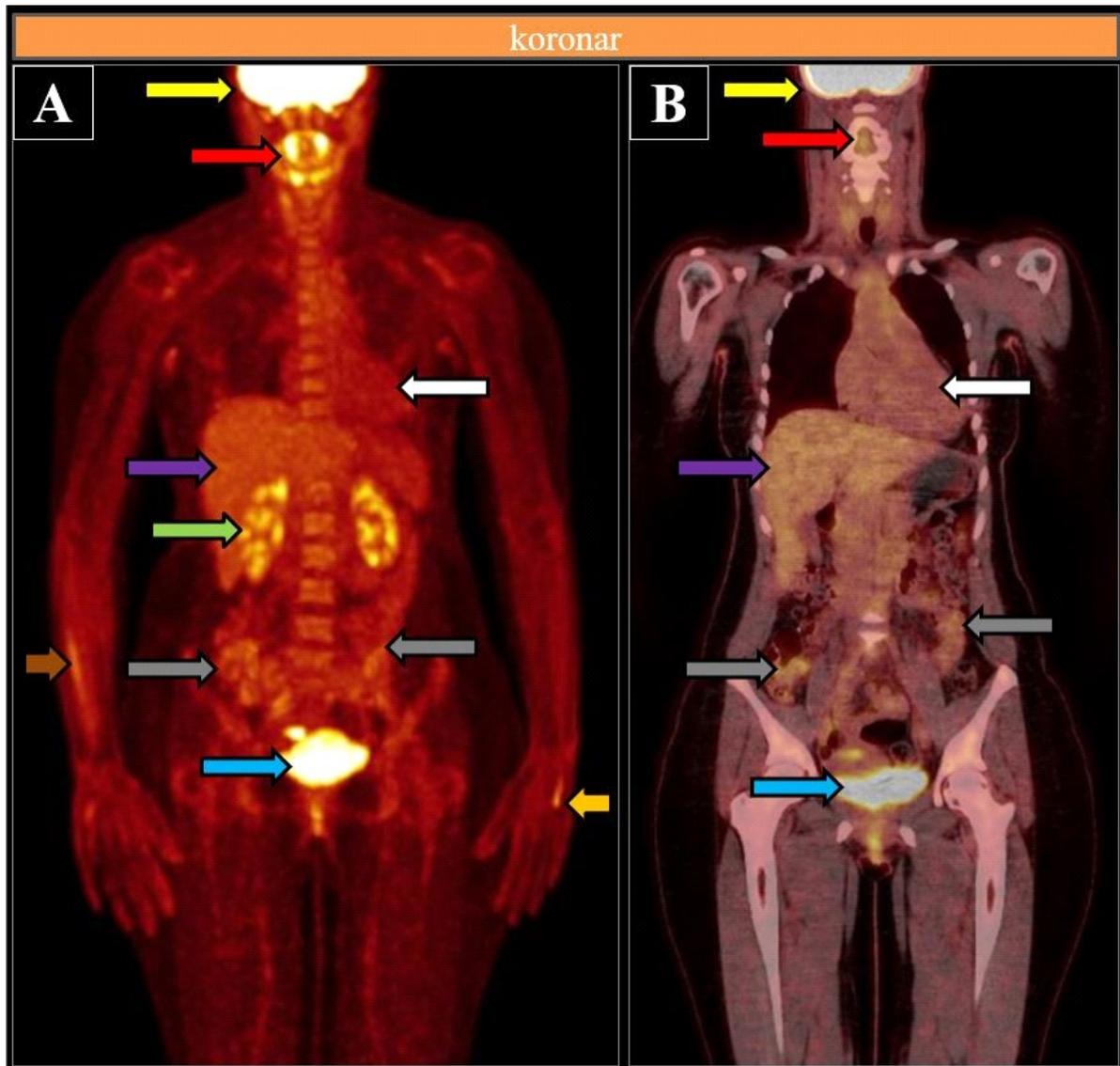


Abb. 5: FDG-PET/CT mit physiologischem Traceruptake einer gesunden Patientin, Darstellung: „hot body“, A: Maximumintensitätsprojektion = MIP, B: Schnittbild, gelber Pfeil: Gehirn + Kleinhirn (Stoffwechsel, intensiv), roter Pfeil: Pharynxmuskulatur (Stoffwechsel, variabel) + Speicheldrüsen (Stoffwechsel, variabel), weißer Pfeil: Myokard (Stoffwechsel, variabel), violetter Pfeil: Hepar (Stoffwechsel, variabel), grüner Pfeil: Nieren (Stoffwechsel + Akkumulation, intensiv), brauner Pfeil: Skelettmuskulatur (Stoffwechsel, variabel), grauer Pfeil: Darmmuskulatur (Stoffwechsel, variabel), blauer Pfeil: Harnblase (Akkumulation, intensiv), oranger Pfeil: Injektionsstelle (Stoffwechsel + Akkumulation, variabel)

Die FDG-PET/CT zeigt, wie in Abbildung 5 dargestellt letztlich die Glukoseresorption jedes Gewebes im gesamten Organismus an. Lebereigene, hoch differenzierte Tumoren, und bestimmte Tumorentitäten, wie Lebermetastasen neuroendokriner Tumore (= NET) zeigen häufig keinen, über das umliegende Gewebe hinaus gesteigerte Aufnahme von Glukose. Sie können demnach nicht, oder nur über den Einsatz weiterer Radiopharmaka (NET z. B. Somatostatinanaloga) erkannt werden. Deshalb wird die FDG-PET/CT zur Primärdiagnostik des HCC vom Leitlinienprogramm Onkologie von 2013 nicht empfohlen, da nur ein Teil der hepatozellulären Karzinome eine das umliegende hepatische Gewebe übersteigende Glukoseaufnahme aufweisen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Das trifft auch auf mögliche Metastasen zu, daher muss, selbst wenn eine gesteigerte Glukoseresorption vorliegt, diese deutlich über dem Niveau des umgebenden Gewebes liegen, um darstellbar zu sein. Deshalb sind z. B. Hirnmetastasen eines HCC in der FDG-PET/CT mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu detektieren. Auch können zerfallende und kalzifizierte Tumore ggf. nicht zur Darstellung kommen (DKFZ 2019). Talbot et al. bezifferten daher die Sensitivität für das Erkennen des primären Leberkarzinoms mit 68 % (Talbot et al. 2010). Eine Metaanalyse von 2018 gibt die Sensitivität und Spezifität von FDG-PET/CT-Untersuchungen bei HCC Patienten für extrahepatische Metastasen und Rezidive mit 74 % respektive 93% an (Liao et al. 2018). Falsch-positive Befunde aufgrund von physiologisch erhöhter Glukoseaufnahme können auftreten in:

- den exkretorischen Drüsen (z. B. Speicheldrüsen)
- der Milz und anderem lymphatischem Gewebe (z. B. Tonsillen)
- den Stimmlippen
- dem Knochenmark
- dem braunen Fettgewebe
- dem Myokard
- dem Gehirn
- ggf. vorhandenen inneren und äußeren Wunden (z. B. postoperativ / -interventionell)
- den Fortpflanzungsorganen (z. B. Ovar, laktierende Mamma, Brustareolen)
- fokale noduläre Hyperplasien des Hepars
- der Muskulatur:
  - des gesamten Gastrointestinaltraktes
  - des Körperskelettes bei inadäquater Lagerung / Stillhalten
  - des Pharynx
  - des Diaphragmas (Beardsmoore et al. 2015).

Davon abzugrenzen sind mögliche falsch-positive Befunde, durch die physiologische oder artifizielle Akkumulation des Tracers, wie Paravasate oder in den harnableitenden Organen. Dies begründet die Notwendigkeit der Korrelation und Interpretation der Bilddaten von einem im Umgang mit FDG-PET/CT-Untersuchungen erfahrenen Befunder.

Aufgrund o. g. Problematik und der relativ knappen Studienlage äußert die aktuelle deutsche S3-Leitlinie Leberkrebs, dass es Hinweise gibt, dass die FDG-PET/CT im Ganzkörper-Staging und der Rezidivdiagnostik sinnvoll sein kann, jedoch aktuell keinen Standard darstellt (Greten et al. 2013). Mit der FDG-PET/CT ist es möglich, die intrahepatische Ausbreitung von wenig differenzierten Tumoren, Pfortaderthrombosen und Fern- und Lymphknotenmetastasen zu detektieren. Zur Detektion von Fernmetastasen ist sie, als Ganzkörper-Bildgebung MRT und CT überlegen, welche aufgrund ihres hochauflösenden Charakters ihre Stärken bei lokalen Fragestellungen haben.

Schlecht differenzierte hepatozelluläre Karzinome weisen im Vergleich zu gut differenzierten Tumoren eine aggressivere Biologie auf und metastasieren deutlich häufiger (Yang et al. 2006). Deshalb wird am Transplantationszentrum des UKJ, obwohl nicht zum obligaten Standard gehörend, regelhaft eine FDG-PET/CT in der Evaluierung zur Lebertransplantation durchgeführt. Dies bietet die Chance, mit einer Art nicht-invasiven Grading FDG-positive Tumore mit einer aggressiveren Tumorbilogie und damit schlechterer Prognose zu erkennen. Dies geschieht, um die hohe Qualität dieser kostenintensiven und aufwendigen Prozedur zu sichern und eine faire Organallokation zu ermöglichen. Des Weiteren ist eine Erfolgs- bzw. Rezidivkontrolle nach lokalablativen Verfahren bei glukosesensitiven, hepatozellulären Karzinomen mit der FDG-PET/CT möglich.

Neben der Onkologie wird die PET/CT u. a. auch zur Alzheimerdiagnostik, oder in der Funktionsdiagnostik des Myokards eingesetzt. Studien an anderen Tumoren konnten sogar zeigen, dass eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren anhand von FDG-PET/CT-Untersuchungen möglich ist, da viele maligne Tumore 60-100 min nach FDG-Applikation mit einer Steigerung der Aufnahme, viele benigne Tumore mit einem Abfall der FDG-Aufnahme reagieren (Hübner et al. 1996).

### 3.2.3 Inzidentelle Befunde

Wie im vorangegangenen Kapitel erläutert, stellt die FDG-PET/CT eine gesteigerte Glukoseresorption dar. Sie ist also nicht für die zu untersuchende Tumorentität oder ein zu untersuchendes Organ spezifisch. Daher zeigen sich bei dieser Technik vergleichsweise häufig relevante Befunde, deren Abklärung nicht Anlass der Diagnostik war, sogenannte Zufalls- oder inzidentelle Befunde (Ishimori et al. 2005). Eine erhöhte Glukoseaufnahme detektiert hierbei mögliche entzündliche Reaktionen (Wong et al. 2010) sowie benigne und maligne Tumore (Wang et al. 2007). Gutman et al. stellten bereits 2005 fest, dass:

- fokale FDG-Anreicherungen im Kolon auf maligne Tumore und Tumorstufen hinweisen können
- es sinnvoll ist, diese durch Koloskopien zu sichern
- pathologische von physiologischen FDG-Uptakes unterscheidbar sind
- Fusionsverfahren aus FDG-PET und CT eine akkurate Lokalisation erlauben

(Gutman et al. 2005). Auch bei einem Staging von:

- Aderhautmelanomen (Chin et al. 2007)
- Lungentumoren (Chopra et al. 2012)
- Magenkarzinomen (Chen et al. 2013)
- Plattenepithelkarzinomen des Oesophagus (Chen et al. 2013)

wurden in ca. 4-5 % der Fälle inzidentelle maligne Tumore oder deren Vorstufen entdeckt. Bei FDG-PET/CT-Untersuchungen aller Tumorentitäten auf inzidentelle Befunde hin, finden sich maligne Tumore bei 1,7 % (Even-Sapir et al. 2006) und 0,8 % (Garcheva et al. 2014). Die verschiedenen Tumorarten scheinen sich also auch in der Häufigkeit des Auftretens von inzidentellen Befunden zu unterscheiden.

### **3.2.4 Monetärer Aspekt**

Die FDG-PET/CT zählt zu den aufwendigsten und damit auch teuersten diagnostischen Verfahren. Sie zählt nicht zu den Routineuntersuchungen des HCC. Das Gesundheitssystem unterscheidet auch hierbei zwischen stationärer und ambulanter Behandlung. Die Kosten für ein FDG-PET/CT können in der BRD in unterschiedlicher Höhe vergütet werden. Im Rahmen einer stationären Behandlung bestreitet das behandelnde Krankenhaus die Kosten der FDG-PET/CT aus dem von der Krankenkasse für die Behandlung der Erkrankung zur Verfügung gestellten Budgets. Berechnet wird dieses anhand der diagnosebezogenen Fallgruppen (kurz: DRG: „diagnosis-related-groups“). Im ambulanten Setting ist die Kostenübernahme durch die Krankenkasse an die Fragestellung und die zugrundeliegende Erkrankung gekoppelt (DKFZ 2019). Die Kosten einer FDG-PET/CT belaufen sich auf etwa 800-1200 €. Dies umfasst neben den Kosten für Personal und Geräten auch die Aufwendungen für die Verbrauchsmaterialien und den für den einzelnen Patienten aufbereiteten Tracer.

#### **4. Ziele der Arbeit**

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, Häufigkeit, Art und Relevanz von Befunden zu analysieren, die im Rahmen der FDG-PET/CT bei Patienten mit HCC unabhängig von der Grundkrankheit entdeckt wurden. Hierbei sollen die Befundberichte der FDG-PET/CT-Untersuchungen, sowie die Patientenakten aus einem Zeitraum von 8 Jahren und 2 Monaten lückenlos erfasst und ausgewertet werden. Besonderes Augenmerk wird dabei der Einordnung der Dignität neoplastischer Prozesse (maligne, benigne), der Genese entzündlicher Befunde (infektiös, nicht infektiös) sowie der Dokumentation sonstiger Auffälligkeiten gewidmet. Darüber hinaus werden Maßnahmen erfasst, die zur Verifizierung der Befunde beitragen (z. B. Bildgebung, Endoskopie, Biopsie, chirurgische Verfahren). Auf Grund der besonderen klinischen Relevanz von Begleiterkrankungen für das Outcome nach Lebertransplantationen, soll ein Schwerpunkt der Arbeit auf die Auswertung von Untersuchungen gelegt werden, die im Rahmen der Evaluierung vor Lebertransplantationen stattfanden.

## **5. Material und Methoden**

### **5.1 Patientenkollektiv**

Die Grundlage der Daten bilden 10.340 FDG-PET/CT-Untersuchungen bei 7.122 Patienten, die zwischen dem 01.01.2009 und dem 28.02.2017 (8 Jahre und 2 Monate) in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena durchgeführt wurden (Abbildung 6). Darunter wurden 439 FDG-PET/CT-Untersuchungen an 345 Patienten identifiziert, bei denen der Anlass der FDG-PET/CT ein HCC war. Diese Auswertung wurde durch die Ethikkommission des UKJ (Bearbeitungsnummer: 3503-07/12) registriert und unter Beachtung der Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Methodik dieser Arbeit orientierte sich an einer vorausgegangenen Publikation aus der Klinik für Nuklearmedizin am UKJ (Conrad et al. 2016).

### **5.2 Untersuchungsmaterial und Methodik**

Alle ausgewerteten Untersuchungen wurden entsprechend des FDG-PET/CT Protokolls / der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin durchgeführt (DGN 2007). In der Vorbereitungsphase wurde nach der Anamneseerhebung und der rechtfertigenden Indikationsstellung die Entscheidung getroffen, ob die CT als die Niedrigdosis-CT („low-dose“) zur reinen Lokalisation der PET-Befunde, bzw. bedarfsweise als diagnostische CT mit gesteigerter diagnostischer Aussagekraft (ggf. mit KM und Ateminstruktionen) durchgeführt werden soll. Die FDG-PET/CT-Untersuchung fand regelhaft von der Schädelbasis bis zum Oberschenkel („Ganzkörper“) statt oder bei besonderen Fragestellungen von der Schädelkalotte bis zur Fußspitze („erweiterter Ganzkörper“). Die Patienten blieben mindestens 12 h nüchtern (außer orale Wasseraufnahme), um niedrige Blutglukosewerte und Seruminsulinspiegel und damit eine ausreichende Radiotracer-Aufnahme von vorhandenem Tumorgewebe zu ermöglichen. Es wurde der Blutglukosespiegel bestimmt und eine Insulingabe erwogen, da Hyperglykämien die FDG-Aufnahme in Tumoren reduzieren können. Metallgegenstände mussten zur Reduktion von Artefakten abgelegt werden. Zur verbesserten Darstellung des Verdauungstraktes erfolgte ggf. die orale Aufnahme eines pflanzlichen Quellstoffs (5 g Mucofalk®) mit Wasser zur negativen Kontrastierung. Es folgte die intravenöse Applikation von durchschnittlich circa 250 MBq in Form von Fluor-18-markierter Desoxyglukose. Zur Verringerung der Strahlenexposition des Urogenitaltraktes und zur Verbesserung der

Bildqualität wurde die Harnblasenentleerung durch die Applikation von 20 mg Furosemid unterstützt.

