

Cora Müller

Dr. med.

Möglichkeiten und Grenzen der nicht-invasiven Schnittbilddiagnostik bei der Evaluation hepatozellulärer Karzinome

Fach/Einrichtung: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Longerich

Aktuelle Leitlinien (z.B. der *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) oder der *European Association for the Study of the Liver und European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EASL-EORTC)) erlauben bei Hochrisikopatienten ab einem Tumordurchmesser von 10 mm eine nicht-invasive Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms. Hierzu muss in mindestens einer kontrastmittelverstärkten dynamischen Bildgebung das typische Perfusionsmuster mit Hyperarterialisierung bei gleichzeitigem *Washout* in der venösen oder späten Phase vorliegen. Das *Liver Imaging Reporting and Data System* (LI-RADS) stellt hierfür einen ausführlichen diagnostischen Algorithmus mit weiteren Hilfskriterien zur Verfügung. Damit ist das hepatozelluläre Karzinom heutzutage der einzige maligne Tumor, der nicht-invasiv ohne histopathologische Sicherung diagnostiziert werden kann.

Studien über die diagnostische *Performance* der nicht-invasiven Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms wurden hauptsächlich unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurde ihre Leistungsfähigkeit im täglichen Routinebetrieb untersucht. Hierzu wurden alle 182 Fälle des Universitätsklinikums Heidelberg retrospektiv analysiert, die innerhalb eines 9-jährigen Zeitraums eine CT-gesteuerte Biopsie aufgrund der Verdachtsdiagnose eines hepatozellulären Karzinoms erhielten (nach Qualitätskontrolle 94 Fälle). Bei diesen wurden sowohl die verfügbaren dynamischen Schnittbildgebungen ($n = 142$) als auch die histopathologischen Präparate re-evaluiert. Die histopathologische Diagnose wurde als Goldstandard genutzt, um den Einfluss verschiedener Parameter auf die nicht-invasive Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms zu analysieren.

Die in dieser Arbeit nachgewiesene bessere diagnostische Leistungsfähigkeit für Läsionen ab 20 mm lässt vermuten, dass der in der Literatur angegebene Schwellenwert für eine zuverlässige nicht-invasive Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms mit 10 mm für den klinischen Routinebetrieb zu niedrig angesetzt sein könnte. Allerdings konnten keine Läsionen unter 10 mm untersucht werden.

Das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms hat eine höhere Eingangswahrscheinlichkeit bei Hochrisikopatienten, wodurch sich ein höherer positiver prädiktiver Wert (87% vs. 57%, $p = 0,003$) der nicht-invasiven Diagnostik bei diesen Patienten ergab. Wenngleich die Korrektklassifikationsrate zwischen Patienten mit und ohne Leberzirrhose nahezu identisch war (66% vs. 65%, $p > 0,05$), häuften sich bei Patienten ohne Leberzirrhose falsch-positive Diagnosen ($n = 13/19$), während falsch-negative Diagnosen – bedingt durch die aberrante Perfusion in diesen Lebern – meist bei Zirrhotikern ($n = 19/22$) nachweisbar waren. Insgesamt können die vorliegenden Daten eine Ausweitung der nicht-invasiven Diagnostik hepatozellulärer Karzinome auf Niedrigrisikopatienten nicht befürworten.

Über alle Schnittbildmodalitäten (CT, MRT und MRT mit extrazellulären Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln) betrachtet, ergaben sich folgende diagnostische Parameter der nicht-invasiven Diagnostik hepatozellulärer Karzinome: Sensitivität 68% – 76%, Spezifität 31% – 71%, positiver prädiktiver Wert 70% – 89%, negativer prädiktiver Wert 29% – 50% und Korrektklassifikationsrate 57% – 75%. Es konnten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in der diagnostischen Leistungsfähigkeit der unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten nachgewiesen werden – möglicherweise bedingt durch die Fallzahlen. Dies steht im Einklang mit der kürzlich aktualisierten AASLD-Leitlinie, die keine Schnittbildgebungsmodalität für die Überwachung bei Risikopatienten bevorzugt empfiehlt. Bezogen auf alle Untersuchungen zeigte sich eine höhere Sensitivität spät-arterieller Phasen (85% zu 64%, $p = 0,02$) im Vergleich zu früh-arteriellen Phasen.

Bei vergleichender Analyse unterschiedlicher Algorithmen zur nicht-invasiven Diagnostik hepatozellulärer Karzinome zeigten sich durchweg höhere diagnostische Kennzahlen unter Anwendung des LI-RADS-Algorithmus im Vergleich zu AASLD-/EASL-EORTC-Kriterien ($p > 0,05$). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich das wohl wichtigste Ergebnis dieser Arbeit: Unter Anwendung des LI-RADS-Algorithmus auf spät-arterielle Phasen konnte in der täglichen Routinediagnostik eine mit kontrollierten Studien vergleichbare, exzellente Leistungsfähigkeit der nicht-invasiven Diagnostik erreicht werden (Sensitivität 96% zu 64%, $p = 0,0001$; negativer prädiktiver Wert 86% zu 29%, $p = 0,0008$; Korrektklassifikationsrate 80% zu 61%, $p = 0,02$ im Vergleich zu mittels AASLD-/EASL-EORTC-Kriterien evaluierten früh-arteriellen Phasen). In nur 49% aller retrospektiv analysierten Untersuchungen wurden spät-arterielle Phasen in der Routinediagnostik „getroffen“; das exakte *Timing* der arteriellen Phase ist jedoch mittlerweile technisch möglich. Dies legt nahe, dass minimale technische Standards zur nicht-invasiven Diagnostik bei der Erstellung zukünftiger Leitlinien definiert werden sollten.

Eine weitere diagnostische Verbesserung stellt der LI-RADS-Algorithmus mit der Kategorie LR-M zur Verfügung. Alle in dieser Arbeit als LR-M kategorisierten Leberläsionen waren histologisch Malignome ohne alleinigen hepatozellulären Ursprung, es gab jedoch falsch-negative Klassifikationen. Auch ein Teil der diagnostisch schwierig abzugrenzenden kombinierten hepatozellulären cholangiozellulären Karzinome wurde korrekt als LR-M klassifiziert.

Die Aussage der aktuellen S3-Leitlinie, dass der Nachweis eines arterialisierten Pfortaderthrombus das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms beweist, wird durch die vorliegenden Daten widerlegt, da zwei Lebermetastasen ebenfalls einen hyperarterialisierten Tumorthrombus aufwiesen.

Die vorliegende Arbeit validiert, dass die CT-gesteuerte Leberbiopsie ein sicheres Verfahren darstellt (1% Komplikationen, 0% Mortalität). Unter Verwendung einer koaxialen Punktionstechnik wurden keine Stichkanalmetastasen nachgewiesen. Als Gründe für ein Verfehlen der Zielläsion bei der CT-gesteuerten Biopsie konnten ein kleiner Tumordurchmesser, das Vorliegen einer Leberzirrhose und die Nicht-Abgrenzbarkeit der Läsion in der Bildgebung ohne Kontrastmittel identifiziert werden.

Die hier retrospektiv erhobenen Daten sollten prospektiv validiert werden, damit sie mit hohem Evidenzniveau in zukünftige Leitlinien zur Diagnostik hepatozellulärer Karzinome einfließen können.