Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Chirurgie

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns

Langzeitergebnisse der multimodalen Therapie des Hepatocellulären Carcinoms

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Matthias Handel

Heidenheim an der Brenz

Ulm 2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marko Kornmann

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Christoph Dehner

Tag der Promotion: 06.06.2013

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis **III**

1. Einleitung 1

1.1. Epidemiologie des hepatocellulären Carcinoms 1
1.2. Ätiologie und Pathogenese des hepatocellulären Carcinoms 2
1.3. Klinik, Grad und Stadieneinteilung 3
1.4. Diagnostik des hepatocellulären Carcinoms 7
1.4.1. Labor und Tumormarker 8
1.4.2. Bildgebung 9
1.4.3. Tumorbiopsie und Histologie 10
1.5. Therapie des hepatocellulären Carcinoms 10
1.5.1. Chirurgische Therapieoptionen 10
1.5.2. Lokal-ablative und regionale medikamentöse Therapieoptionen 12
1.5.3. Systemische Chemotherapie 14
1.5.4. Radiotherapie 15
1.5.5. Gentherapie und molekulare Therapie 15
1.6. Fragestellung 16

2. Material und Methodik 18

2.1 Patientengut 18
2.2 Datenerhebung 19
2.3. Statistische Auswertungsverfahren 23

3. Ergebnisse 25

3.1. Patientenmerkmale im gesamten Patientenkollektiv (n=86) 25
3.1.1. Geschlechtsverteilung 25
3.1.2. Altersverteilung bei Erstdiagnose 25
3.2. Risikofaktoren 26
3.2.1. Virale Hepatitis 26
3.2.2. Alkoholabusus 26
3.2.3. Leberzirrhose 26
3.3. Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 27
3.3.1. Albumin 27
3.3.2. Cholinesterase 27
3.3.3. Bilirubin 28
3.3.4. AFP 28
3.4. Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 29
3.5. Tumorbefall der Leber bei Diagnosestellung 31
3.6. Angewandte Therapieverfahren und Patientenmerkmale innerhalb der Therapiegruppen 31
3.6.1. Therapieformen 31
3.6.2. Patientenmerkmale innerhalb der einzelnen Therapiegruppen 32
3.7. Überlebenszeiten 35
3.7.1. Überleben im Gesamtkollektiv 35
3.7.2. Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium 36
3.7.3. Überleben in Abhängigkeit verschiedener Laborparameter 40

3.7.4. Überleben in Abhängigkeit von vorliegender Leberzirrhose und Child-Pugh Stadien 45
3.7.5. Überleben in Abhängigkeit verschiedener Therapieformen 48

4. Diskussion 51

4.1. Beschreibung und Charakterisierung des ausgewerteten Patientenkollektives 51
4.1.1. Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv 51
4.1.2. Altersverteilung der HCC-Patienten 51
4.1.3. Hepatische Grunderkrankungen und Risikofaktoren im Patientenkollektiv 51
4.1.4. Hepatische Syntheseparameter und Tumormarker AFP zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 55
4.1.5. Tumorstadium nach Okuda/UICC/BCLC bei Erstdiagnose 56
4.2. Überlebenszeitanalyse im Patientenkollektiv 56
4.2.1. Überlebenszeit im gesamten Studienkollektiv 56
4.2.2. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der jeweiligen Tumorstadien nach UICC, BCLC und Okuda 57
4.2.3. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von vorliegender Zirrhose und den jeweiligen Child-Pugh-Stadien 58
4.2.4. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von hepatischen Syntheseparametern und dem Tumormarker AFP 59
4.2.5. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von hepatische Tumorbefall 60
4.2.6. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von verschiedenen Therapieverfahren 61
4.3. Schlussfolgerung 66

5. Zusammenfassung 68

6. Literaturverzeichnis 70

Anhang 83

A. Tabellen 83
B. Abbildungsverzeichnis 87
C. Tabellenverzeichnis 88
Lebenslauf 91

Danksagung 92

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CHE	Cholinesterase
CLIP	Cancer of Liver Italian Program
CT	Computertomographie
DCP	Des-Gamma-Carboxyprothrombin
EASL	European Association for the study of the liver
Gy	Gray
HAI	Hepatic arterial infusion
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
INR	International Normalized Ratio
JIS-Score	Japan Integrated Staging
LCSGJ	Liver Cancer Study Group of Japan
LITT	Laser induzierte Thermotherapie
MELD-Score	Model of End-stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	Nichtalkoholische Fettleberhepatitis
PAI	Perkutane Essigsäureinjektion
PEI	Perkutanen Ethanolinjektion
PST	Definition Performance Status
RES	Retikuloendotheliales System
RFA	Radiofrequenzablation
RILD	Radiation induced liver disease
SHARP	Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM-Klassifikation	Tumor, Nodes, Metastasen-Klassifikation
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des hepatocellulären Carcinoms

Das hepatocelluläre Carcinom (HCC) ist der am häufigsten vorkommende maligne primäre Lebertumor. Bedingt durch seine steigende Inzidenz ist das HCC derzeit weltweit der 5. häufigste Tumor des Menschen, wobei es nach dem Bronchialkarzinom und dem kolorektalem Carcinom die 3. häufigste tumorbedingte Todesursache darstellt [101].