Ein bis anderthalb Stunden nach der Applikation des Tracers begann dann die circa 15-30 Minuten andauernde zeitgleiche Bilddaten-Akquisition durch einen Biograph mCT 40 (Siemens, Erlangen, Deutschland). Dabei wurde seitens der MTA, soweit möglich, auf eine konstante und bequeme Lagerung, insbesondere der Arme in maximaler Abduktion und ggf. das Atemprotokoll (z. B. CT-Lunge: tiefe Inspiration, CT-Leber: Atem-Anhalte-Technik) geachtet. Im weiteren Verlauf erfolgte die Rekonstruktion / Fusion der Bilder an einer multimodalen Arbeitsstation (Syngo Multimodality Workplace 2010a, Siemens).

### **5.3. Identifikation inzidenteller Befunde**

Die Erstellung und Freigabe der Befundberichte erfolgte durch einen Arzt in der Weiterbildung im Fach Nuklearmedizin sowie einen erfahrenen Facharzt für Radiologische Diagnostik und Nuklearmedizin. Die Datenrecherche wurde mit dem Radiologie-Informations-System (RIS: LORENZO RADCenter, iSOFT Health GmbH, Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Hierfür fand eine Abfrage aller FDG-PET/CT-Befundberichte vom 01.01.2009 bis zum 28.2.2017 mit den Stichworten „HCC“ und / oder „hepatoz(/c)ellulär“ statt. Die retrospektive Sichtung der 439 Befundberichte der 345 untersuchten Patienten erfolgte mit dem Fokus darauf, ob durch den befunderstellenden Arzt inzidentelle Befunde festgestellt oder vermutet wurden. So zum Beispiel, wenn sich bei einer FDG-PET/CT zur Rezidivdiagnostik eines initial FDG-anreichernden hepatozellulären Karzinoms, bei klinischer Inapparenz ein relevanter Fokus in der Schilddrüse, als Korrelat eines bislang unentdeckten Schilddrüsenkarzinom darstellt.

Anschließend wurde der inzidentelle Charakter der Befunde im Rahmen einer Analyse der Patientenhistorie im Klinik-Informations-Systems (KIS: i.s.h.med, Cerner Corporation, North Kansas City, USA / SAP, Walldorf, Deutschland) geprüft. Dabei wurden Befunde als inzidentell bewertet, wenn die drei folgenden Kriterien erfüllt waren:

- nicht direkt oder indirekt auf das HCC zurückführbar
- weitere Diagnostik sinnvoll erscheinend
- klinische Relevanz wahrscheinlich oder kausale Therapie(-änderung) erforderlich.

Ausgeschlossen wurden:

- Befunde bereits bekannter Vorerkrankungen oder Voruntersuchungen, z. B. vorbekannter Warthin-Tumor
- alle sicheren oder sehr wahrscheinlichen Lokal- und Fernmetastasen des HCC, z. B. mehrere, nicht einzeln histologisch gesicherte, ähnlich FDG-avide intrahepatische Herde
- typische posttraumatische, oder posttherapeutische Veränderungen, insbesondere typische Stoffwechsellaffigkeiten um Gelenkersatzprothesen, z. B.: Umgebungsstoffwechsel nach kürzlich implantierter Hüft-Totalendoprothese
- charakteristische, altersabhängige Veränderungen des Bewegungsapparates und des vaskulären Systems, z. B. degenerative Spondylarthrose
- untersuchungsbedingte Tracer-Anreicherungen der Gefäßzugänge, (z. B. Paravasat) oder auf Grund physiologischer Aktivität von Gehirn, Leber, des braunen Fettgewebes, der Muskulatur, sowie der Nieren und der harnableitenden Organe.

#### **5.4 Verifizierung**

Nach der FDG-PET/CT fand die klinische Verifizierung statt, also die Abklärung in Form einer Nachverfolgung der vermuteten inzidentellen Befunde, ob die entsprechenden Erkrankungen / Auffälligkeiten mit ausreichender Sicherheit zu Grunde liegen. Hierfür wurden abermals alle im KIS verfügbaren Dokumente bis April 2019 ausgewertet, wobei sowohl vom UKJ als auch von den externen Behandlern generierte Informationen einfließen. In Fällen, bei denen sich mittels KIS keine Abklärung nachvollziehen ließ, wurden die überweisenden Hausärzte kontaktiert, um Informationen über den weiteren Verlauf, oder ggf. heimatnahe weitere Diagnostik zu erhalten.

Weiterhin wurde untersucht, ob die Patienten gezielter Diagnostik unterzogen wurden, um eine Abklärung des mutmaßlichen inzidentellen Befundes zu erreichen („aktive Nachverfolgung“). Mutmaßliche Befunde sind von dem Befunder beschriebene FDG-Anreicherungen bevor eine Verifizierung stattfand. Darüber hinaus wurden die Berichte diagnostischer Verfahren ausgewertet, die zwar im Verlauf durchgeführt wurden, deren Anlass aber nicht der inzidentelle Befund war („passive Nachverfolgung“). Anlass für solche Untersuchungen waren insbesondere Re-Staging- bzw. Follow-Up-Termine, sowie Untersuchungen aufgrund anderer Erkrankungen. Bei Befunden im Magen-Darm-Trakt wurde auf eine weitere diagnostische Intervention verzichtet, wenn in den zurückliegenden 6 Monaten eine endoskopische

Untersuchung des entsprechenden Abschnittes unauffällig war. Diese Befunde zählten ebenfalls zu den „passiven Nachverfolgungen“. In diesem Zusammenhang wurde u. a. der Zeitpunkt, die Methodik (z. B. erweiterte Bildgebung, Verlaufskontrolle mit identischer Bildgebung) und die verwendete Modalität, also das diagnostische Verfahren (z. B. Endoskopie, CT) der Nachverfolgung analysiert. Besonderer Wert wurde auf diagnostische Verfahren mit hoher Aussagekraft, wie eine histologische oder zytologische Untersuchung gewonnener Gewebeproben gelegt. Die Ergebnisse weiterer Verfahren wie z. B. Endoskopie, MRT, CT, Röntgen, klinische Zusammenschau und konsiliarische Untersuchungen wurden ebenfalls analysiert. Des Weiteren fand eine Erfolgsanalyse der Abklärung in die Gruppen „Korrelat gefunden“, „kein Korrelat gefunden“, „Korrelat definitiv ausgeschlossen“, und „Korrelat nicht beschrieben“ (z. B. unctio sicca, Befund a. e. übersehen, inadäquate Methodik) statt. Es bestand die Notwendigkeit der Einteilung der angewandten Methoden in bildgebende Verlaufskontrollen (FDG-PET/CT bzw. CT,  $\geq$  einen Monat später) und ergänzende diagnostische Methoden (andere Modalität, inklusive Endoskopie  $\leq$  einen Monat später).

## **5.5 Kategorisierung**

Im Anschluss erfolgte die Einordnung der inzidentellen Befunde als neoplastischer, inflammatorischer oder sonstiger Genese. Die Neoplasien wurden des Weiteren in benigne und maligne, die entzündlichen Befunde in infektiöse / septische und nicht infektiöse / aseptische unterteilt. Dies geschah, um eine spätere Relevanzabschätzung im Bezug zu einer ggf. geplanten Lebertransplantation zu ermöglichen. Hinsichtlich der Lokalisation erfolgte die Zuordnung zu 9 Körperregionen, respektive Organsystemen: Kopf / Hals, pulmonal, gastrointestinal, urogenital, endokrin, muskuloskelettal, lymphatisch, kardial und sonstige.

Es erfolgte eine Analyse der Datenbank des UKJ aller im Untersuchungszeitraum zur Lebertransplantation evaluierten und / oder lebertransplantierten Patienten. So wurde das Datum folgender Prozessschritte erfasst: diagnostische Abklärung, Aufnahme auf die zentrale Warteliste (Eurotransplant) und Durchführung der Lebertransplantation. Die inzidentellen Befunde wurden außerdem hinsichtlich des Rahmens untersucht, in dem die FDG-PET/CT stattfand und der sich daraus ergebenden Konsequenzen. So wurde zwischen FDG-PET/CT-Untersuchungen, deren Indikation im und außerhalb des Rahmens einer möglichen Lebertransplantation lagen, unterschieden.

Im Weiteren wurde analysiert, ob die FDG-PET/CT-Untersuchungen im Rahmen der Evaluation vor, oder zur Nachsorge bzw. bei Rezidivverdacht, nach einer Lebertransplantation

stattfanden. Es wurde recherchiert, ob es zu einer Nicht-Listung kam und ob in diesen Fällen, bei Vorliegen weiterer Gründe (z. B. Patientenwunsch) der inzidentelle Befund die dominierende Ursache darstellte. Bei erfolgreicher Listung wurde untersucht, ob eine Transplantation im weiteren Verlauf stattfand (Lebend- oder Leichenspende), oder weshalb es nicht dazu kam. Die Beurteilung, welche Ursache zur Entscheidung für oder gegen die Transplantation geführt hatte, wurde in Zusammenarbeit mit einer erfahrenen Fachärztin für Allgemein Chirurgie durchgeführt.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Tabellenkalkulationssoftwareprogrammes Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und bedurfte wegen ihres retrospektiven, deskriptiven Charakters keiner weiteren statistischen Auswertung.

## 6. Ergebnisse

### 6.1 Befunde

#### 6.1.1 Verifizierung inzidenteller Befunde

Abbildung 6 zeigt die Anzahl der FDG-PET/CT-Untersuchungen, bei denen ein inzidenteller Befund vermutet wurde (29,6 %, n = 130), sich Unterlagen in den Datenbanken des UKJ fanden (74,6 %, n = 97) und solche, bei denen keine weiteren Unterlagen recherchiert werden konnten (25,4 %, n = 33). Ebenso dargestellt ist der Anteil der Zufallsbefunde „aktiver und passiver Nachverfolgung“ und derer bei denen trotz durchgeführter weiterer Diagnostik keine Verifizierung eines pathologischen Befundes erfolgte (21,7 %, n = 21). Eine „aktive Nachverfolgung“ fand bei 52,5 % der abgeklärten Befunde statt. Gründe, nach Nutzen-Risiko Abwägung, den vermuteten Befund nicht aktiv nachzuverfolgen waren z. B.:

- unauffällige, im Rahmen der Evaluation bereits kurzfristig vorher stattgefundene Untersuchungen höherer Güte (Koloskopie, bei Tracer-Anreicherung im Darm)
- eine geringe Relevanz des vermuteten Befundes (z. B. bei V. a. einen selten entartenden Warthin-Tumor)
- mangelndes Einverständnis des Patienten
- risikoreiche Diagnostik (z. B. offen chirurgisch, bei Gerinnungsstörungen)
- strahlenintensive Diagnostik (z. B. Abdomen-CT)
- trotz Erwartbarkeit eine mangelnde klinische Symptomatik (z. B. bei Entzündungen).

Ebenso konnte kein pathologischer Befund gesichert werden:

- bei erfolgreicher Ausschlussdiagnostik (z. B. im Gastrointestinaltrakt, dann Arbeitsdiagnose „am ehesten fokal-muskuläre Aktivität“)
- bei technischem Misserfolg z. B.:
  - bei Punctio sicca
  - nicht dokumentiertem, oder nicht gezielt gesuchtem Befund
  - bei inadäquater Verifizierungsmethode (z. B. Rektoskopie bei Fokus im Kolon transversum).

Dennoch konnte bei 17,3 % (n = 76) aller FDG-PET/CT-Untersuchungen ein inzidenteller Befund gesichert werden. Im Rahmen der Verifizierung wurde der Verdacht entweder bestätigt (50,5 %, n = 49), ein Korrelat definitiv ausgeschlossen (5,2 %, n = 5), kein Korrelat gefunden (40,2 %, n = 39) oder es fand keine Verifizierung statt (4,1 %, n = 4).

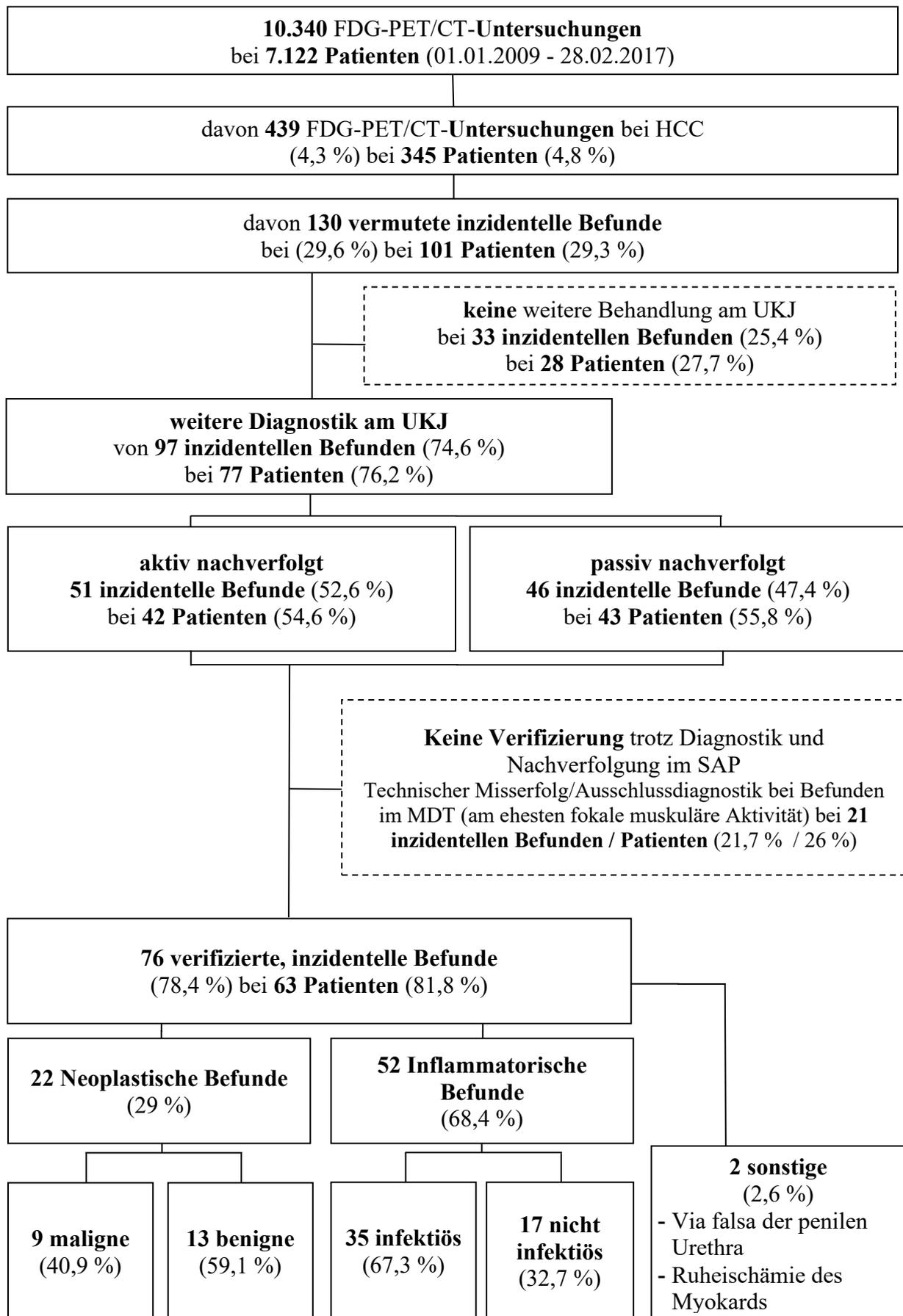


Abb. 6: Flussdiagramm der Untersuchungen, Befunde und Patienten der retrospektiven Auswertung (bei einem Patienten können mehrere Befunde vorliegen und diese somit mehrfach erscheinen)

Die bei der Verifizierung angewandten Methoden waren wie Tabelle 3 darstellt zu 44,3 % (n = 43) bildgebende Verlaufskontrollen und zu 39,2 % (n = 38) ergänzende diagnostische Methoden. Die Verifizierung gelang zu 17,5 % (n = 17) histologisch, wobei das Untersuchungsmaterial zu 11,3 % (n = 11) endoskopisch und zu 6,2 % (n = 6) chirurgisch gewonnen wurde. Darüber hinaus wurden 3,1 % (n = 3) der inzidentellen Befunde zytologisch verifiziert. Eine ärztliche Beurteilung bestehend aus einer oder mehrerer ärztlicher Untersuchungsmaßnahmen, führte in 10,3 % (n = 10) der Fälle zu einer Verifizierung des inzidentellen Befundes. In 14,4 % (n = 14) der Zufallsbefunde wurde dieser mit mehr als einer Methode verifiziert.

<b>Methodik der Verifizierung</b>	
<b>Methode</b>	<b>Anzahl / Anteil der Methoden zur Verifizierung*</b>
Histologie, davon	17 / 17,5 %
• endoskopisch	11 / 11,3 %
• chirurgisch	6 / 6,2 %
Zytologie	3 / 3,1 %
Ergänzende Bildgebung	38 / 39,2 %
Verlaufskontrolle	43 / 44,3 %
Ärztliche Beurteilung	10 / 10,3 %

Tab. 3: Methodik der Verifizierung (\*mehrere Methoden bei einem Befund möglich/nach diagnostischer Wertigkeit absteigend sortiert)

Eine detaillierte Aufstellung des diagnostischen Verfahrens zeigt Tabelle 4. Mehr als die Hälfte (51,6 % / n = 50) der vermuteten Zufallsbefunde wurde mit Hilfe einer bildgebenden Technik verifiziert. Diese waren zu 25,8 % (n = 25) überwiegend Computertomographien und zu 17,5 % (n = 17) die Kombination aus FDG-PET und CT. Endoskopien kamen zu 33 % (n = 32) zum Einsatz. Mit einem Gesamtanteil von 23,7 % (n = 23) überwiegen Koloskopien. Bei 12,4 % (n = 12) der inzidentellen Befunde fand eine ärztliche Untersuchung, bestehend aus Klinischer oder konsiliarischer Untersuchung, Falluntersuchung / Zusammenschau der Befunde oder Laborchemischer Untersuchung statt. Offene Probenentnahmen hatten alleinig, oder in Kombination mit anderen Verfahren einen Anteil von 10,3 % (n = 10).

<b>Diagnostische Maßnahme der Verifizierung</b>	
<b>Diagnostisches Verfahren</b>	<b>Anzahl / Anteil*</b>
Bildgebung, davon	50 / 51,6 %
• Computertomographie (alleinig)	25 / 25,8 %
• FDG-PET/CT (Verlaufskontrolle)	17 / 17,5 %
• Sonographie	6 / 6,2 %
• Röntgen / Myokardszintigraphie, jeweils	1 / 1 %
Endoskopie, davon	32 / 33 %
• Koloskopie (ggf. mit Histologie)	23 / 23,7 %
• Oesophago-Gastro-Duodenoskopie (ggf. mit Histologie)	7 / 7,2 %
• Bronchoskopie (ggf. mit Histologie)	2 / 2,1 %
Ärztliche Untersuchung, davon	12 / 12,4 %
• Klinische Untersuchung	5 / 5,2 %
• Konsiliarische Untersuchung, davon	5 / 5,2 %
• Urologische Untersuchung	3 / 3,1 %
• Hals-/Nasen-/Ohrenärztliche Untersuchung	2 / 2,1 %
• Falluntersuchung / Laborchemische Untersuchung, jeweils	1 / 1 %
Entnahme von Biomaterial (Gewebe, Zellen, Flüssigkeit), davon	10 / 10,3 %
• Offene Biopsie	3 / 3,1 %
• Feinnadelpunktion mit Histologie / diagnostische Laparoskopie (ggf. mit Histologie), jeweils	2 / 2,1 %
• Autopsie mit Histologie / Stanzbiopsie mit Histologie / Abszesspunktion mit Mikrobiologischer Untersuchung, jeweils	1 / 1 %

Tab. 4: Diagnostische Maßnahme der Verifizierung (\*mehrere Verfahren bei einem inzidentellen Befund möglich)

## **6.1.2 Einteilung in Befundgruppen nach Pathogenese**

Durch die Einsichtnahme in die Patientenunterlagen gelang die Verifizierung bei 78,4 % (n = 76), respektive 82,1 % (n = 64) der Patienten mit vermuteten inzidentellen Auffälligkeiten (Abb. 6). Befunde, wie eine Via falsa der penilen Urethra und eine Ruhemyokardischämie ließen sich weder der Gruppe der Neoplasien noch den Entzündungen zuordnen und wurden deshalb zur Gruppe „Sonstige“ zusammengefasst (2,6 % / n = 2).

### **6.1.2.1 Neoplastische Befunde**

Insgesamt wurden von 345 Untersuchten, bei 8 (2,3 %) Patienten, 9 (2,6 %) bösartige Zweittumore mit der FDG-PET/CT detektiert. Betrachtet man die verifizierten inzidentellen Befunde, so ließen sich 29 % (n = 22) der Veränderungen allgemein auf Neoplasien zurückführen. Maligne Befunde bilden mit 11,8 % (n = 9) die kleinste Gruppe unter den verifizierten Befunden. Darin findet sich die in Abbildung 7 dargestellte Patientin mit dem gleichzeitigen Auftreten eines sarkomatoid entdifferenzierten Plattenepithelkarzinom des Oesophagus und einem mäßig differenzierten, nicht-verhornenden Plattenepithelkarzinom des Larynx. Die FDG-PET/CT fand bei der Patientin im Rahmen der Evaluierungsuntersuchung zur Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom in nutritiv-toxischer Leberzirrhose statt. Die Diagnose war im selben Monat des Jahres 2014 bei unspezifischer Symptomatik und anhand der veranlassten Bildgebung gestellt worden. Es erging die Empfehlung zur Abklärung mit einem HNO-Konsil und einer Oesophago-Gastro-Duodenoskopie.

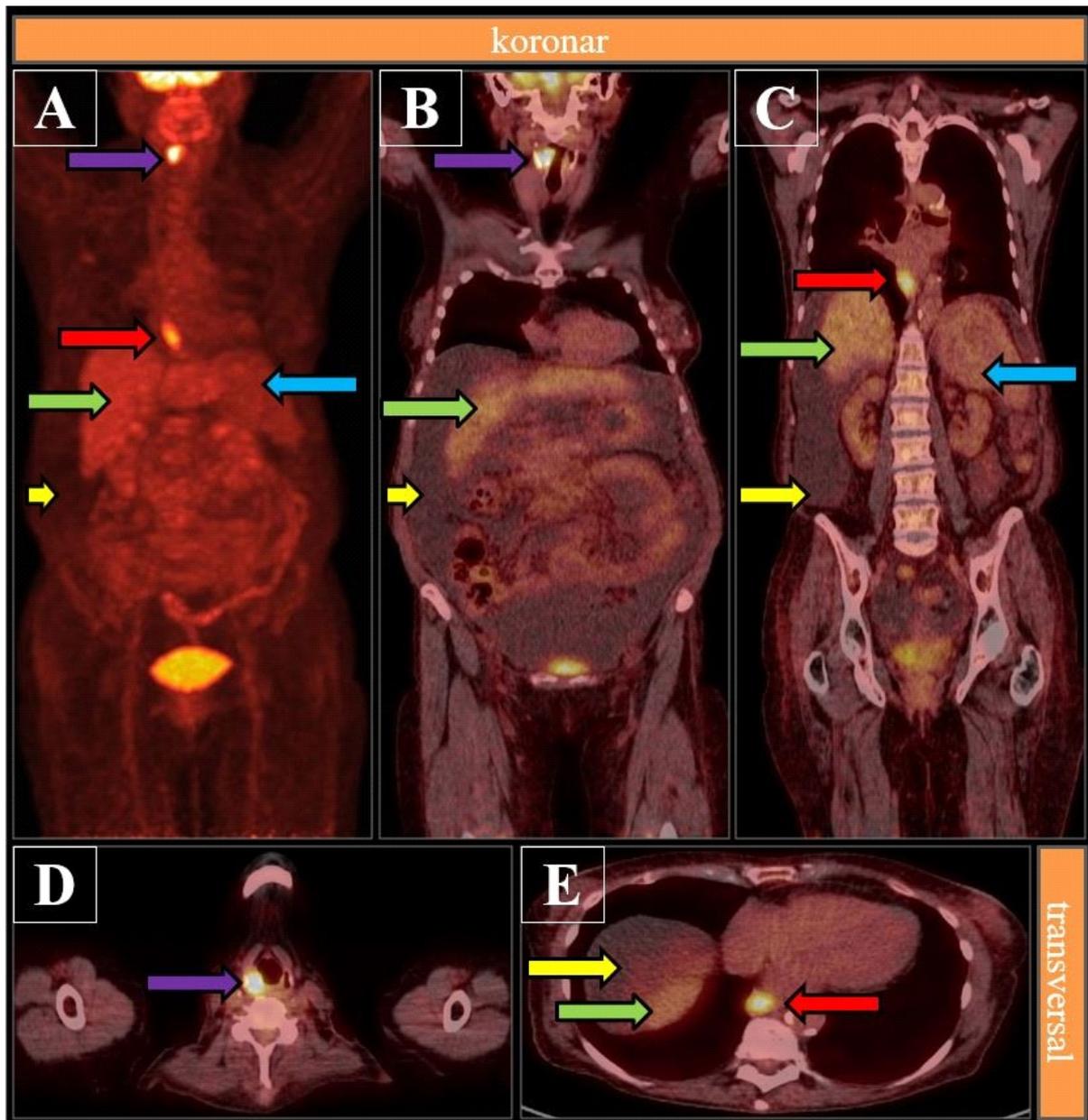


Abb. 7: FDG-PET/CT Befunde einer 66-jährigen Patientin mit zwei inzidentellen Malignomen, Darstellung: „hot body“, A: Maximumintensitätsprojektion = MIP, B-E: Schnittbilder, violetter Pfeil: mäßig, differenziertes, nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom des Larynx, roter Pfeil: sarkomatoid, entdifferenziertes Plattenepithelkarzinom, grüner Pfeil: Hepar (dieses HCC hat keinen über das umgebende Lebergewebe hinausreichenden Glukose-Uptake und ist somit nicht abgrenzbar), gelber Pfeil: Aszites, blauer Pfeil: Splenomegalie

Weitere primäre, durch die FDG-PET/CT diagnostizierte Tumore, waren ein Non-Hodgkin Lymphom und Karzinome des Sigmas, des Oropharynx und des Thymus. Den sekundären Tumoren zuzuordnen sind Metastasen, die als Rezidiv eines Lungenkarzinoms zu betrachten sind und eine Spät-Lymphknotenmetastase eines initial R0-resezierten, kurativ behandelten Plattenepithelkarzinoms der Nase. Ein Schilddrüsenkarzinom fiel gleichzeitig durch seinen Primärtumor und dessen Metastasen auf.

Insgesamt 88,9 % (n = 8) der 9 Befunde wurden aktiv und histologisch abgeklärt. Davon wurden 62,5 % (n = 5) der Proben interventionell, 25 % (n = 2) offen bioptisch und 12,5 % (n = 1) autoptisch gewonnen. Lediglich im Fall des Patienten mit dem vermuteten Lungenkarzinom-Rezidiv, der vor einer möglichen Probenentnahme an den Folgen eines Sturzes verstarb, wurde die Verifizierung anhand der Zusammenschau der FDG-PET/CT-Bildgebung mit den im Verlauf erhobenen Untersuchungsdaten vorgenommen. Dieser Patient erhielt die FDG-PET/CT, als einziger der Patienten mit malignem Tumor nicht im Rahmen der Evaluation zur Lebertransplantation, sondern als Verlaufskontrolle nach zweimaliger TACE und nach primär erfolgreicher Therapie des Lungentumors. Der Patient mit der Lymphknotenmetastase der Nase wurde aufgrund der Zufallsbefunde von der Transplantationsliste gestrichen, die 6 anderen Patienten mit insgesamt 7 bösartigen Tumoren nicht aufgenommen.

Benigne Befunde zeigten sich bei 3 % (n = 13) aller FDG-PET/CT-Untersuchungen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und bildeten einen Anteil von 17,1 % (n = 13) der verifizierten Befunde. Den größten Anteil hatten gutartige Tumore des Kolons mit 38,5 % (n = 5). Insgesamt wurden bei diesen 5 Patienten / Zufallsbefunden 10 Kolonadenome und ein Lipom des Kolons diagnostiziert. Mehrere Patienten zeigten, wie in Abbildung 8 dargestellt, gleich 3 Adenome. Der in Abbildung 8 dargestellte Studienpatient erhielt die FDG-PET/CT circa 2,5 Monate nach Listung als Erfolgskontrolle der durchgeführten TACE. Das hepatozelluläre Karzinom war 4 Monate zuvor auf dem Boden einer nutritiv-toxischen Leberzirrhose histologisch gesichert worden (G2).

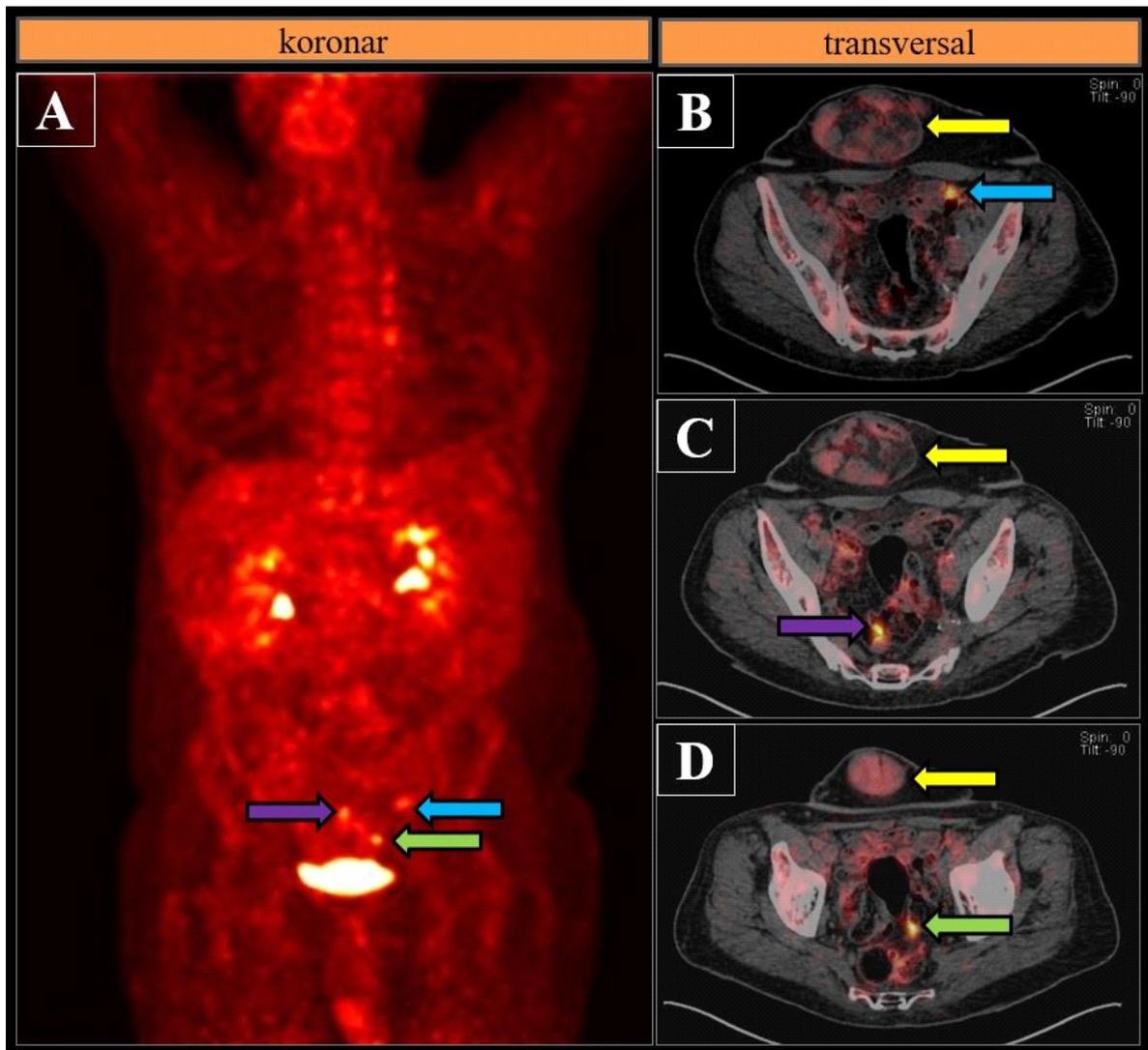


Abb. 8: FDG-PET/CT Befunde eines 59-jährigen Patienten mit drei Sigmaadenomen, Darstellung: „hot body“, A: Maximumintensitätsprojektion = MIP, B-D: Schnittbilder, blauer, violetter und grüner Pfeil: Sigmaadenome, gelber Pfeil: Bauchwandhernie mit Darmschlingen

In der Parotis befanden sich mit 30,8 % (n = 4) am zweithäufigsten die von einer FDG-PET/CT entdeckten benignen Tumore. Bei unserer Analyse war das seltenere Zystadenolymphom (Warthin-Tumor) mit 23,1 % (n = 3) häufiger, als das generell häufigere pleomorphe Adenom mit 7,7 % (n = 1). Weitere inzidentelle Befunde waren:

- zwei Nebennieren-Adenome (15,4 %)
- ein glattmuskulärer Tumor des Magens (7,7 %)
- eine Corpus-Luteum-Zyste (7,7 %).