Die Epidemiologie und die Inzidenz werden bestimmt durch Alter, Geschlecht, Rasse und geographische Herkunft. Bezüglich der geographischen Inzidenz wird zwischen Ländern mit hohem Erkrankungsrisiko, wie die afrikanischen Staaten südlich der Sahara und südostasiatischen Länder und Regionen mit niedrigerer Inzidenz wie Europa und Nordamerika unterschieden. Als Ursache für die höhere Inzidenz des HCC in sogenannten Hochrisikoländer wird derzeit die stärkere Durchseuchung mit dem Hepatitis B Virus und die häufigere Exposition mit Alflatoxin angesehen. Durch Aufklärung und Impfprogramme gegen Hepatitis B konnte in letzter Zeit ein Rückgang an hepatocellulären Carcinomen in den genannten Ländern verzeichnet werden und man geht davon aus, dass in den kommenden Jahren die Häufigkeit bedingt durch die Impfungen weiter absinkt [129]. In den Ländern mit niedrigerem Erkrankungsrisiko gelten die Infektion mit Hepatitis C und Alkoholkonsum als Hauptrisikofaktoren, wobei hier ein Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen ist. Zudem wird diskutiert, ob Diabetes mellitus Typ 2 - welcher in den Industriestaaten immer häufiger und in immer früherem Lebensalter auftritt - und die häufig damit einhergehende nicht-alkoholische Steatohepatitis auch als Risikofaktor für die Entstehung des HCC angesehen werden kann. Bezüglich des Geschlechts wird für Männer ein 2-3 mal höheres Erkrankungsrisiko als für Frauen beschrieben [86].

Der Altersgipfel für die Erkrankung liegt in den Niedrigrisikoländern bei 75 Jahren oder älter. Im Gegensatz dazu tritt das HCC in Regionen mit höherem Erkrankungsrisiko am häufigsten zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr auf. Gehäuft erkranken Frauen ca. 5 Jahre später als Männer und es konnte für beide Geschlechter in den letzten Jahren auch eine Inzidenzunahme in jüngerem Lebensalter zwischen dem 40. und 60.Lebensjahr beschrieben werden [85] [86].

1.2. Ätiologie und Pathogenese des hepatocellulären Carcinoms

Als eine der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung des HCC gelten die chronische Infektion mit Hepatitis B und C, langjähriger starker Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, die nicht-alkoholische Steatohepatitis, Stoffwechselerkrankungen und Nikotinabusus. Jeder der genannten Faktoren erhöht unabhängig voneinander das Risiko ein HCC zu entwickeln, wobei mit Ausnahme des Nikotinabusus ein synergistischer Effekt für die restlichen Risikofaktoren nachgewiesen werden konnte [128]. Die Leberzirrhose, welche als Präkanzerose des HCC gilt, und im Rahmen derer die meisten hepatocellulären Carcinome entstehen, ist häufig eine Folge der oben genannten Faktoren [55] [109] [141]. Das HCC kann sich im Rahmen einer chronischen Hepatitis jedoch auch in einer nicht-zirrhotisch umgebauten Leber entwickeln, was wiederum häufiger bei der Infektion mit Hepatis B als bei Hepatitis C beobachtet wird [9] [137].

Ebenso erhöht die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 das Risiko für die Entstehung eines HCC. Es ist davon auszugehen, dass sich das Carcinom im Rahmen der bei Diabetikern häufig vorkommenden nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) und mit dieser oft vergesellschafteten Zirrhose entwickelt [67] [105]. Eine besonders hohe Prävalenz zeigen hierbei Männer, welche mit Insulin therapiert werden. Für Diabetiker, welche mit oralen Antidiabetika behandelt werden, scheint das Erkrankungsrisiko niedriger zu sein [10]. Neben den genannten Risikofaktoren spielt vor allem in den sogenannten Hochrisikoländern die orale Aufnahme von Aflatoxin B1 eine wichtige Rolle in der Entstehung des HCC. Das Toxin wird über Nahrungsmittel, welche mit bestimmten Schimmelpilzen kontaminiert sind, aufgenommen. Es konnte nachgewiesen werden, dass das Gift zu Punktmutationen im Tumorsupressorgen p53 führt, welches so seine Funktion verliert [99] [144]. Auf Grund der höheren Inzidenz des HCC bei Männern im Vergleich zu Frauen, und der häufigeren Entwicklung von hepatocellulären Carcinomen in einer zirrhotisch umgebauten Leber bei Männern und postmenopausalen Frauen wird vermutet, dass auch Sexualhormone und ihre Rezeptorinteraktionen eine Rolle bei der Pathogenese des HCC spielen. Man geht davon aus, dass Androgene eine karzinogene Wirkung haben und Östrogene sowohl protektiv als auch HCC-induzierend wirken können. Schlussendlich bleibt festzuhalten, dass die Zusammenhänge hier noch

nicht ausreichend geklärt sind [30]. Auch einige hereditäre Stoffwechselerkrankungen der Leber, wie die primäre und sekundäre Hämochromatose, der Alpha1-Antitrypsinmangel und der Morbus Wilson erhöhen das Risiko, ein hepatocelluläres Carcinom zu entwickeln. Oft ist bei den genannten Erkrankungen die Leberzirrhose gemeinsame Endstrecke und Vorstufe für die Entstehung des HCC. Bei der Hämochromatose und dem Alpha1-Antitrypsinmangel treten Leberzellkarzinome auch häufig auf, ohne dass diesen die Entstehung einer Zirrhose voraus geht. Carcinome, die im Rahmen von Glykogenosen Typ 1 entstehen, entwickeln sich wiederum immer aus nicht-zirrhotisch umgebautem Parenchym [81] [123] [130]. Letztendlich ist davon auszugehen, dass alle Faktoren, die zu einer chronischen Leberschädigung führen, als individuelle Risikofaktoren für eine Carcinogenese in der Leber anzusehen sind.