Ein Patient (7,7 %) wurde zum Zeitpunkt der FDG-PET/CT bereits auf der Transplantationsliste geführt, 38,5 % (n = 5) kamen im weiteren Verlauf hinzu. Insgesamt 80 % (n = 4) der bei Eurotransplant geführten Patienten mit gutartigem Tumor wurden transplantiert, ein Patient sogar zweimal. In keinem Fall war ein benigner Tumor ein Ausschlusskriterium zur

Aufnahme oder Ursache der Streichung von der Transplantationsliste. Die Verifizierung der Tracer-Anreicherung erfolgte bei 69,2 % (n = 9) durch eine Histologie bzw. Zytologie. Die Proben wurden dabei zu 66,7 % (n = 6) interventionell und zu 33,3 % (n = 3) operativ gewonnen. Bei 30,8 % (n = 4) wurde die Diagnose über eine Bildgebung gestellt, dabei jeweils zu 50 % (n = 2) mit Hilfe einer erweiterten Bildgebung.

### 6.1.2.2 Inflammatorische Befunde

Mit 68,4 % (n = 52) bildeten inflammatorische Prozesse den Hauptteil der Zufallsbefunde bei 45 (71,4 %) Patienten, zusammengesetzt aus 46,1 % (n = 35) „infektiösen“ und 22,3 % (n = 17) „nicht infektiösen“ inzidentellen Befunden (Abb. 6, Tab. 6).

Die häufigsten Ursachen stellten mit jeweils 32,7 % (n = 17) reaktive Lymphadenitiden und inflammatorische Prozesse des Gastrointestinaltraktes dar (Tab. 5).

<b>Korrelat des inflammatorischen Fokus</b>		
<b>Korrelat inflammatorischer Fokus</b>	<b>Anzahl / Anteil an allen entzündlichen Befunden</b>	
Entzündliche Veränderungen des Gastrointestinaltraktes <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enteritis respektive Colitis</li> <li>• Refluxösophagitis / Sigmadivertikulitis, jeweils</li> <li>• Chronische Cholezystitis / Pankreatitis / akute Sialadenitis / Helicobacter-pylori-Gastritis / inkarzerierte Nabelhernie / Panniculitis bei umbilikaler Fettgewebsherniation, jeweils</li> </ul>	17 / 32,7 %	
		7 / 13,5 %
		2 / 3,8 %
		1 / 1,9 %
Reaktive Lymphadenitis* <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediastinal</li> <li>• axillär / cervical, jeweils</li> <li>• hilär / pericolisch / perigastral, jeweils</li> </ul>	17 / 32,7 %	
		9 / 17,3 %
		4 / 7,7 %
		1 / 1,9 %
Entzündliche Veränderungen der Lunge <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektiös: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie</li> <li>• entzündliche Infiltrate</li> </ul> </li> <li>• nicht infektiös: Pneumonitis</li> </ul>	8 / 15,4 %	
		7 / 13,5 %
		6 / 11,5 %
		1 / 1,9 %
Entzündliche Veränderungen des Bewegungsapparates <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glutealabszess</li> <li>• Thoraxwandabszess / reaktive Insertionstendopathie der SIAS / Sakroiliitis, jeweils</li> </ul>	5 / 9,6 %	
		2 / 3,9 %
		1 / 1,9 %
Prostatitis	2 / 3,9 %	
rupturiertes Mamma-Implantat / Aneurysma der A. iliaca communis / reaktive Stoffwechselsteigerung Aortenklappe, jeweils	1 / 1,9 %	

Tab. 5: Korrelat des inflammatorischen Fokus (\*mehrere Foci bei einem inzidentellen Befund möglich)

Entzündliche Prozesse des Gastrointestinaltraktes waren mit 13,5 % (n = 7) am häufigsten colitischen / enteritischen Ursprungs (darunter 2 Sorafenib-induzierte Colitiden). Die Lymphadenitiden waren überwiegend (17,3 %, n = 9) mediastinal lokalisiert. Insgesamt 15,4 % (n = 8) der inzidentellen Befunde ließen sich auf entzündliche Veränderungen der Lunge zurückführen. Diese waren 7-mal häufiger infektiöse Befunde wie Pneumonien und entzündlichen Lungeninfiltraten (13,5 %, n = 7), als nicht infektiöse Befunde, wie eine Sirolimus-induzierte-Pneumonitis (1,9 %, n = 1). Als Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie waren 5,9 % (n = 3) der Auffälligkeiten direkt benannt worden. Es wurden 2 Fälle (3,9 %) detektiert, bei denen die Einnahme des Multikinase-Inhibitors Sorafenib eine Colitis induzierte. Hinzu kam eine (1,9 %) durch das Immunsuppressivum Sirolimus ausgelöste Pneumonitis.

Die häufigste Art der Verifizierung (nicht tabellarisch dargestellt), der letztendlich als entzündlich beurteilten Befunde, war in 63,5 % (n = 33) der Fälle die bildgebende Verlaufskontrolle. Insgesamt 23,1 % (n = 12) der Befunde wurden mit anderen diagnostischen Verfahren gesichert. Darüber hinaus wurden 11,5 % (n = 6) der inflammatorischen Befunde in Form einer Zusammenschau, also einer Kombination aus; allgemeiner klinischer Untersuchung, Laborwerten, konsiliarischen Untersuchungen und weiteren Vorbefunden diagnostiziert.

Eine Zytologie kam in 3,9 % (n = 2) der Fälle zur Anwendung. Einmal zum Einsatz kam eine Histologie nach einer chirurgischen Probeexzision (1,9 %).

Die häufigsten angewendeten Modalitäten (nicht tabellarisch dargestellt) waren mit 40,4 % (n = 21) die Computertomographie einzeln und die FDG-PET/CT mit 23,1 % (n = 12). In Summe bilden computertomographische Verfahren 63,5 % (n = 33) der Diagnostik. Seltener waren:

- Endoskopien (15,4 % / n = 8)
- teilweise konsiliarische, klinische Untersuchungen (11,5 % / n = 6)
- Sonographien (9,6 % / n = 5)
- jeweils einmal mit jeweils einem Anteil von 1,9 %:
  - eine Feinnadelpunktion
  - eine broncho-alveoläre Lavage
  - ein Röntgen des Thorax
  - eine Abszesspunktion.

In 7,8 % (n = 4) der Verifizierungen kam mehr als eine Modalität respektive diagnostische Technik zur Anwendung. Ein Anteil von 17,8 % (n = 8) der 45 Patienten war zum Zeitpunkt

der FDG-PET/CT bereits auf der Empfängerliste zu finden. Insgesamt 55,6 % (n = 25) der Patienten wurden für eine Lebertransplantation auf die Transplantationsliste aufgenommen und 33,3 % (n = 15) wurden letztlich am UKJ transplantiert (Lebend- und Leichenspende).

In der Nachverfolgung der 45 Patienten konnte nur bei einem Patienten ein direkter Einfluss des entzündlichen Fokus auf eine mögliche Transplantation dargestellt werden. Bei der Patientin war 2013 ein HCC in nutritiv-toxischer Leberzirrhose histologisch (G1) gesichert worden. Noch im selben Monat erhielt sie die FDG-PET/CT im Rahmen der Evaluationsuntersuchung vor geplanter Lebertransplantation. Hierbei zeigte sich wie in Abbildung 9 dargestellt, ein in der FDG-PET/CT positiver Fokus in der Thoraxwand. Zunächst traten klinisch keine weiteren Zeichen des Thoraxwandabszesses auf. Nach zwei Monaten verstarb die Patientin an den Folgen einer Sepsis. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich ein großer, extrapulmonaler Abszess in der Thoraxwand mit Nachweis von Staphylokokkus aureus und Klebsiella pneumoniae im Abszesspunktat. Klinisch konnte nun eine spontan bakterielle Peritonitis, sowie eine disseminierte Pneumonie beidseits diagnostiziert werden.

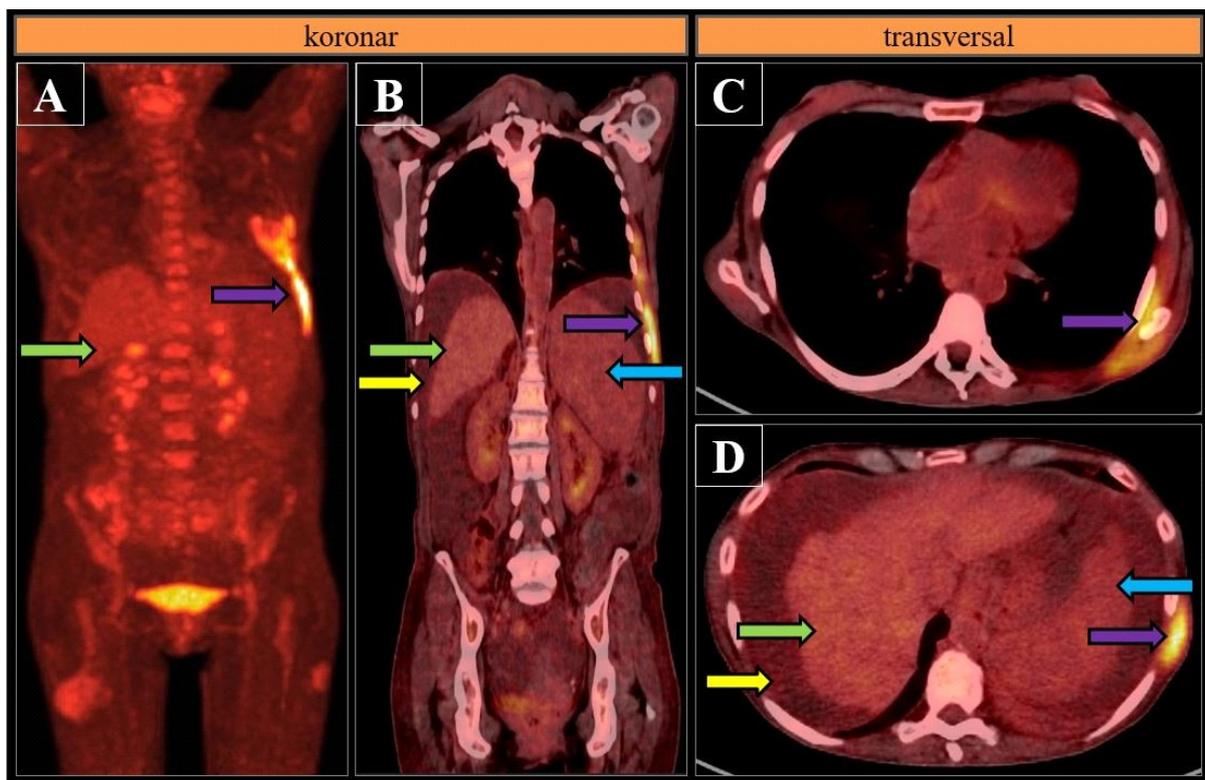


Abb. 9: FDG-PET/CT Befunde einer 55-jährigen Patientin mit inzidentellem, klinisch inapparentem Thoraxwandabszess, Darstellung: „hot body“, A: Maximumintensitätsprojektion = MIP, B-D: Schnittbilder, violetter Pfeil: Thoraxwandabszess, grüner Pfeil: Leberzirrhose (erkennbar an unruhiger Struktur, dieses HCC hat keinen über das umgebende Lebergewebe hinausreichenden Glukose-Uptake und ist somit nicht abgrenzbar ) gelber Pfeil: Aszites, blauer Pfeil: Splenomegalie

Ein weiterer Patient verstarb auf der zentralen Warteliste, innerhalb von 4 Tagen an den Folgen einer, in der FDG-PET/CT sichtbaren Durchwanderungsperitonitis. Aufgrund des fulminanten Verlaufs und des zeitnahen Ablebens des Patienten, wurde dieser inzidentelle FDG-PET/CT Befund nicht als direkte Ursache der Streichung von der Transplantationsliste gewertet. Bei einem weiteren Patienten geht aus der Patientenhistorie nicht hervor, ob er jedes weitere Handeln aufgrund der Beschwerden der in der FDG-PET/CT positiven Pankreatitis oder aus anderen Gründen ablehnte.

## 6.2 Übersicht der betroffenen Organsysteme

Tabelle 6 zeigt die Zuordnung der inzidentellen Befunde zu den einzelnen Organsystemen.

<b>Inzidentelle Befunde und ihre Verteilung in verschiedenen Organsystemen</b>							
<b>Pathogenese</b>	<b>Neoplasie</b>		<b>Inflammation</b>		<b>sonstige</b>	<b>Summe</b>	<b>Anteil in %</b>
	<b>maligne</b>	<b>benigne</b>	<b>infektiös</b>	<b>nicht infektiös</b>			
<b>Organsystem</b>							
<b>gastrointestinal</b>	2	6	8	8		<b>24</b>	<b>31,6</b>
<b>lymphatisch</b>	2		14	2		<b>18</b>	<b>23,7</b>
<b>pulmonal</b>	1		7	1		<b>9</b>	<b>11,8</b>
<b>Kopf/Hals</b>	3	4	1			<b>8</b>	<b>10,5</b>
<b>muskuloskelettal</b>			3	2		<b>5</b>	<b>6,6</b>
<b>urogenital</b>			2		1	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>endokrin</b>	1	2				<b>3</b>	<b>4</b>
<b>kardial</b>				1	1	<b>2</b>	<b>2,6</b>
<b>sonstige</b>		1		3		<b>4</b>	<b>5,3</b>
<b>Summe</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>35</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>76</b>	<b>100</b>
	<b>22</b>		<b>52</b>				
<b>Anteil in %</b>	<b>11,8</b>	<b>17,1</b>	<b>46,1</b>	<b>22,3</b>	<b>2,6</b>	<b>100</b>	

Tab. 6: Inzidentelle Befunde und ihre Verteilung in verschiedenen Organsystemen unter Berücksichtigung der Pathogenese

In 97,4 % (n = 74) der verifizierten, positiven FDG-PET/CT Befunde lag eine Neoplasie (29 % / n = 22), oder eine Entzündung (68,4 % / n = 52) vor. Neoplasien sind in dieser retrospektiven Auswertung zu 40,9 % (n = 9) maligne und zu 59,1 % (n = 13) benigne. Die inflammatorischen Prozesse stellten sich zu 65,4 % (n = 34) als infektiös und zu 34,6 % (n = 18) als nicht infektiös dar. Die malignen Befunde zeigten sich zu:

- 33 % (n = 3) im Kopf-/Halsbereich
- 22,2 % (n = 2) im Gastrointestinaltrakt bzw. im Lymphsystem
- 11,1 % (n = 1) im Hormonsystem bzw. in der Lunge.

Benigne Befunde befanden sich zu 46,2 % (n = 6) im Gastrointestinaltrakt und mit 30,8 % (n = 4) im Kopf-/Halsbereich. Somit befanden sich 76,9 % (n = 10) aller Neoplasien in diesen beiden Lokalisationen. Infektiöse Befunde fanden sich zu:

- 40 % (n = 14) im Lymphsystem
- 22,9 % (n = 8) im Gastrointestinaltrakt
- 20 % (n = 7) in der Lunge.

Nicht infektiöse Befunde waren zu 47,1 % (n = 8) im Gastrointestinaltrakt lokalisiert. Zusammengefasst befanden sich 61,5 % (n = 32) der entzündlichen inzidentellen Befunde im Gastrointestinaltrakt, oder dem Lymphsystem.

Insgesamt lagen mit 31,6 % (n = 24) die meisten Zufallsbefunde im Gastrointestinaltrakt, vor dem Lymphsystem, in dem 23,7 % (n = 18) der Befunde lokalisiert waren. Ganze 11,8 % (n = 9) der Fluordesoxyglukose-Anreicherungen zeigten sich in der Lunge, bzw. 10,5 % (n = 8) im Kopf-/Halsbereich, sowie mit 6,6 % (n = 5) im Bewegungsapparat. Keine eindeutige Zuordnung und damit unter „sonstige“ eingeordnet wurden eine:

- Corpus-Luteum-Zyste
- temporäre Entzündung durch Hämorrhoiden
- inflammatorische Reaktion um eine rupturiertes Mamma-Implantat
- Inflammation eines Aneurysmas der A. iliaca communis.

Betrachtet man die Lokalisation im Zusammenhang mit der Genese, so waren Tracer-Anreicherungen im:

- Lymphsystem und der Lunge zu 77,8 % (n = 14 bzw. 7) infektiös bedingt
- Kopf-/Halsbereich zu 87,5 % (n = 8) neoplastisch
- Bewegungsapparat in dieser Analyse ausschließlich inflammatorischen Ursprungs.

### **6.3 Einordnung der Studienpatienten in den Kontext der Lebertransplantation**

Die Ergebnisse der Durchsicht der Transplantationsdatenbank des UKJ aller Patienten aus dem Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 30.02.2017, die für eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen wurden, sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengefasst. Wie aus Tabelle 7 abzuleiten ist, wurden von initial 272 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom schließlich n = 134 (49,3 %) auf die Warteliste aufgenommen. Betrachtet man alle Indikationen zur Lebertransplantation, so wurden 33,6 % (n = 399), dagegen beim HCC: 40,1 % (n = 109) der

evaluierten Patienten transplantiert. Am Universitätsklinikum Jena hatten 27,3 % (n = 109) der Lebertransplantierten ein HCC als Grunderkrankung.

<b>Anteil der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Transplantationsprozess</b>			
<b>Indikation zur LTX:</b>	<b>alle</b>	<b>HCC (Anteil in %)</b>	<b>Nicht HCC (Anteil in %)</b>
evaluiert (begonnen)	1186	272 (22,9 %)	914 (77,1 %)
evaluiert (vollständig)	563	137 (24,3 %)	426 (75,7 %)
auf Transplantationsliste	539	134 (24,9 %)	405 (75,1 %)
transplantiert	399	109 (27,3 %)	290 (72,7 %)

Tab. 7: Anteil der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Transplantationsprozess (01.01.2009-30.02.2017)

Tabelle 8 zeigt die Unterschiede in Alter und Geschlechtsverteilung von Patienten mit nachgewiesenem, hepatozellulärem Karzinom und solchen mit anderen Indikationen zur Lebertransplantation. Die Patienten mit hepatozellulären Karzinomen waren durchschnittlich 5,9 Jahre (MW = 67 Jahre) älter und auch im Median waren sie zum Betrachtungszeitpunkt mit 68 Jahren 5 Jahre älter als die Evaluierten zur Lebertransplantation ohne ein HCC. Von allen Evaluierten sind 32,7 % (n = 388) Frauen. Dagegen sind bei den Evaluierten mit HCC mit einem Anteil von 15,1 % (n = 41), nur halb so viele Patienten weiblich.

<b>Alters- und Geschlechtsverteilung bei der Evaluierung zur Lebertransplantation</b>							
	<b>Anzahl</b>		<b>Alter</b>		<b>Geschlecht</b>		
	<b>n</b>	<b>Anteil</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>n</b>		<b>Anteil</b>
<b>Gesamt</b>	1186	100 %	62,5	64	798	männlich	67,3 %
					388	weiblich	32,7 %
<b>HCC</b>	272	22,9 %	67	68	231	männlich	84,9 %
					41	weiblich	15,1 %
<b>nicht HCC</b>	914	77,1 %	61,1	63	567	männlich	62 %
					347	weiblich	38 %

Tab. 8: Alters- und Geschlechtsverteilung bei der Evaluierung zur Lebertransplantation (Werte gerundet)

Wie Abbildung 6 zeigt, sind am UKJ im Untersuchungszeitraum 10.340 FDG-PET/CT - Untersuchungen bei 7.122 Patienten durchgeführt worden. Der Anteil der FDG-PET/CT- Untersuchungen bei Patienten, die an einem HCC erkrankt waren, betrug 4,3 % (n = 439).

#### **6.4 Inzidentelle Befunde im Setting der Lebertransplantation**

Eine Übersicht im Hinblick auf eine mögliche Lebertransplantation der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom bietet Abbildung 10.

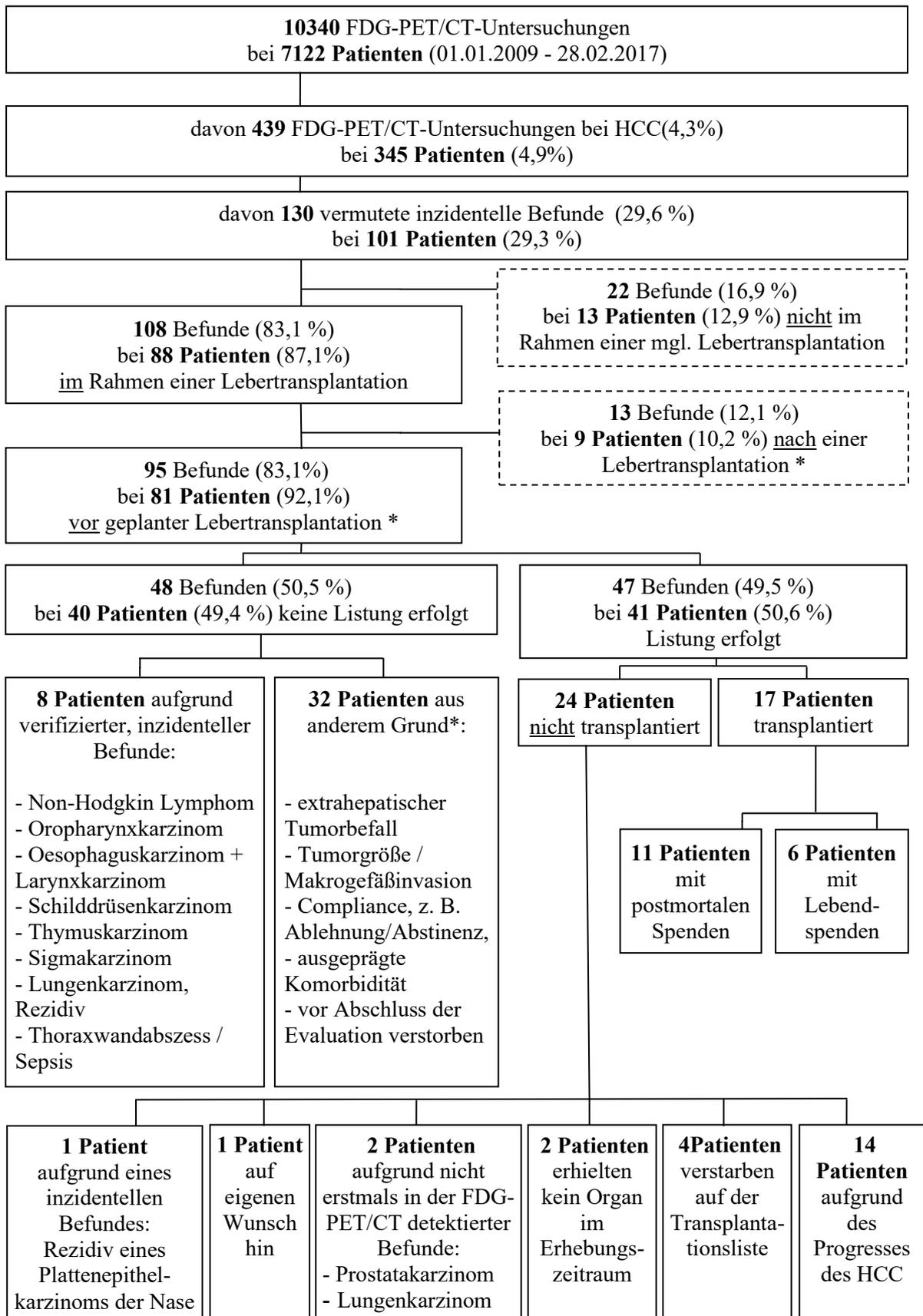


Abb. 10: Flussdiagramm des Patientenkontingents im Bezug zu einer möglichen Lebertransplantation (\*Mehrfachnennungen möglich, z.B. kann im Falle einer Re-Transplantation sich der Patient gleichsam vor und nach einer Transplantation befinden))

Im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2009 bis zum 28.02.2017 erhielten 7122 Patienten eine FDG-PET/CT, wovon 345 Patienten (4,9 %) an einem HCC erkrankt waren. Von 101 Patienten (29,3 %), bei denen sich dabei inzidentelle Befunden zeigten, fand sich bei 13 (12,9 %) im Anlass der FDG-PET/CT kein Bezug zu einer möglichen Lebertransplantation, z. B. bei geplantem anderen Therapieverfahren, wie Lebenteilresektion, SIRT oder TACE. Demgegenüber traten bei 88 Patienten (87,1 %) inzidentelle Befunde im Rahmen einer Lebertransplantation auf. Vor einer Lebertransplantation wurden bei 81 Patienten (92,1 %), nach einer oder mehrerer Lebertransplantationen bei 9 Patienten (10,2 %) inzidentelle Zufallsbefunde erhoben (inklusive Re-Evaluation nach erfolgte Lebertransplantation). Nicht auf die Empfängerliste bei Eurotransplant aufgenommen wurden in der Folge 40 Patienten (49,4%) Die Ursache war bei 8 Patienten (20 %) der inzidentelle Befund.

Hierbei sind zu nennen:

- ein Non-Hodgkin Lymphom
- Karzinome:
  - des Oropharynx
  - des Oesophagus und des Larynx (selber Patient)
  - der Schilddrüse
  - des Thymus
  - des Sigmas
- das Rezidiv eines Lungenkarzinoms
- ein Thoraxwand-Abszess mit septischer Ausbreitung.

Bei 32 Patienten waren andere Gründe ursächlich. So bestanden bei den 39 inzidentellen Befunden folgende andere Ursachen für die Nicht-Listung:

- 46,2 % (n = 18) eine übermäßige Tumorgröße / Makrogefäßinvasion
- 43,6 % (n = 17) ein extrahepatischer Tumorbefall
- 20,5 % (n = 8) mangelnde Compliance
- 15,4 % (n = 6) ausgeprägte Komorbiditäten
- 2,6 % (n = 1) ein Versterben des Patienten innerhalb der mehrwöchigen Phase der Evaluation.

Von den Evaluierten mit inzidentellen Befunden konnten 41 Patienten (50,6 %) auf die Transplantationsliste aufgenommen werden. Von diesen wurden 17 Patienten (41,5 %) transplantiert, davon 11 (64,7 %) mit Lebern/-anteilen von Leichenspendern und 6 (35,3 %) mit Split-Lebern von Lebendspendern.

Von den 41 bei Eurotransplant geführten Patienten konnten 24 (58,5 %) nicht transplantiert werden. Die häufigste Ursache für die Streichung von der zentralen Warteliste war bei 14 Patienten (58,3 %) ein Progress des HCC. Insgesamt 4 Patienten (16,7 %) verstarben auf der Warteliste. Jeweils 2 (8,3 %) erhielten bis zum Ende des Erhebungszeitraumes kein passendes Organangebot bzw. wurden aufgrund eines FDG-PET/CT-unabhängig diagnostizierten Malignoms von der Transplantationsliste gestrichen. In einem Fall war dies ein Prostatakarzinom, im anderen das Rezidiv eines vorbekannten Lungenkarzinoms. Dieser Patient erhielt eine Lokalresektion und wurde 4 Jahre später erneut evaluiert. Das Rezidiv des Lungenkarzinoms fand keinen Einschluss als inzidenteller Befund, da es bereits in einer Voruntersuchung beschrieben wurde. Bei einem Patienten (4,2 %) detektierte die FDG-PET/CT eine späte Fernmetastase, eines früheren, kurativ behandelten und bis dahin als geheilt zu betrachtenden Plattenepithelkarzinoms der Nase. Ein anderer Patient (4,2 %) lehnte „jedes weitere ärztliche Handeln“ ab. Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich bei 345 Patienten, die eine FDG-PET/CT-Untersuchungen erhielten bei 9 (2,6 %) inzidentelle Befunde (8 Patienten mit Malignom, 1 Patient mit Infektion) aufgedeckt wurden, die für die Nicht-Aufnahme bzw. Streichung des Patienten von der Warteliste ursächlich waren.

## 7. Diskussion

### 7.1 Befunde

#### 7.1.1 Verifizierung inzidenteller Befunde

Der hohe Anteil (29,3 %) an vermuteten Zufallsbefunden je untersuchtem Patient offenbart die Stärken und Schwächen der FDG-PET/CT (Abb. 6). Denn Tracer-Anreicherungen (Abb. 5) können nicht nur auf eine Vielzahl von pathologischen Prozessen im Organismus hinweisen, sie entstehen auch physiologisch. Daher verwundert es nicht, dass die FDG-PET/CT ein Verfahren mit hoher Sensitivität bei eher niedriger Spezifität ist.

Die Ergebnisse anderer Studien zeigen mit 6,4 % bis 24,1 % z. T. deutliche Abweichungen in ihren Ergebnissen (Even-Sapir et al. 2006, Beatty et al. 2009, Chopra et al. 2012, Conrad et al. 2016). Dies ist a. e. in den divergierenden Einschlusskriterien begründet. So wurden bei einigen Patienten mit jeder Indikation zur FDG-PET/CT, bei anderen nur Krebspatienten eingeschlossen. Des Weiteren werteten einige Studien Entzündungen als inzidentelle Befunde, wohingegen andere diese ausschlossen.

Bei 27,7 % der Patienten mit vermuteten, inzidentellen Befunden (Abb. 6) konnten in den im UKJ vorhandenen Unterlagen keine Zeugnisse verifizierender Tätigkeiten gefunden werden.

Als Ursachen kommen in Betracht:

- fehlende Dokumentation
- heimatnahe oder vergessene Abklärung
- Zweifel am Befund
- geringe Relevanz bei z. B. Palliativpatienten
- Ablehnung durch den Patienten
- Delegieren an den Hausarzt zur heimatnahen Abklärung

bis hin zum Versterben bevor eine weitere Diagnostik stattfinden konnte. Die Anzahl deckt sich mit der anderer Studien wie Even-Sapir et al. 2006 (23,8 %) und Conrad et al. 2016 (24,2 %). Es liegt nahe, dass bei einer Steigerung der Abklärungsrate noch mehr inzidentelle Befunde, möglicherweise mit Auswirkungen auf den Transplantationsprozess verifiziert werden könnten. Hier gilt es, die Schnittstellenkommunikation zwischen Nuklearmedizinern und den behandelnden Fachärzten, i. d. R. den Abdominalchirurgen, zu verbessern. Konkret sind interdisziplinäre Fallbesprechungen, Weiterbildungen zum diagnostischen Potential und

Limitation der FDG-PET/CT für die Behandler und standardisierte Befundungen mit standardisierten Empfehlungen der Abklärung vielversprechend.

Wurde in einer Folgeuntersuchung ein Korrelat definitiv ausgeschlossen, lag diesem am ehesten eine physiologische Genese oder eine temporäre Entzündung zugrunde. Der Anteil in dieser Analyse von Patientendaten von 21,7 % ist mit den 28 % von Conrad et al. vergleichbar. Die Tatsache, dass bei fast jeder 6. Untersuchung (17,3 %) ein Zufallsbefund verifiziert werden konnte, stellt neben der Häufigkeit solcher Befunde bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, auch die Vielseitigkeit der FDG-PET/CT dar.

Die mit 43,3 % hohe Anzahl an Verlaufskontrollen und erweiterten Bildgebungen (39,2 %), ist vermutlich ebenfalls in der klinischen Abwägung begründet (Tab. 3). Deren Vorteile im Vergleich zu chirurgischen oder endoskopischen Eingriffen sind:

- ein geringeres Risiko für Komplikationen
- weniger organisatorischer und materieller Aufwand
- die Möglichkeit der Abschätzung des zeitlichen Verlaufs.

Eine histologische Sicherung fand daher mit in 17,5 % der zu verifizierenden, inzidentellen Befunde seltener als erwartet statt. Die häufigsten Einzelverfahren zur Verifizierung waren Computertomographien allein (25,8 %), oder in Kombination mit FDG-PETs (17,5%) (Tab. 4). Insgesamt wurde ca. die Hälfte aller inzidentellen Befunde durch Bildgebung abgeklärt. Dies geschah bevorzugt in Fällen mit geringem Verdacht auf einen malignen Prozess, oder eingeschränkter Zugänglichkeit. Nach Abwägung von Nutzen und Risiko wurde in Fällen mit hohem Tumorverdacht bzw. guter Zugänglichkeit, tendenziell eher eine Endoskopie (33 %), ggf. mit Histologie gewählt. Die Abklärung und Auswahl der Diagnostik ist eine komplexe, klinische Entscheidung. So müssen:

- die Aussagekraft und Validität der gewählten Untersuchungsmethode
- die individuellen Risiken der Prozedur
- ökonomische Aspekte
- die Verfügbarkeit

der jeweiligen Methode gegeneinander abgewogen werden. Der Patientenwille, seine Prognose und die Abwägung zwischen zu erzielender Lebensverlängerung und Überdiagnose sind ebenso miteinzubeziehen. Eine Hilfestellung bei solchen Fragestellungen bieten in der Regel Leitlinien. Die aktuelle Leitlinie Leberkrebs ist aus dem Jahre 2013, eine Aktualisierung steht bislang aus. Eine Datenbankabfrage bei Pubmed ergab, dass von 2014 bis Mitte 2020 193 Veröffentlichungen in Verbindung der Stichworte „FDG PET“ und „HCC“ erschienen sind. So liegt der Schluss nahe, dass insbesondere ein modernes Verfahren wie die FDG-PET/CT in der

kommenden Überarbeitung mehr Eingang findet und sie beispielsweise unter Umständen als ein Standardverfahren zur Umfelddiagnostik im Rahmen der Evaluation vor Lebertransplantation benannt wird. Eine Leitlinie Lebertransplantation ist seitens des Leitlinienprogramms Onkologie in Planung (geplante Fertigstellung 04/2021).

### **7.1.2 Einteilung in Befundgruppen nach Pathogenese**

Neben inflammatorischen und neoplastischen Befunden ließen sich 2 auffällige Befunde keiner der beiden Gruppen zuordnen (Abb. 6). Dies war der Fall, wenn sich der Radiotracer bei der Verteilung im Organismus im Vergleich zum umliegenden Gewebe vermindert anreicherte (Ruhemyokardischämie), oder bei der natürlichen Ausscheidung anatomische Anomalien (via falsa der penilen Urethra) demaskierte.