1.3. Klinik, Grad und Stadieneinteilung

Das hepatocelluläre Carcinom zeigt im Frühstadium oft einen symptomlosen Verlauf [113]. Meist wird die Klinik im Anfangsstadium durch die häufig zu Grunde liegende Leberzirrhose bestimmt [36]. Hierbei sind Symptome, wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Übelkeit typisch. Häufig zeigt sich auch eine verstärkte Hormonwirkung (z.B.Gynäkomastie), welche durch einen sekundären Hyperaldosteronismus bei gestörter Stoffwechselleistung der Leber bedingt ist. Auch abdominelles Druckgefühl, verursacht durch eventuell vorliegendem Aszites, ist ein Symptom, welches häufig beschrieben wird. Leberhautzeichen, wie Spider naevi, finden sich meist am Oberkörper oder im Gesicht. An Händen und Füßen können sich ein Palmar - und Plantarerythem zeigen [87] [95]. Die zirrhotische Leber ist zu Beginn oftmals vergrößert, mit höckriger verhärteter Oberfläche. Mit fortschreitendem zirrhotischen Umbau schrumpft die Leber, und lässt sich im Verlauf oft nicht mehr palpieren.
Durch den langen asymptomatischen Verlauf wird das HCC oft erst in späteren Krankheitsstadien diagnostiziert, in denen das Tumorwachstum schon weit fortgeschritten ist [143]. Zu den Symptomen, welche direkt durch den Tumor bedingt sein können, gehören Leberkapselschmerz, ein eventuell bereits vorliegender palpabler Tumor, auskultierbare Strömungsgeräusche über dem Tumor, paraneoplastisch verursachtes Fieber und Polyglobulie. Auch

Dekompensationszeichen einer vorbestehenden Zirrhose, wie Ikterus, Varizenblutung, hepatische Encephalopathie und Leberausfallkoma können Hinweise auf ein HCC sein.

Das HCC hat eine schlechte Prognose. Weltweit liegt die 5-Jahres-Überlebensrate derzeit bei kleiner 5% [44]. Die mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnose beträgt ohne kurativen Therapieansatz ca. 6 Monate. Patienten, welche bei Erstdiagnose ein operables Tumorstadium zeigen, haben eine mittlere postoperative Überlebenszeit von kleiner 25 Monaten [123]. Die Prognose des hepatocellulären Carcinoms ist vom Tumorstadium und der Ausprägung der oft mit einhergehenden Leberfunktionsstörung abhängig. Zur Beurteilung der Leberfunktion bei Leberzirrhose dient die Child-Pugh-Klassifikation.

Tabelle 1 Parameter und zu vergebende Punktzahlen nach der Child-Pugh Klassifikation

Parameter	**1 Punkt**	**2 Punkte**	**3 Punkte**	**Einheit**
Serum-Bilirubin(gesamt)	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0	mg/dl
Serum-Albumin	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8	g/dl
INR (International Normalized Ratio)	<1,7	1,7 - 2,2	>2,2	ohne Einheit
Aszites im Ultraschall	keiner	leicht	mittelgradig	ohne Einheit
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I-II	Stadium III-IV	ohne Einheit

Gesamtpunktzahl und daraus resultierendes Child-Stadium:

5 – 6 Punkte → Stadium Child A

7 – 9 Punkte → Stadium Child B

10 – 15 Punkte → Stadium Child C [73]

Auch der seit 2002 gültige MELD-Score (Model of End-stage Liver Disease), welcher sich mit Hilfe einer Formel aus dem Bilirubin, Kreatinin und den INR-Wert berechnet, macht Aussagen über den Schweregrad einer Lebererkrankung (z.B. Leberzirrhose) und die daraus bedingte Mortalität [58] [116].

Für die Klassifikation des Tumors an sich bzw. des Krankheitsprogresses wurden verschiedene Stadieneinteilungen entwickelt, die zur Abschätzung der Prognose hilfreich sein können, und anhand derer eine Auswahl zwischen den verschiedenen Therapieoptionen getroffen werden kann. Welche Klassifikation hierbei den besten prognostischen Vorhersagewert hat, kann allgemeingültig nicht gesagt werden. Es hängt von der Therapie ab, die der Patient erhält, wie valide der prädiktive Wert ist. So konnte z.B. gezeigt werden, dass die Prognose von Patienten, die palliativ mit TACE (transarterielle Chemoembolisation) behandelt werden, am besten mit der CLIP-Klassifikation (Cancer of Liver Italian Program) abgeschätzt werden kann. Das BCLC Staging-System (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification) dient wiederum am besten zur Abschätzung der Prognose bei Patienten, die eine RFA (Radiofrequenzablation) erhalten [7] [29] [83].
Die Stadieneinteilung des Tumors nach der TNM-Klassifikation, deren prognostische Aussagekraft beim hepatocellulären Carcinom insbesondere bei Patienten, die kurativ reseziert werden sollen, besonders hoch ist, wird vor allem in Asien und Europa angewandt und ist den Tabellen 18, 19 und 20 im Anhang A dargestellt. [65]. Berücksichtigt werden hierbei neben der Tumorausdehnung auch das Vorliegen von Lymphknoten- und Fernmetastasen in anderen Organen und eine eventuelle vorliegende Gefäßinvasion des Tumors [82]. Ein Schwachpunkt dieser Klassifikation ist die fehlende Erfassung der hepatischen Stoffwechselleistung. Bedingt dadurch, wird die TNM-Klassifikation häufig durch andere Scores ergänzt.