#### **7.1.2.1 Neoplastische Befunde**

Hiraoka et al. widmeten sich analog zu dieser retrospektiven Auswertung dem Aufdecken von bösartigen Zweitumoren bei Patienten mit nachgewiesenem hepatozellulären Karzinom durch FDG-PET/CT-Untersuchungen. In der japanischen Studie fanden sich mit 11,1 % deutlich häufiger als in einer Vergleichsgruppe ohne FDG-PET/CT (4,9 %) Zweitmalignome. Die Vergleichsgruppe versuchte mit herkömmlicher Diagnostik (z. B. Endoskopie, Labor, klinische Untersuchung, Thorax-Röntgen) Zweitmalignome zu detektieren. Bei den malignen Tumoren, die das FDG-PET/CT nicht diagnostizierte, handelte es sich zumeist um frühe gastrointestinale Tumore. Ebenso berichten andere Studien von einer geringen FDG-PET/CT Sensitivität bei urologischen Malignomen und bösartigen Tumoren des Magens (Terauchi et al. 2008, Ide et al. 2006, Choi et al. 2005, Yasuda et al. 2000). Ursächlich scheint die Schwierigkeit zu sein, den physiologischen Tracer-Uptake der Magenmukosa bzw. -muskulatur von dem eines frühen Magenkarzinoms zu unterscheiden (Mochiki et al. 2004). Tatsächlich zeigen sich in der vorliegenden, retrospektiven Auswertung keine der genannten Tumore. Dies kann allerdings auch in der geringen Fallzahl bzw. Prävalenz begründet sein. Eine vergleichsweise deutliche Überlegenheit, gegenüber der nicht auf einer FDG-PET/CT basierenden Diagnostik hinsichtlich der Detektion von Zweitumoren, zeigten Hiraoka et al. bei Malignomen im Kopf- / Halsbereich, sowie Lunge und Dünndarm (Hiraoka et al. 2013).

Andere Arbeiten zeigten folgende Raten an durch FDG-PET/CT aufgedeckte primäre, Zweitmalignome je untersuchten Patienten:

- bei Patienten mit Verdacht auf, oder bekannten Malignomen verschiedenen Ursprungs:
  - 1,7 %: Agress et al. 2004
  - 4,2 %: Choi et al. 2005
  - 1,2 %: Ishimori et al. 2005
  - 1,7 %: Even-Sapir et al. 2006
  - 1,9 %: Beatty et al. 2009
- 1,2 %: Chopra et al. 2012, bei Patienten mit malignen Lungentumoren
- 2,8 %: Conrad et al. 2016, bei Patienten mit malignen, kutanen Melanomen

Der Prozentsatz (2,3 %) der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, bei denen in dieser Analyse mindestens ein bösartiger, inzidenteller Tumor detektiert wurde (eine Patientin hatte 2 Malignome), ist somit vergleichbar mit dem anderer FDG-PET/CT Studien. Die Schwankungen ergeben sich aus:

- dem unterschiedlichen Patientenklintel
- dem divergierenden Einschluss von Patienten
- der uneinheitlichen Verifizierung des Zweitmalignoms.

Bei o. g. Kosten von ca. 800-1200 € pro Untersuchung, erscheinen die 2,1 % inzidentelle Malignome dieser retrospektiven Analyse zunächst gering. Jedoch muss man sich vergegenwärtigen, welche Konsequenzen jedes bei einem unentdeckten Malignom transplantierte Organ aufwirft:

- Empfänger: komplizierter, operativer Eingriff (perioperative Mortalität: circa 3 % (EASL–EORTC 2012) und durch die postoperative Immunsuppression zu erwartender Progress des Zweitmalignoms
- wenn Leichenspende: Alternativer Empfänger: das transplantierte Organ steht nicht mehr zur Verfügung, bei ungefähr 1500 Patienten auf der Warteliste der BRD (Stand: 2015, Tacke et al. 2016)
- wenn Leberlebendspender: komplizierter operativer Eingriff und Teilleberverlust
- Gesundheitssystem: Kosten von ca. 50.000 € (Lausmann 2013).

Reine finanzielle Kosten des Gesundheitssystems gegeneinander aufzurechnen ist eher kritisch, lässt man doch weiche Kriterien wie Ethik, Bedürfnisse und Wünsche des individuellen Patienten unberücksichtigt. Dennoch könnte man, wenn man mit den Orientierungsgrößen rechnet, von den Kosten einer bei Zweitmalignom vergeblich transplantierten Leber circa 50

FDG-PET/CT-Untersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen bzw. frühzeitiger Detektion therapierbarer benigner bzw. entzündlicher Befunde finanzieren.

Benigne Befunde haben am Universitätsklinikum Jena mit 17,1 % der verifizierten, inzidentellen Befunde bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom einen deutlich geringeren Anteil, als bei Patienten, die ein Melanom 52,4 % als Grunderkrankung hatten (Conrad et al. 2016). So beschrieben auch Choi et al. 2005 bei Patienten, die an unterschiedlichen Krebsarten erkrankt waren, bei allen verifizierten Befunden einen Anteil von 36,8 % an benignen Tumoren. Mögliche Ursachen der Abweichungen sind einerseits der vermehrte Einbezug entzündlicher Veränderungen in der vorliegenden Auswertung. Andererseits, dass wenn in der hier präsentierten Arbeit mehrere gleich- und gutartige Befunde eines Patienten vorlagen, (z. B. Kolonadenome), diese nicht wie in Vergleichsarbeiten mehrfach gezählt wurden. In der vorliegenden Arbeit, die wie bei Conrad et al. 2016 auf Patientendatenanalysen des Universitätsklinikums Jena beruhen, stellten Kolonadenome die häufigste Gruppe der benignen Befunde dar (HCC: 38,5 %, Melanom: 50 %). Dies ist in deren vergleichsweise hohen Prävalenz und der Häufigkeit der Abklärung begründet, steht doch mit der Koloskopie eine wenig invasive und gut verfügbare Methode der Abklärung bereit. Hinzu kommt, dass Kolonadenome über die Adenom-Karzinom-Sequenz als Präkanzerosen der Kolonmalignome zu begreifen sind und aufgrund ihrer gesteigerten klinischen Relevanz vermutlich häufiger als andere gutartige Befunde abgeklärt werden.

### **7.1.2.2 Inflammatorische Befunde**

Wong et al. beziffern in ihrer Studie aus 2010 den positiven, prädiktiven Wert von FDG-PET/CT-Untersuchungen für infektionsverdächtige Befunde mit 89 % (Wong et al. 2010). Die Schwere der Grunderkrankung, Confounder, wie der Lebenswandel und die nach erfolgter Lebertransplantation notwendige Immunsuppression, sind neben dem generell erhöhten Auftreten der Grund, dass mit 68,4 % entzündliche Befunde die häufigste Ursache für inzidentelle Befunde waren (Tab. 6). Ihre Rolle bei der Infektionsabwehr und ihr verhältnismäßig ausgeprägter Kontakt mit Umweltstoffen, sind als Ursachen dafür zu sehen, dass mit jeweils 30,8 % am häufigsten entzündliche Befunde im GIT und im Lymphgewebe zu finden sind.

## 7.2 Übersicht betroffener Organsysteme

Gruppiert man die Befunde der Vergleichsarbeit von Conrad et al. analog:

- sind gastrointestinale Befunde ebenfalls am häufigsten (31,6 % vs. 56,4 % bei Conrad et al. 2016)
- finden sich ähnliche Verteilungen bei muskuloskelettalen Befunden (6,6 % vs. 5,1 % bei Conrad et al. 2016) und urogenitalen Befunden (4 % vs. 7,7 % bei Conrad et al. 2016).

Insbesondere bei den reaktiven Lymphadenitiden, ist meist eine eindeutige Zuordnung zu einem Organsystem schwierig, da manche Befunde, sowohl dem drainierten Organ selbst, als auch dem Lymphsystem im Allgemeinen zugeordnet werden können. Hierin liegt mutmaßlich die Inkongruenz der Zahlen begründet. Weiterhin kann die Abweichung in zufälligen Schwankungen begründet sein, da die Studiengruppe der Vergleichsarbeit von Conrad et al. mit 33 verifizierten Befunden, im Vergleich zu den hier vorliegenden 76 verifizierten Befunden deutlich kleiner ist.

Nikotinkonsum in Verbindung mit signifikantem Alkoholabusus ist wahrscheinlich als gemeinsame Komorbidität ursächlich für das übermäßig häufige Auftreten von malignen Kopf- / Halstumoren, bei den untersuchten Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (Cohen et al. 2018, Schütte et al. 2014, Yu et al. 2004, Schönfeld et al. 2018). Choi et al. beschreiben in ihrer FDG-PET/CT-Studie an Patienten mit unterschiedlichen Krebserkrankungen bei chronischen Rauchern einen Anteil an Zweitmalignomen von 6,5 %, im Vergleich zu 2,7 % bei Nichtrauchern. Auch diese, dem Lebenswandel zuzurechnenden Faktoren scheinen die Wichtigkeit einer Abklärung weiterer Malignome bei Patienten mit HCC, insbesondere bei vorliegendem Nikotinabusus zu unterstreichen.

### 7.3 Einordnung der Studienpatienten in den Kontext der Lebertransplantation

Zahlreiche Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass FDG-PET/CT-Untersuchungen befähigt sind:

- zur Detektion:
  - von Makrogefäßinvasionen und extrahepatischer Metastasen in der Ausbreitungsdiagnostik
  - von Progressen in der Rezidivdiagnostik
- zum nicht-invasiven Grading und damit einer ersten Prognoseabschätzung in Kontext einer Lebertransplantation (Liao et al. 2018, Pant et al. 2013, Morio et al. 2020, Lim et al 2019).

Aktuell hat dies noch nicht ausgereicht, um dieses Verfahren als Standard in den Leitlinien zur Behandlung des HCC / der Lebertransplantation aufzunehmen. Weiterhin zeigt sich das Potential zur Detektion einer Vielzahl an bislang unentdeckten Tumoren und Entzündungen bei unterschiedlichen Patientengruppen (Conrad et al. 2016, Ide et al 2006, Yasuda et al. 2000). Unerforscht ist hingegen die Aussagekraft bei Patienten mit HCC zur Detektion inzidenteller Befunde, wie Tumore oder Entzündungen unabhängig vom Primärtumor, von Fernmetastasen oder der Grunderkrankung.

Es ist bekannt, dass Patienten, die an einem HCC erkrankt sind, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Zweitneoplasien aufweisen. In Studien an Lebermalignom-Patienten werden Häufigkeiten von 5,5 - 11,1 % angegeben (Takayasu et al. 1992, Fernandez-Ruiz et al. 2009, Nzeako et al. 1994, Hiraoka et al. 2013). Einschränkend ist aber zu sagen, dass einige davon aus dem asiatischen Raum stammen, in dem das HCC eine deutlich höhere Prävalenz im Vergleich zu unserem mitteleuropäischen Patientenkontext aufweist (Jemal et al. 2011). Es stellt sich die Frage, ob die FDG-PET/CT Untersuchung im Rahmen des Evaluierungsprozesses bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, wie es in der am Universitätsklinikum Jena bereits gängige Praxis ist, generell als Standardverfahren implementiert werden sollte. Denn dieses Verfahren offenbart, neben der Einschätzung der Ausdehnung der Grunderkrankung, nicht selten relevante Zufallsbefunde, die zu einer Anpassung des Therapieregimes führen (Wang et al. 2006, Choi et al. 2005, Ishimori et al. 2005). So offenbarten FDG-PET/CT-Staging-Untersuchungen in einer koreanischen Studie von Choi et al bei 4,2 % der Patienten mit unterschiedlichen malignen Tumoren einen zweiten, primären, malignen und bisher unbekanntem Tumor (Choi et al. 2005). Bei FDG-PET/CT-Untersuchungen jeglichen Anlasses (Abb. 6) konnten bei 4,1 % der Patienten verdächtige Läsionen, die sich bei 1,2 % der Patienten

als bisher unbekannter bösartiger Tumor herausstellten gesichert werden (Ishimori et al. 2005). Deshalb erfolgt die Betrachtung auch unter Berücksichtigung der Frage, ob möglicherweise auch das circa 75 % darstellende Patientenkontinuum mit Leberfibrose, Leberzirrhose und alkoholbedingten Lebererkrankungen, die ohne HCC aktuell im Rahmen der Evaluation zur Lebertransplantation kein FDG-PET/CT erhalten, davon profitieren würde. Bei der Betrachtung, der Analyse der Transplantationsstatistik des UKJ (Tab.3) zeigt sich, dass HCC-Patienten rund ein Viertel aller Indikationen darstellen und ihr Anteil im fortlaufenden Transplantationsprozess ansteigt. Begründet ist dies, wie in der Einleitung berichtet, im Vorliegen weiterer, häufiger Ursachen für eine Leberzirrhose/-insuffizienz, wie dem Vorliegen:

- einer NASH
- viraler oder autoimmuner Hepatitiden
- von Intoxikationen
- von Stoffwechselerkrankungen (Smith et al. 2019).

Das HCC hat damit einen großen, aber nicht den überwiegenden Anteil. Das um 5,9 Jahre höhere Alter der HCC-Patienten (Tab 4), im Vergleich zu den Patienten, die an keinem bösartigen Lebertumor erkrankt sind, liegt wohl in der Tatsache begründet, dass ein HCC zumeist auf der Basis einer Leberzirrhose entsteht (Schütte et al. 2009) und die Tumorentstehung in der Mehrzahl der Fälle vermutlich erst nach deren Einsetzen beginnt. Dieser fast 6 Jahre umfassende Altersvorteil der Patienten ohne zugrundeliegendes hepatozelluläres Karzinom ist ein weiteres Argument für die FDG-PET/CT Evaluation auch diesen Patientenkontinuels, da der Schluss naheliegt, dass jüngere Patienten, zum einen einen solchen komplexen Eingriff häufiger und besser überstehen und zum anderen durchschnittlich auch länger davon profitieren könnten. Es ist davon auszugehen, dass sich der um 22,9 % höhere Anteil an Männern unter den HCC-Patienten auf deren Kumulation von Risikofaktoren zurückführen lässt (Schönfeld et al. 2018).

Die Tatsache, dass innerhalb von 8 Jahren und 2 Monaten 10.340 FDG-PET/CT-Untersuchungen am UKJ durchgeführt wurden (Abb. 6) und davon lediglich 4,3 % der Patienten an einem HCC erkrankt waren deutet an, dass dies eine etablierte Untersuchungsmethode ist, die bei einer großen Bandbreite an Indikationen und Erkrankungen eingesetzt wird.

## 7.4 Inzidentelle Befunde im Setting der Lebertransplantation

Mit Blick auf Abbildung 10 zeigt sich, dass 20 % der Nicht-Aufnahmen von Patienten und 3,7 % der Streichungen von der Warteliste auf inzidentelle Befunde zurückzuführen sind. Es ist zu sagen, dass schon zum Zeitpunkt der HCC Diagnose lediglich etwa 20 % der Patienten operabel sind (Blum et al. 2003) und somit ein Großteil der Patienten bereits aus anderen Gründen nicht transplantiert werden konnten. Wie zuvor berichtet, ist dies zumeist dem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, mangelnder Compliance und / oder ausgeprägten Komorbiditäten zuzuschreiben.

In dieser retrospektiven Auswertung findet sich mit einem Anteil von 35,3 %, im Vergleich zu dem deutschen Mittelwert von 5 % (Tacke et al. 2016), ein erhöhter Anteil von Lebendspenden. Die anzunehmende Ursache ist die Schwerpunktsetzung der hiesigen Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie auf die Behandlung von Tumorpatienten, bei der sich vergleichsweise häufiger für die zeitnah verfügbare Lebendspende entschieden wird, um einen Progress zu verhindern. Aufgrund des deutschlandweiten eklatanten Organmangels steht insbesondere die Leberlebendspende im Fokus der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit, sodass das UKJ seit Jahren als leistungsstärkstes Zentrum in Deutschland gilt.

Den stärksten Einfluss auf eine mögliche Lebertransplantation zeigten die malignen Befunde. Die anzunehmende Ursache, dass keiner der identifizierten benignen Tumore eine direkte Auswirkung auf eine mögliche Lebertransplantation hatte, ist die im Vergleich zu einem Malignom geringere klinische Relevanz und bessere Therapierbarkeit. Die inflammatorischen Befunde waren im Allgemeinen kein Transplantationshindernis. Mit Ausnahme des Patienten, bei dem sich eine klinisch inapparente Infektion aufzeigte, die im Verlauf zu seinem Versterben an einer Sepsis führte. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass FDG-PET/CT-Untersuchungen sich im Anfangsstadium befindende subklinische Infektionen detektieren können und somit eine frühzeitige, antiinfektiöse Therapie ermöglichen. Zukünftige Studien mit dieser Fragestellung als Ansatzpunkt erscheinen sinnvoll.

Die Ergebnisse von Riesz et al. zeigen in einer älteren Studie ein erhöhtes Auftreten von Zweitmalignomen bei Immunsupprimierten, z. B. nach erfolgter Organtransplantation. So kann eine Überwachung nach erfolgter Lebertransplantation mittels FDG-PET/CT nicht nur zur Rezidivkontrolle (Wang et al. 2006) sinnvoll sein, sondern helfen, mögliche durch die Immunsuppression begünstigte Zweitmalignome / Infektionen rechtzeitig zu diagnostizieren (Riesz et al. 1976). Neben der Evaluationsdiagnostik vor Lebertransplantation ist der Einsatz der FDG-PET/CT bei HCC Patienten unter Abwägung organisatorischer, finanzieller,

strahlenmedizinischer und psychischer Faktoren bei konkretem Rezidivverdacht und initial FDG-avidem HCC sowie Infektionsverdacht ohne bekannten Fokus empfehlenswert. Im Regelfall ohne Rezidivverdacht erscheint die kurative Tumornachsorge mittels CT-Thorax, CT-Abdomen und AFP Kontrolle im ersten Jahr in 3-monatigen, danach 6-monatigen Abständen ausreichend (Gnant et al. 2008).

## **7.5 Limitationen der Arbeit**

Die vorliegende Analyse befasste sich retrospektiv mit bereits befundeten FDG-PET/CT-Untersuchungen, sodass über den ganzen Prozess der Diagnostik Beobachtungsfehler (z. B. Rechtschreibfehler / Schreibvarianten in den der Datenbankrecherche zugrundeliegenden Indikationstexten), auftreten konnten und nicht mit absoluter Sicherheit auf die Realität geschlussfolgert werden kann. So wurden beispielsweise nicht die einzelnen Bildstudien der FDG-PET/CT-Untersuchungen erneut befundet, sondern die Befundtexte und Befunde der Patientenakte als Datengrundlage ausgewertet.

Bisher wurde keine einheitliche strukturierte Befundung von FDG-PET/CT-Untersuchungen am UKJ etabliert, sodass in den Empfehlungen des befunderstellenden Arztes für den klinisch behandelnden ärztlichen Kollegen keine Wichtung der Bedeutung des abzuklärenden inzidentellen Befundes vorliegt. Dies kann allgemein zu fehlender Abklärung bei Unterschätzen (z. B. verspätete Infektions- / Tumordiagnose), aber auch zu Überdiagnostik (unnötige emotionale und Strahlenbelastung, Ressourceneinsatz) führen. Nicht immer war es möglich, metastasenverdächtige Läsionen histologisch zu sichern. In diesen Fällen musste nach ausführlicher Einzelfallrecherche eine befundabhängige, bildmorphologische bzw. klinische Zuordnung getroffen werden. Dem retrospektiven Design der Studie ist es geschuldet, dass keine standardisierte Verfolgung der Befunde möglich war, da diese z. B. extern weiter abgeklärt / behandelt wurden, entsprechende Unterlage keinen Eingang in das UKJ KIS fanden oder die Abklärung möglicherweise vergessen wurde. Bereits die Auswahl der untersuchten Patienten könnte von regionalen Besonderheiten und der Konzentration von komplexeren Fällen an einem universitären Zentrum beeinflusst sein.

Um die Aussagekraft der Ergebnisse zu steigern, erscheint eine multizentrische, randomisierte, prospektive Studie des untersuchten Sachverhaltes sinnvoll. Über Eingangsevaluationen könnten die Patienten einheitlich erfasst werden, in randomisierten Gruppen (Umfelddiagnostik: FDG-PET/CT vs. Standardmethoden wie z. B. Röntgen, Abdomen-CT,

hämatologische Labordiagnostik) gegenübergestellt werden und der Verlauf über Zwischenevaluationen einheitlich erfasst werden, ähnlich der Studie von Hiraoka et al. aus dem Jahr 2013. Des Weiteren wäre eine vergleichende Auswertung der Patienten ohne HCC, die eine FDG-PET/CT im Rahmen einer Lebertransplantation erhielten, ein sinnvolles Thema weiterer Studien.

## **8. Schlussfolgerungen**

Wie diverse Studien zuvor hat diese Arbeit gezeigt, dass FDG-PET/CT-Untersuchungen, über die Ausbreitungsdiagnostik hinaus weitere relevante Befunde erbringen. Zum einen scheinen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom häufiger an Zweitmalignomen zu erkranken, als Patienten mit anderen malignen Tumoren. Zum anderen werden in dieser Ganzkörperdiagnostik eine Vielzahl an verschiedenen malignen und benignen Tumoren auch in frühen, gut therapierbaren Stadien, sowie klinisch inapparente Entzündungen demaskiert. In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass sich bei knapp 17,3 % der FDG-PET/CT-Untersuchungen bei HCC-Erkrankten inzidentelle Befunde und bei 2,3 % für das Transplantationsgeschehen absolut relevante Zufallsbefunde mit weitreichenden Konsequenzen zeigten. Neben diesen decken FDG-PET/CT-Untersuchungen auch eine Vielzahl an Befunden ohne direkten Transplantationseinfluss, aber mit Bedeutung für die Patientengesundheit / Lebensqualität auf. Hierbei sind klinisch inapparente Erkrankungen wie Warthin-Tumore, Kolonadenome, Ruhemyokardischämien, Pneumonien und Colitiden unter Immunsuppression, Abszesse und eine inflammatorische Reaktion bei defekten Brustimplantaten zu nennen.

Es zeigte sich eine Abklärungsrate von 74,6 % des vom FDG-PET/CT Befunder vermuteten inzidentellen Befundes. Bei einer quantitativen und qualitativen Steigerung, hin zur Abklärung von mehr Befunden und häufigeren Sicherung dieser mit valideren Methoden, wie feingeweblichen Untersuchungen, ist davon auszugehen, dass sich noch häufiger relevante Befunde demaskieren. Selbstverständlich sollte dies, wie bislang individuell unter Beachtung der Risiken, der physischen und psychischen Belastbarkeit, des zu erwartenden Nutzens, der Prognose und Respektierung des Patientenwunsches geschehen. Somit ist auch bei Betrachtung der Konsequenzen eines nicht diagnostizierten Malignoms, bzw. einer klinisch inapparenten Infektion eine FDG-PET/CT-Untersuchung im Rahmen des standardisierten Evaluationsprozesses vor der geplanten Lebertransplantation empfehlenswert.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse legen den Schluss nahe, dass ebenso Lebertransplantierte ohne ein HCC als Grunderkrankung von der FDG-PET/CT Ganzkörperdiagnostik zur Demaskierung zahlreicher, verschiedener, bösartiger Tumorerkrankungen und deren Vorstufen profitieren würden. Denkbar scheint auch eine Übertragung des Evaluationsverfahrens mit FDG-PET/CT Diagnostik auf die Transplantation anderer Organe, welches Gegenstand weiterer Studien sein kann.

Ebenso ist die FDG-PET/CT ein valides Verfahren zur Detektion von Tumorrezidiven und Zweitmalignomen nach erfolgter Lebertransplantation und laufender, Zweitmalignom

begünstigender Immunsuppression. Weiterhin zeigt diese Analyse, dass FDG-PET/CT-Untersuchungen z. B. durch die Immunsuppression ausgelöste, zunächst klinisch inapparente aseptische Entzündungen detektieren können. Es ist davon auszugehen, dass auch bei Patienten, die nicht mit einer Lebertransplantation therapiert wurden, die FDG-PET/CT Tumorrezidive und Infektionen offenbart. Sie sollte somit, insbesondere bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv bei initial FDG-avidem HCC erwogen werden. Abschließend ist zu konstatieren, dass die FDG-PET/CT trotz ihres technischen und materiellen Aufwandes, eine risikoarme Ganzkörper-Diagnostik bei unterschiedlichen Fragestellungen, wie z. B. dem Vorliegen von malignen Zweittumoren bzw. deren Vorstufen oder von Entzündungen, im und außerhalb des Transplantationskontext darstellt.

## 9. Literatur- und Quellenverzeichnis

- AASLD**; Heimbach J. K., Kulik L. M., Finn R. S., Sirlin C. B., Abecassis M. M., Roberts L. R., Zhu A. X., Murad M. H., Marrero J. A.. (2018). Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 67: 358-380. doi:10.1002/hep.29086.
- Adams** H. L., Jaunoo S. S.. (2014). Clinical significance of incidental findings on staging positron emission tomography for oesophagogastric malignancies. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014 Apr;96(3):207-10. doi: 10.1308/003588414X13814021678871.
- Agress** H., Cooper B. Z.. (2004). Detection of Clinically Unexpected Malignant and Premalignant Tumors with Whole-Body FDG PET: Histopathologic Comparison. *Radiology* 2004 230:2, 417-422.
- Al-Salama** Z. T., Syed Y. Y., Scott L. J.. (2019). Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs*. 2019;79(6):665-674. doi:10.1007/s40265-019-01116-x.
- Bauschke** A., Altendorf-Hofmann A., Freesmeyer M., Winkens T., Malessa C., Schierz J. H., Teichgraber U., Settmacher U.. (2016). Selektive interne Radioembolisation beim nicht-resektablen hepatozellulären Karzinom. *Chirurg* 87, 956–963 <https://doi.org/10.1007/s00104-016-0259-1>.
- Beadsmoore** C., Newman D., MacIver D., Pawaroo D.. (2015). Positron Emission Tomography Computed Tomography: A Guide for the General Radiologist. *Canadian Association of Radiologists Journal*, Volume 66, Issue 4, 2015, Pages 332-347, ISSN 0846-5371, <https://doi.org/10.1016/j.carj.2015.02.003>.
- Beatty** J. S., Williams H. T., Aldridge B. A., Hughes M. P., Vasudeva V. S., Gucwa A. L., David G. S., Lind D. S., Kruse E. J., McLoughlin J. M.. (2009). Incidental PET/CT findings in the cancer patient: How should they be managed?. *Surgery* Volume 146, Issue 2, August 2009, Pages 274-28. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.04.024>.
- Blum** H. E., Hopt U. T.. (2003). Hepatozelluläres Karzinom-Pathogenese und Problem der Multizentrität. *Chirurg* 2003; 74:709-716.
- Boelaard** R., O'Doherty M. J., Weber W. A., Mottaghy F. M., Lonsdale M.N., Stroobants S. G. Oyen, W. J. Kotzerke J., Hoekstra O. S., Pruim J., Marsden P. K., Tatsch K., Hoekstra C. J., Visser E. P., Arends B., Verzijlbergen F. J., Zijlstra J. M., Comans E. F., Lammertsma A. A., Paans A. M., Willemsen A.T., Beyer T., Bockisch A., Schaefer-Prokop C., Delbeke D., Baum R. P., Chiti A., Krause B. J.. (2010). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37: 181. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1297-4>.
- Breedis** C., Young G.. (1954). The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;30(5):969–977.
- Budny** A., Kozłowski P., Kamińska M., Jankiewicz M., Kolak A., Budny B., Budny W., Niemunis-Sawicka J., Szczypiór G., Kurniawka B., Burdan F.. (2017). Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma. *Pol Merkur Lekarski*. 2017 Sep 29;43(255):133-139.
- Bundesamt für Strahlenschutz**; Vedder M.. (2019). Grenzwerte im Strahlenschutz: <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/strahlenschutz/grenzwerte/grenzwerte.html>. 22.07.2019. (Zugriff 20.03.2020).
- Chen** S. H., Chan S. C., Chao Y. K., Yen T. C.. (2013). Detection of synchronous cancers by fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography during primary staging workup for esophageal squamous cell carcinoma in Taiwan. *PLoS One*. 2013; 8(11):e82812. Published 2013 Nov 29. doi:10.1371/journal.pone.0082812.
- Chin** K., Finger, P. T., Kurli, M., Tena, L. B., Reddy, S. (2007). Second cancers discovered by (18)FDG PET/CT imaging for choroidal melanoma. *Optometry*. 2007 Aug;78(8):396-401.
- Choi**, J. Y., Lee, K. S., Kwon, O. J., Shim, Y. M., Baek, C.-H., Park, K.. (2005). Improved Detection of Second Primary Cancer Using Integrated [18F] Fluorodeoxyglucose Positron

Emission Tomography and Computed Tomography for Initial Tumor Staging. *Journal of Clinical Oncology*, V23, N 30, October 20. 2005. 23(30):7654-9.

**Chopra A.**, Ford A., De Noronha R., Matthews S.. (2012). Incidental findings on positron emission tomography/CT scans performed in the investigation of lung cancer. *The British Journal of Radiology* 2012 85:1015, e229-e237.

**Cohen N.**, Fedewa S., Chen A. Y.. (2018). Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* Volume 30, Issue 4, November 2018, Pages 381-395.  
<https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.06.001>.

**Conrad F.**, Winkens T., Kaatz M., Goetze S., Freesmeyer M.. (2016). Retrospektive Analyse von Zufallsbefunden, die bei Patienten mit kutanem malignen Melanom durch 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT erhoben wurden. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14: 807-817. doi:10.1111/ddg.12924g.

**Crocetti L.**, Lencioni R.. (2008). Thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society* 2008; 8:19–26.

**Czauderna C.**, Marquardt J. U., Galle P. R., Wörns M. A.. (2017). Das hepatozelluläre Karzinom. *Internist* (2017) 58: 469.

**Dhanasekaran R.**, Bandoh S., Roberts L. R. (2016). Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances [version 1; peer review: 4 approved]. *F1000Research* 2016, 5(F1000 Faculty Rev):879  
<https://doi.org/10.12688/f1000research.6946.1> (Zugriff: 01.03.2020).

**DGN: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin;** Krause B. J., Beyer T., Bockisch A., Delbeke D., Kotzerke J., Minkov V., Reiser M., Willich N.. (2007). Leitlinien - FDG-PET/CT in der Onkologie. *Nuklearmedizin* 2007; 46: 291–301,  
<https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/tumopetct.php?navId=53>  
 (Zugriff: 30.05.2020).

**DKFZ: Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg;** Weg-Remers S.. (2019). PET: Technik, Forschung, Fachinformation.  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/pet-technik.php> Zugriff: 22.07.2019

**Drescher R.**, Gühne F., Seifert P., Kühnel C., Freesmeyer M.. (2018). Ex Vivo Evaluation of Residual Activity and Infusion Dynamics in a Commercially Available Yttrium-90 Resin Microsphere Administration System. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* Volume 30, Issue 9, September 2019, Pages 1504-1511.

**Drescher R.**, Seifert P., Aschenbach R., Freesmeyer M.. (2019). Improvement of a Resin Transarterial Radioembolization Administration System. *J Vasc Interv Radiol.* Jun;30(6):907. doi: 10.1016/j.jvir.2019.01.027. PMID: 31126602.

**DSO: Deutsche Stiftung Organtransplantation;** Settmacher U.. (2018). Tätigkeitsbericht 2018 – Leber, des Transplantationszentrums Universitätsklinikum Jena Leber. Veröffentlicht auf der Website der deutschen Stiftung für Organtransplantation  
<https://dso.de/organspende/statistiken-berichte/berichte-der-transplantationszentren>  
 (Zugriff 30.05.2020).

**Even-Sapir E.**, Lerman H., Gutman M., Lievshitz G., Zuriel Z., Polliack A., Inbar M., Metser U.. (2006). The presentation of malignant tumours and pre-malignant lesions incidentally found on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:541–552. doi: 10.1007/s00259-005-0056-4.

**Evert M.**, Dombrowski F.. (2008). Hepatozelluläre Karzinome in der nichtzirrhotischen Leber. *Der Pathologe* 2008; 29(1):47–52.

**EASL–EORTC: European Association for the Study of the Liver-European Organisation for Research and Treatment of Cancer;** Llovet J. M., Ducreux M., Lencioni R., Di Bisceglie A. M., Galle P. R., Dufour J. F., Greten T. F., Raymond E., Roskams T., De Baere T., Mazzaferro V., Bernardi M., Bruix J., Colombo M., Zhu A.. (2012). Clinical Practice

Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver, *Journal of Hepatology* 2012, Volume 56, Issue 4, 908 – 943

**EASL:** European Association for the Study of the Liver.. (2015) Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*, Volume 64, Issue 2, February 2016, Pages 433-485. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>

**EASL:** European Association for the Study of the Liver; Lai. Q., Di Martino M., Lucatelli P., Mennini G.. (2018). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, *Journal of Hepatology*, Volume 69, Issue 1, 2018, Pages 182-236, ISSN 0168-8278, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.

**Fernandez-Ruiz M.**, Guerra-Vales J. M., Castelbon-Fernandez F. J., Llenas-García J., Caurcel-Díaz L., Colina-Ruizdelgado F.. (2009). Multiple primary malignancies in Spanish patients with hepatocellular carcinoma: analysis of a hospital-based tumor registry. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:1424–1430.

**Fiedler M.** (2013). Die Therapie des hepatozellulären Karzinoms mittels transarterieller Chemoembolisation, Afterloading und Sorafenib

**Garcheva M.**, Zlatareva D., Gocheva L.. (2014). Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography for Diagnosis of Synchronous Tumors. *Klin Onkol* 2014; 27(4): 283– 286

**Gemeinsamer Bundesausschuss.** (2017). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib (Ablauf der Befristung) BAnz AT 19.10.2017 B2 (2017) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/283/> (Zugriff: 8.8.2019).