In Anlehnung an die TNM Klassifikation wird das HCC nach der UICC (Union internationale contre le cancer) in 4 Stadien eingeteilt [88]. Die Stadien ergeben sich aus dem jeweiligen ermittelten TNM-Status und sind in Tabelle 21 im Anhang A aufgezeigt.

Die Klassifikation hepatocellulärer Carcinome nach Okuda, welche seit 1985 angewandt wird, beinhaltet neben anatomischen auch klinisch-funktionelle Parameter [45]: Hierbei werden für die vier erhobene Merkmale (Tumorausdehnung, Aszite, Serumbilirubin, Serumalbumin) Punkte vergeben, aus denen sich das jeweilige Stadium ergibt. Die Klassifikation ist in Tabelle 22 und Tabelle 23 im Anhang A dargestellt.

Die seit dem Jahre 2000 gültige und aus Italien stammende CLIP-Klassifikation (Cancer of Liver Italian Program), welche in Tabelle 24 des Anhangs A aufgezeigt wird, umfasst neben dem Child-Pugh Stadium, der Tumorausdehnung auch den AFP-Wert im Serum und das mögliche Vorliegen einer Portalvenenthombose [134]. Der Score ergibt sich durch die Addition der einzelnen erzielten Punkte. Dabei können auf der Scala zwischen 0 und maximal 6 Punkten erreicht werden. Auch bei dieser Klassifikation liegt die Schwäche in der schlechten Diskriminierung von sehr frühen Tumorstadien, welche an sich die beste Prognose haben. In einigen Studien ist der prognostische Vorhersagewert der CLIP-Klassifikation für Patienten mit sehr großen Tumoren anderen Stagingsystemen überlegen [84].

Die BCLC-Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification), welche 1999 eingeführt wurde, dient zum einen der Abschätzung der Prognose und stellt andererseits als bislang einziges Staging-System mögliche stadienabhängige therapeutische Optionen dar. Ein wichtiges Ziel dieser Klassifikation ist es, Patienten mit einer guten Prognose, welche potentiell kurativ behandelbar sind, zu definieren. Bei der Einteilung werden Tumorstadium, Leberfunktion, der PST (Performance Status) des Patienten und tumorassoziierte Symptome berücksichtigt [127]. In den Score finden somit sowohl die oben beschriebene OKUDA-Klassifikation als auch die Einteilung nach Child-Pugh Eingang. In Tabelle 25 und 26 im Anhang A wird aufgeführt, wie sich der Performance Status und das BCLC Stadium ergibt. Die jeweiligen Therapieverfahren, welche sich aus den ermittelten BCLC-Stadien ableiten sind im Diagramm in Abbildung 1 aufgezeigt. In der Literatur werden für very early/early stage 5-Jahres-Überlebensraten von 50-70%, für intermediate/advanced stage 3-Jahres-Überlebensraten von 20-40% und für terminal stage 1-Jahres-Überlebensraten von 10% angegeben [36] [138].