**Gerbes A. L.**, Riemer J.; Lebertransplantierte Deutschland e.V.. (2020). Transplantation. <https://lebertransplantation.eu/transplantation/vor-der-transplantation/untersuchung-und-auswahl-der-patienten-zur-lebertransplantation-meld-score/> (Zugriff: 30.5.2020).

**Gnant M.**, Schlag P. M.. (2008). Chirurgische Onkologie – Strategien und Standards für die Praxis 2. Auflage, Stuttgart Thieme Verlag. 1. Auflage. Springer Verlag Wien.

**Gühne F.**, Drescher R., Seifert P., Freesmeyer M.. (2019). Minimal-activity PET/CT for efficacy control after SIRT (MAPECSI) - clinical implementation of a resource-saving, liver-focused protocol. *Nuklearmedizin.* 2019 Sep;58(5):363-370. English. doi: 10.1055/a-0985-3954. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31412374.

**Gutman F.**, Alberini J.-L., Wartski M., Vilain D., Le Stanc E., Sarandi F., Corone C., Tainturier C., Pecking A. P.. (2005). *American Journal of Roentgenology* 2005 185:2, 495-500.

**Hassan M. M.**, Hwang L. Y., Hatten C. J., Swaim M., Li D., Abbruzzese J L., Beasley P., Patt Y. Z.. (2002). Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36: 1206-1213.

**Hernandez-Gea V.**, Toffanin S., Friedman S. L., Llovet J. M.. (2013). Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2013 Mar;144(3):512-27. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.002. Epub 2013 Jan 9.

**Hiraoka A.**, Hirooka M., Ochi H., Koizumi Y., Shimizu Y., Shiraishi A., Yamago H., Tanihira T., Miyata H., Ninomiya T., Kawasaki H., Ishimaru Y., Sogabe I., Inoue T., Abe M., Hiasa Y., Matsuura B., Onji M., Michitaka K.. (2013). Importance of screening for synchronous malignant neoplasms in patients with hepatocellular carcinoma: impact of FDG PET/CT. *Liver International* 2013 1085-1091 33 7- 10.1111/liv.12161.

**Hübner K. F.**, Buonocore E., Gould H. R., Thie J., Smith G. T., Stephens, S., Dickey, J. (1996). Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images. *Clinical Nuclear Medicine.* 21(12):941-949, DEC 1996. PMID: 8957608.

- Ide M.** (2006). Cancer screening with FDG-PET. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2006. Mar;50(1):23-7.
- Ishimori T., Patel P. V., Wahl R. L.** (2005). Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med* 2005;46:752–7.
- Jemal A., Bray F., Center M. M., Ferlay J., Ward E., Forman D.** (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61(2): p. 69-90.
- Kirchner G., Kirovski G., Hebestreit A., Schölmerich J., Schlitt H. J., Stoeltzing O., & Hellerbrand C.** (2010). Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *International journal of clinical and experimental medicine*, 3(2), 169–179.
- Klasen J., Heusner T. A., Riegger C., Reichelt D., Kuhlemann J., Antoch G., Blondin D.** (2011). Modern CT and PET/CT imaging of the liver. *Radiologe* (2011) 51: 671. <https://doi.org/10.1007/s00117-010-2125-3>.
- Krukemeyer M. G., Lison A. E.** (2006). *Transplantationsmedizin, Ein Leitfaden für den Praktiker*. Berlin, New York. de Gruyter
- Kulik L. M., Fisher R. A., Rodrigo D. R., Brown Jr., R. S., Freise C. E., Shaked A., Everhart J. E., Everson G. T., Hong J. C., Hayashi P. H., Berg C. L., Lok A. S.** (2012). Outcomes of Living and Deceased Donor Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: Results of the A2ALL Cohort†. *American Journal of Transplantation*, 12: 2997-3007. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04272.x.
- Kuwert T., Grünwald F., Haberkorn U., Krause T.** (2008). *Nuklearmedizin*, 4. Ausgabe S:7, 92, 158ff, 345. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, ISBN 9783131185044
- Lausmann P.** (2013). Panorama: Eine Lebertransplantation kann bis zu 180000€ Kosten: Westdeutsche Zeitung Online Ausgabe 14.3.2013: [https://www.wz.de/panorama/eine-lebertransplantation-kann-bis-zu-180-000-euro-kosten\\_aid-30143945](https://www.wz.de/panorama/eine-lebertransplantation-kann-bis-zu-180-000-euro-kosten_aid-30143945) (Zugriff: 21.7.19).
- Leitlinienprogramm Onkologie** (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) Greten T. F., Malek N. P., Schmidt S., Arends J., Bartenstein P., Bechstein W., Zech C. J., (2013).. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 51(11), 1269–1326. doi:10.1055/s-0033-1355841. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-053OL.html> (Zugriff: 02.06.2019).
- Liao X., Wei J., Li Y., Zhong J., Liu Z., Liao S., Li Q., Wei C.** (2018). 18F-FDG PET with or without CT in the diagnosis of extrahepatic metastases or local residual/recurrent hepatocellular carcinoma. *Medicine*, 97(34), e11970. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011970>.
- Lim C., Salloum C., Chalaye J., Lahat E., Costentin C. E., Osseis M., Itti E., Feray C., Azoulay D.** (2019). 18F-FDG PET/CT predicts microvascular invasion and early recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: A prospective observational study. *HPB (Oxford)*. 2019 Jun;21(6):739-747. doi: 10.1016/j.hpb.2018.10.007. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30401520.
- Livraghi T., Solbiati L., Meloni M. F., Gazelle G. S., Halpern E. F., Goldberg S. H.** (2003). Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226:441– 451.
- Llovet J. M., Burroughs A., Bruix J.** (2003). Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. Volume 362, Issue 9399, 6 December 2003, Pages 1907-1917 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14964-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14964-1)
- Llovet J. M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J., de Oliveira A. C., Santoro A., Raoul J. L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T. F., Galle P. R., Seitz J. F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.; SHARP Investigators Study Group.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine* 2008; 359(4):378–90.

- McCullough** A. J.. (2004). The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease* 2004; 8(3):521-33, viii.
- Marrero** J. A., Kulik L. M., Sirlin C. B., Zhu A. X., Finn R. S., Abecassis M. M., Roberts L. R., Heimbach, J. K.. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 68: 723-750. doi:10.1002/hep.29913.
- Minagawa** M., Makuuchi M., Takayama T., Kokudo N.. (2003). Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2003. 238(5): p. 703-10.
- Ming** L., Thorgeirsson S. S., Gail M. H., Lu P., Harris C. C., Wang N., Shao Y., Wu Z., Liu G., Wang X., Sun Z.. (2002). Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology*, 36: 1214-1220. doi:10.1053/jhep.2002.36366.
- Mochiki** E., Kuwano H., Katoh H.. (2004). Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose Positron Emission Tomography for Gastric Cancer. *World J. Surg.* 28, 247–253 <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7191-5>.
- Montalto** G., Cervello M., Giannitrapani L., Dantona F., Terranova A., Castagnetta L. A. (2002). Epidemiology, Risk Factors, and Natural History of Hepatocellular Carcinoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 963: 13-20. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04090.x.
- Morio** K., Kawaoka T., Aikata H., Namba M., Uchikawa S., Kodama K., Ohya K., Fujino H., Nakahara T., Murakami E., Yamauchi M., Tsuge M., Hiramatsu A., Imamura M., Nakamura Y., Akagi M., Awai K., Kobayashi T., Ohdan H., Chayama K.. (2020). Preoperative PET-CT is useful for predicting recurrent extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma after resection. *Eur J Radiol.* 2020 Mar;124:108828. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108828. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31955034.
- Nzeako** U. C., Goodman Z. D., Ishak K. G.. (1994). Association of hepatocellular carcinoma in North American patients with extrahepatic primary malignancies. *Cancer* 74: 2765–2771.
- Pant** V., Sen I. B., Soin A. S.. (2013). Role of <sup>18</sup>F-FDG PET CT as an independent prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2013Aug;34(8):749-57. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283622eef. PMID: 23689586.
- Péus** D., Newcomb N., Hofer, S.. (2013). Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC medical informatics and decision making*, 13, 72. doi:10.1186/1472-6947-13-72.
- Prieto** E., García-Velloso M. J., Rodríguez-Fraile M., Morána V., García-García B., Guillén F., Morales M. I., Sancho L., Peñuelas I., Richter J. A., Martí-Climent J. M.. (2018). Significant dose reduction is feasible in FDG PET/CT protocols without compromising diagnostic quality. *Physica Medica*, Volume 46, February 2018, Pages 134-139.
- Prunty** J. J., Prunty L. M.. (2014). Liver Cirrhosis: A Review. U.S. Pharmacist Published December 17, 2014 *Gastroenterology*.
- Reiser** M., Kuhn F.-P., Debus J., Bob A., Bob K.. (2006). *Duale Reihe Radiologie*, 2. Auflage, Stuttgart Thieme Verlag.
- Riesz** T., Riskó Z., Winkler V., Juhász J.. (1976). A clinico-pathological study on the correlation of immunosuppression and multiple primary malignant neoplasmas. *Neoplasma*. 1976;23(4):409-20.
- Robert Koch-Institut** und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. (2019). *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12. Ausgabe. Berlin, 2019, [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.html) (Zugriff: 17.12.2019).

- Santopaolo F.**, Lenci I., Milana M., Manzia T. M., Baiocchi L.. (2019). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Where do we stand?. *World J Gastroenterol.* 2019;25(21):2591–2602. doi:10.3748/wjg.v25.i21.2591.
- Schmelzle M.**, Krenzien F., Schöning W., Pratschke J.. (2018). Therapie des hepatozellulären Karzinoms in der zirrhotischen und nicht-zirrhotischen Leber. *Chirurg* (2018) 89: 851. <https://doi.org/10.1007/s00104-018-0690-6>.
- Schütte K.**, Bornschein J., Malfertheiner P. (2009). Hepatocellular Carcinoma – Epidemiological Trends and Risk Factors. *Dig Dis* 2009;27:80-92. doi: 10.1159/000218339.
- Schütte K.**, Schulz C., Poranzke J., Antweiler K., Bornschein J., Bretschneider T., Arend J., Ricke J., Malfertheiner P. (2014). Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC Gastroenterol.* 2014 Jul 3;14:117. doi: 10.1186/1471-230X-14-117.
- Sherman M.** (2005). Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 143-154.
- Shi M.**, Guo R. P., Lin X. J., Zhang Y. Q., Chen M. S., Zhang C. Q., Li J. Q. (2007). Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Annals of surgery*, 245(1), 36–43. doi:10.1097/01.sla.0000231758.07868.71.
- Schönfeld I.**, Kraywinkel K. (2018). Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland. *Onkologie* 2018. 24:653–658. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0438-4>. online publiziert: 6. August 2018.
- Smith A.**, Baumgartner K., Bositis C.. (2019). Cirrhosis: Diagnosis and Management. *American Family Physician.* 2019 Dec 15;100(12):759-770.
- Spangenberg H. C.**, Zuber-Jerger I., Mohr L., Thimme R., Blum H. E.. (2004). Diagnosis and treatment of a hepatocellular carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:368–378.
- Stipa F.** (2006). Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2006. 106(6): p. 1331-8.
- Tacke F.**, Kroy D. C., Barreiros A. P., Neumann U. P. (2016). Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl*, 22: 1136-1142. doi:10.1002/lt.24461.
- Talbot, J. N.**, Fartoux L., Balogova S., Nataf V., Kerrou K., Gutman F., Huchet V., Ancel D., Grange J. D., Rosmorduc O.. (2010). Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J Nucl Med*, 2010. 51(11): p. 1699-706.
- Takayasu K.**, Kasugai H., Ikeya S.. (1992). A clinical and radiologic study of primary liver cancer associated with extrahepatic primary cancer. *Cancer* 1992;69:45–51.
- Tatsuo K.**, Taichiro G., Yosuke H., Mitsuhiko M., Masao O.. (2019). Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-kamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan (2019).
- Teichgräber U.**, Gebauer, B.. (2017). Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären. *Onkologie* 23, 609–618 <https://doi.org/10.1007/s00761-017-0243-5>.
- Terauchi T.**, Murano T., Daisaki H., Kanou D., Shoda H., Kakinuma R., Hamashima C., Moriyama N., Kakizoe T.. (2008). Evaluation of whole-body cancer screening using 18F-2-deoxy-2-fl uoro Dglucose positron emission tomography: a preliminary report. *Annals of Nuclear Medicine* (2008) 22: 379. <https://doi.org/10.1007/s12149-008-0130-7>.
- Wang G.**, Lau E. W., Shakher R., Rischin D., Ware R. E., Hong E., Binns D. S., Hogg A., Drummond E., Hicks R. J.. (2007). How do oncologists deal with incidental abnormalities on whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT?. *Cancer*, 109: 117-124. doi:10.1002/cncr.22370.

- Wang X.-L.**, Li H., Wang Q.-S., Zhang X.-L.. (2006). Clinical value of pre-and postoperative 18F-FDG PET/CT in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2006 Aug;26(8):1087-91, 1095.
- Wong P. S.**, Lau W. F., Worth L. J., Thursky K. A., Drummond E., Slavin M. A., Hicks R. J.. (2010). Clinically important detection of infection as an ‘incidental’ finding during cancer staging using FDG-PET/CT. *Internal Medicine Journal*, 42: 176-183. doi:10.1111/j.1445-5994.2011.02450.x.
- Yang S. H.** Suh, K., Lee H. W., Cho E., Cho J. Y., Cho Y. B., Yi N. Lee, K. U.. (2006). The role of 18F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients. *Liver Transpl*, 12: 1655-1660.
- Yasuda S.**, Ide M., Fujii H., Nakahara T., Mochizuki Y., Takahashi W., Shohtsu A.. (2000). Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *British journal of cancer*, 83(12), 1607–1611. doi:10.1054/bjoc.2000.1496.
- Yasuda S.**, Ide M.. (2005). PET and cancer screening. *Annals of Nuclear Medicine* 2005. May;19(3):167-77. doi: 10.1007/bf02984601.
- Yu M. C.**, Yuan J. M.. (2004). Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S72-78.

## **10. Anhang**

### **10.1 Lebenslauf**

## 10.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass mir die Promotionsordnung der Friedrich-Schiller-Universität Jena vom 03.06.2009 bekannt ist.

Ferner erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. PD Dr. med. Martin Freesmeyer
2. Dr. med. Thomas Winkens
3. Dr. med. Christina Malessa

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Arbeit nicht beteiligt.

Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw.

Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar, oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Arbeit stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Jena, den 04.12.2020

---

Unterschrift des Verfassers

### **10.3 Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Child Pugh-Score; Bestimmungs- und Auswerteschema (modifiziert nach Prunty et al. 2014)

Tab. 2: Karnofsky Index (modifiziert nach Péus et al. 2013)

Tab. 3: Methodik der Verifizierung

Tab. 4: Diagnostische Maßnahme der Verifizierung

Tab. 5: Korrelat des inflammatorischen Fokus

Tab. 6: Inzidentelle Befunde und ihre Verteilung in verschiedenen Organsystemen

Tab. 7: Anteil der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom im Transplantationsprozess

Tab. 8: Alters- und Geschlechtsverteilung bei der Evaluierung zur Lebertransplantation

## 10.4 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Entstehungsmodell HCC (modifiziert nach Schütte et al 2014)

Abb. 2: Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms, (Czuderna et al. 2017), mit freundlicher Genehmigung des Springerverlages

Abb. 3: Diagnosesicherung: Vom malignitätsverdächtigen Rundherd der Leber bis zum HCC, mit freundlicher Genehmigung des Springerverlages

Abb. 4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2015 – 2016 (Robert-Koch-Institut 2019)

Abb. 5: FDG-PET/CT mit physiologischem Traceruptake einer gesunden Patientin, Darstellung: „hot body“, A: Maximumintensitätsprojektion = MIP, B: Schnittbild

Abb. 6: Flussdiagramm der Untersuchungen, Befunde und Patienten der retrospektiven Auswertung

Abb. 7: FDG-PET/CT Befunde einer 66-jährigen Patientin mit zwei inzidentellen Malignomen, Darstellung: „hot body“, A: Maximumintensitätsprojektion = MIP, B-E: Schnittbilder

Abb. 8: FDG-PET/CT Befunde eines 59-jährigen Patienten mit drei Sigmaadenomen, Darstellung: „hot body“, A: Maximumintensitätsprojektion = MIP, B-D: Schnittbilder

Abb. 9: FDG-PET/CT Befunde einer 55-jährigen Patientin mit inzidentellem, klinisch inapparentem Thoraxwandabszess, Darstellung: „hot body“, A, C, D: Schnittbilder, B: Maximumintensitätsprojektion = MIP

Abb. 10: Flussdiagramm des Patientenkontexts im Bezug zu einer möglichen Lebertransplantation

## **10.5 Danksagung**

Ich danke Herrn PD Dr. med. Martin Freesmeyer für die Überlassung des Themas und die gewährte wohlwollende Unterstützung.

Herrn Dr. med. Thomas Winkens und Frau Dr. med. Christina Malessa danke ich für die fachliche Beratung.

Abschließend möchte ich mich insbesondere bei meinen Eltern und meiner Partnerin bedanken, welche mir kontinuierlich unterstützend zur Seite standen.