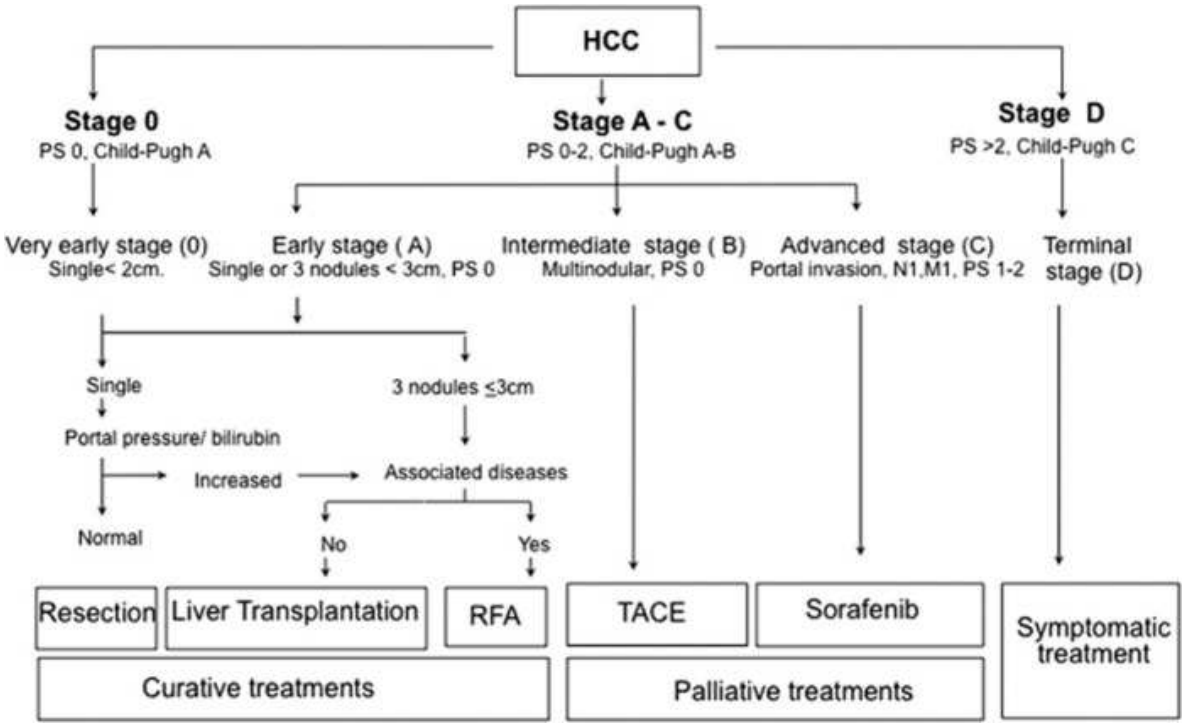

Abbildung 1 BCLC Stadien (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification) und die daraus abzuleitenden Therapieverfahren [51]

In der Abbildung sind die Therapieverfahren dargestellt, welche sich aus den jeweiligen BCLC Stadien des HCC (Hepatocellulären Carcinoms) ableiten lassen. Die einzelnen Stadien ergeben sich in Abhängigkeit von Tumorgröße, Ausdehnung, Performance Status (PS), Okuda.Stadium und Parametern der Leberfunktion. Zu den abzuleitenden rein palliativen Therapien zählen die transarterielle Chemoambolisation (TACE), systemische Chermotherapie mit z.B. Sorafenib und die rein supportive symptomatische Behandlung. Kurative Therapieverfahren stellen die Tumorresektion, die Lebertransplantation und die Radiofrequenzablation (RFA) dar.

Der Jis-Score (Japan Integrated Staging) basiert auf der modifizierten TNM-Klassifizierung der Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) und der Stadieneinteilung nach Child-Pugh. Für beide Stagingsysteme werden separat Punkte vergeben, welche summiert den Jis-Score ergeben. Hierbei kann ein maximaler Score von 5 Punkten erreicht werden. Wie auch der BCLC-Score soll der Jis-Score in der Stratifizierung von sehr frühen HCC mit guter Prognose laut einigen Studien anderen Einteilungen wie. z.B. dem ClIP-Score überlegen sein. Ebenso soll er bei der Therapieentscheidung helfen, wenn kurative Therapieverfahren in Betracht gezogen werden können [70].

1.4. Diagnostik des hepatocellulären Carcinoms

Auf Grund des langen symptomlosen Verlaufs wird das HCC oftmals erst in Stadien diagnostiziert, in denen eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist. Die

Diagnose wird häufig gestellt, nachdem im Rahmen einer Sonographie oder eines CT der Leber, zufällig eine Raumforderung dargestellt werden konnte. Neben einer gezielten Anamnese und der körperlichen Untersuchung, welche richtungsweisend sein können, stehen bildgebende Verfahren, wie Sonographie, Farbduplexsonographie, CT, MRT und Angiographie, aber auch Laborparameter zu Verfügung, welche bei der Sicherung der Diagnose hilfreich sein können [47]. Die histopathologische Untersuchung von Tumorbiopsien zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose sollte auf Grund des Risikos zur Tumoraussaat im Stichkanal, welches bei 2-3% liegt, nur dann angestrebt werden, wenn sich eventuelle therapeutische Konsequenzen daraus ableiten [52]. Ansonsten kann bei entsprechender Klinik, Anamnese, typischen Befunden in der Bildgebung und erhöhten Tumormarkern die Verdachtsdiagnose als gesichert gelten.

1.4.1. Labor und Tumormarker

Routine Laborparameter, wie Transaminasen, Cholestaseparameter und Bilirubin, können beim HCC erhöht sein. Zur Erhärtung der Verdachtsdiagnose sind sie aber wenig hilfreich, da die Parameter auch häufig im Rahmen einer Leberzirrhose oder von Hepatitiden ansteigen. Richtungsweisender ist die Bestimmung der Konzentration des Alpha-1-Fetoproteins (AFP) im Serum. Der im Rahmen eines Verdacht auf ein HCC am häufigsten bestimmte Tumormarker zeichnet sich durch eine hohe Spezifität (80-96%), bei gleichzeitig niedriger Sensitivität aus [72]. Der Normwert im Serum liegt bei Erwachsenen zwischen 0-10 ng/ml. Mäßig erhöhte Werte, welche unter 500 ng/ml liegen, können sowohl beim HCC, also auch bei anderen Erkrankungen der Leber (Leberzirrhose, chronischer Hepatitis) und Keimzelltumoren vorkommen. Serumwerte von >500 ng/ml machen bei gleichzeitigem Vorliegen eines HCC verdächtigen Befundes in der Bildgebung das Vorliegen eines Malignoms sehr wahrscheinlich und gelten als diagnostisch beweisend [142]. Zusätzlich konnte ein direkter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und der AFP-Serumkonzentration nachgewiesen werden. Hierbei zeigten sich steigende AFP-Konzentrationen bei zunehmendem Tumorvolumen. Eine der 3 Isoformen des AFP, das AFP-L3 und das DCP (Des-Gamma-Carboxyprothrombin) sind dem AFP überlegen in der Differenzierung zwischen nichtmalignen Hepatopathien und dem HCC. Ebenso eignen sie sich besser bei der Detektion von kleineren Tumoren (kleiner 3 cm).

Beide haben zudem einen besseren prognostischen Vorhersagewert als das AFP [125]. Andere Tumormarker wie das CEA oder das CA 19-9 können beim HCC ebenfalls erhöht sein, sind aber auf Grund ihrer niedrigen Sensitivität und Spezifität eher zweitrangig.

1.4.2. Bildgebung

Die unterschiedlichen Verfahren, die in der Bildgebung zum Einsatz kommen, können jeweils mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität fokale Läsionen in der Leber darstellen und differenzieren. Neben der Sonographie, der Farbduplexsonographie und der CT (Computertomographie), stehen auch die Magnetresonanztomographie und die hepatische Angiographie zur Verfügung. Spezifische Eigenschaften des HCC, wie z.B. die Blutversorgung, welche im Gegensatz zum übrigen Leberparenchym fast ausschließlich über Äste der A. hepatica communis erfolgt - bei sehr geringem portalvenösen Zustrom - bedingen in dynamischen Kontrastmitteluntersuchungen charakteristisches Kontrastmittelverhalten [142]. In der Sonographie und im CT stellen sich Tumorherde in der Mehrzahl der Fälle echoärmer bzw. hypodense, im Vergleich zum umliegenden Parenchym dar. Eher selten kommt das HCC echogleich (isodense) oder echoreicher (hyperdense) zu Darstellung. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe im Rahmen einer dynamischen Untersuchung mittels CT oder Sonographie kommt es in der arteriellen (Früh-) Phase zur deutlichen Kontrastierung der Läsionen. Auf Grund des fehlenden Kontrastmittelzustroms in der portalvenösen (Spät-) Phase, erscheint der Tumor hier negativ kontrastiert (hypodense) im Vergleich zum umliegenden Parenchym. Auch die Magnetresonanztomographie (MRT) gehört zu den nichtinvasiven bildgebenden Verfahren, die zur Erkennung und Differenzierung fokaler Leberläsionen dient. Mit Hilfe Hepatozyten-spezifischer oder RES-spezifischer Kontrastmittel, welche ausschließlich von funktionsfähigen Hepatozyten oder Zellen des retikuloendothelialen Systems (Kupffersche-Sternzellen) angereichert werden, können Herde eines HCC oder Metastasen gegenüber dem Parenchym abgegrenzt werden. Irreguläre Hypervaskularisation, welche maligne Läsionen in der Leber häufig aufweisen, kann mittels Farbduplexsonographie dargestellt werden. Die hepatische Arteriographie kann als invasives Verfahren zur

präoperativen Klärung der Gefäßversorgung angewandt werden, oder kommt im Rahmen der TACE zum Einsatz [5] [11] [34] [102].

1.4.3. Tumorbiopsie und Histologie

Mit den unterschiedlichen Methoden der Bildgebung lassen sich in ca. 90% der Fälle Leberläsionen einer Tumorentität zuordnen. In den restlichen 10% der Fälle sollte eine Abklärung mittels Biopsie und histologischer Untersuchung angestrebt werden, wenn das Ergebnis Einfluss auf das therapeutische Procedere hat. Hierzu zählen insbesondere Patienten mit kleinen Rundherden (< 3cm) in der Bildgebung und nur leicht erhöhten Serumkonzentrationen des AFP [98]. Die Materialgewinnung erfolgt durch sonographisch oder CT-gesteuerte Feinnadelpunktion. Histologisch wird zwischen verschiedenen Wachstums-mustern unterschieden (trabekulär, pseudoglandulär, szirrhös, fibrolamellär, solide). Das fibrolamelläre Carcinom nimmt hierbei ein Sonderstellung ein. Es tritt besonders häufig bei jüngeren Patienten auf, und entsteht oft in nicht-zirrhotischem Leberparenchym. Zudem hat es eine bessere Prognose als die anderen histologischen Wachstumsmuster [4].

1.5. Therapie des hepatocellulären Carcinoms

Die Auswahl zwischen den unterschiedlichen Therapieoptionen, welche beim hepatocellulären Carcinom zur Verfügung stehen, erfolgt anhand vom Tumorstadium, individuellen Patientenvoraussetzungen und in Abhängigkeit von der Stoffwechselleistung der Leber. Neben den chirurgischen Verfahren, wie der Tumorresektion und der Lebertransplantation, gibt es lokal-ablative Therapieformen, die je nach Tumorprogress und Staging einen möglichen kurativen Ansatz bieten können. Die TACE (transarterielle Chemoembolisation), die HAI (hepatic arterial infusion) und systemische Chemotherapie kommen eher in palliativen Stadien zum Einsatz.

1.5.1. Chirurgische Therapieoptionen

Die Tumorresektion gilt bei entsprechend geeigneten Patienten ohne Leberzirrhose als Therapie der Wahl. Bei erhaltener Funktion des Restparenchym können auch größere Tumoren reseziert werden, ohne dass es zu einem

Leberversagen kommt. Bis zu 75% des Leberparenchym können so operativ entfernt werden [110]. Bei hepatocellulären Carcinomen und gleichzeitigem Vorliegen einer Zirrhose, kann es je nach Restfunktion des Parenchyms und dem reseziertem Lebervolumen zur Dekompensation der hepatischen Stoffwechselleistung kommen. Als gute prognostische Vorhersagewerte für eine ausreichende Stoffwechselleistung des Restparenchyms nach Resektion gelten ein präoperativ normwertiges Serumbilirubin, normale Serumkonzentrationen der CHE (Cholinesterase) und der Ausschluss einer portalen Hypertension [36]. Durch ein zunehmend besseres perioperatives Management liegt die Operationsmortalität je nach Studie derzeit bei kleiner 3–5% [126]. Die 5-Jahresüberlebensrate wird mit ca. 40–60% angegeben. Beschränkt werden die Langzeitergebnisse durch das hohe Risiko eines Tumorrezidivs, welches in den ersten 3 postoperativen Jahren am höchsten ist und in einigen Studien bei 50–100% liegt [78]. Bei den Rezidiven handelt es sich meist um Herde eines multifokalen HCC, welche in der Bildgebung nicht nachgewiesen werden konnten, oder um neu entstandene Zweittumoren, bedingt durch die fortbestehende Zirrhose. Bei Patienten mit Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium B und C) und einem hepatocellulären Carcinom, welches die Milan-Kriterien erfüllt (solitärer Knoten kleiner 5cm oder maximal 3 Knoten mit Durchmesser kleiner 3cm, Ausschluss Pfortaderinfiltration und extrahepatischer Manifestationen) gilt die orthotope Lebertransplantation als Therapie der Wahl [106] [140]. Die Organtransplantation zeigt mit 3-Jahres-Überlebensraten von 83% und 5-Jahres-Überlebensraten von 70% sehr gute Langzeitergebnisse [126]. Der Vorteil der kompletten Entfernung der Leber im Vergleich zur Tumorresektion liegt darin, dass sowohl die Leberfunktionsstörung als auch die Präkanzerose (Leberzirrhose) saniert werden. Durch die Entfernung der Leberzirrhose ist die Rezidivrate nach Transplantation deutlich niedriger als nach Tumorresektion und liegt bei etwas 3,5-21% [54] [139]. Von Nachteil ist die lange Wartezeit von Patienten auf ein Transplantat. Durch Tumorprogress ist eine Transplantation oftmals nicht mehr möglich, wenn letztendlich ein Organ verfügbar wäre. Ebenfalls problematisch ist die Immunsuppression im Anschluss an eine Transplantation, welche Infektionen und sekundäre Neoplasien bedingen kann [139] [140]. In den letzten Jahren wurde zunehmend propagiert, Transplantationen bei primär resektablen Tumorherden bei Child A-Zirrhose

durchzuführen. Die Studienergebnisse zeigten jedoch keinen eindeutigen Vorteil von Transplantationen gegenüber der Tumorresektion in diesem Stadium. Die Überlebenszeiten waren nach Resektion und Transplantation ähnlich [140].

1.5.2. Lokal-ablative und regionale medikamentöse Therapieoptionen

Zu den lokal-ablativen Verfahren gehören neben der Radiofrequenz-thermoablation (RFA) auch die Laser induzierte Thermotherapie (LITT) und die Kryotherapie. Die transarterielle Chemoembolistation (TACE), perkutane Ethanolinjektion (PEI) und hepatic arterial infusion (HAI) stellen regionale medikamentöse Therapieverfahren dar. Den lokal-ablativen Therapien ist gemeinsam, dass sie in aller Regel in Situationen zum Einsatz kommen, in denen bedingt durch eingeschränkte Leberfunktion oder anderer Begleiterkrankungen eine chirurgische Resektion oder Lebertransplantation nicht möglich ist, [118]. Die genannten Verfahren stellen einen kurativen Ansatz dar, weil im Rahmen der Therapie eine komplette Tumornekrose induziert werden kann [46]. Bei der Radiofrequenzablation wird mittels einer Sonde, die sonographisch oder computertomographisch gesteuert in den Tumorherd eingebracht wird, durch Hyperthermie eine Nekrose des Tumors erzielt. Im Rahmen der perkutanen Ethanolinjektion (PEI) wird Alkohol in den Tumor injiziert, was über Proteindenaturierung ebenfalls eine Gewebsnekrose induziert. Bei der PEI werden in mehreren Sitzungen (4-7) maximal bis zu 3 Herde (Durchmesser < 3cm) oder singuläre Herde (Durchmesser bis max. 5 cm) ablatiert. Trotz lokaler Therapie sollte eine ausreichende Leberfunktion vorliegen, da der Überlebensvorteil für Patienten im Child-Pugh-Stadium A am größten ist [22]. Je nach Studie werden Nekroseraten von 90% bei Tumoren kleiner 2 cm, 70% bei Tumoren mit einem Durchmesser von 3 cm und 50% bei bis zu 5 cm großen Tumoren mittels PEI erzielt [46]. Das Langzeitüberleben ist stark von der Tumorgröße und der Leberfunktion abhängig [22]. Es werden 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 50% erreicht (Child-Pugh A, singulärer Herd max. 5cm, max. 3 Herde kleiner 3 cm) [46]. Für einzelne Herde mit Durchmesser kleiner 15 mm bei guter Stoffwechselleistung der Leber (Child-Pugh A) werden in manchen Studien Langzeitergebnisse beschrieben, welche denen bei Resektion oder RFA gleichwertig oder sogar überlegen sind [22]. Alternativ zur PEI kann die PAI (perkutane Essigsäureinjektion) angewandt werden. In einigen Studien

wurden für dieses Verfahren vergleichbare, zum Teil auch bessere Langzeitergebnisse bei gleichzeitig weniger Therapiesitzungen beschreiben [57].
Gegenüber der PEI kann bei der RFA oftmals bereits im Rahmen einer Sitzung eine komplette Nekrose des Tumors erreicht werden [56]. Die Rate von Komplikationen wie subkapsuläres Hämatom, Leberversagen, Schädigung benachbarter Organe, Fieber oder die Entstehung eines Leberabszesses liegt bei ca. 5% und ist gegenüber der PEI höher [121]. Im Vergleich zur PEI können mittels RFA multiple Herde bis zu 5 cm Durchmesser behandelt werden. In ca. 90% der Fälle wird eine komplette Nekrose binnen weniger als 2 Ablationen erreicht [22]. In den meisten Studien werden für die RFA bessere Langzeitergebnisse im Vergleich zu PEI angegeben [3] [37]. In 2 großen Studien aus Japan und Taiwan werden 4-Jahresüberlebensraten von 74% bei RFA und 57% bei PEI bei einem um 43% niedrigerem Rezidivrisiko für die RFA beschrieben [22]. Wie die anderen lokal-ablativen Therapien, kommt auch die RFA bei ausgewählten Patienten zur Überbrückung der Zeit vor orthotoper Lebertransplantation zum Einsatz [143]. In einigen Studien wird jedoch wiederlegt, dass die RFA im Rahmen von einer „ Bridging-Therapie“ vor Transplantation die „Drop out Rate“ signifikant reduziert [37].
Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) kommt häufig bei großen und multifokalen Tumoren zum Einsatz, oder wenn Kontraindikationen für chirurgische Verfahren oder die RFA vorliegen. Nach angiographischer Darstellung der tumorversorgenden Gefäße wird die A. hepatica propria mittels transfemoralen Katheter in Seldinger-Technik sondiert. Es erfolgt eine möglichst selektive Embolisierung der Tumorgefäße mittels eines Chemotherapeutikums (z.B. Mitomycin C, Epirubicin, Adribalstin) gelöst in einem lipophilen Kontrastmittel (Lipiodol) [2]. Nachfolgend wird die Endstrombahn erneut mit Lipiodol, alternativ mit Stärkepartikeln (z.B. Gelfoam) embolisiert. Bedingt durch das Lipiodol, welches sich im Tumorgewebe anreichert, ist dort auch die Konzentration des Chemotherapeutikum sehr hoch, bei gleichzeitig niedriger systemischer Toxizität [3]. Die Embolisation verlangsamen zum einen das Auswaschen der Chemotherapeutika und verursachen zudem eine Ischämie des Tumors, was über Hypoxie eine zusätzlich Tumorreduktion bedingt. Auf Grund des Risikos einer hepatischen Dekompensation sollten nur Patienten mit Child-Pugh-Stadium A embolisiert werden. Der Überlebensvorteil dieser Patienten, welcher in einigen

Studien nachgewiesen werden konnte, wird bei der Therapie Betroffener mit schlechter Stoffwechselfunktion der Leber (Child-Pugh-Stadium B u.C) durch Komplikationen wie Leberdekompensation wieder reduziert [28] [46]. Weitere Kontraindikationen für die TACE sind eine komplette Pfortaderthrombose, massiver Aszites, Oesophagusvarizen Grad III u. IV, Quick-Wert kleiner 30% und Cholinesterase kleiner 1000 U/l. Je nach Studie wird mittels TACE in ca. 15-63% der Fälle eine lokale Tumorkontrolle (partial response) erreicht, wobei eine komplette Tumornekrose (complete response) eher selten erreicht werden kann (0-5%) [2]. In Kombination mit anderen lokal-ablativen Therapien (RFA, PEI) werden noch bessere Ergebnisse erzielt (lokale Tumorkontrolle ca. 80-96%) [3] [60]. In der Literatur werden für die Therapie mit TACE 5-Jahresüberlebensraten von 1-43% angegeben [2] [56]. Die TACE kommt wie auch andere der lokal-ablativen Therapien im Rahmen von „Bridging“-Verfahren vor Lebertransplantation zum Einsatz. Studien über deren Wirksamkeit erbrachten bisher unterschiedliche Ergebnisse. Manche Daten zeigen, dass kein positiver Effekt auf die „Drop-out“-Rate vor Transplantation bewirkt werden kann [37] [73]. In anderen Arbeiten wiederum wurde so sogar ein Downstaging während der Wartezeit vor Transplantation beschrieben [20].

Die regionale Chemotherapie mittels Hepatic Arterial Infusion (HAI) kommt insbesondere bei Patienten mit großen, multifokal fortgeschrittenen Carcinomen, bei gleichzeitigem Vorliegen einer kompletten Pfortaderthrombose zur Anwendung. Bei diesem Verfahren werden Chemotherapeutika, wie z.B. 5-FU, Cisplatin, Folinsäure oder Mitomycin C über einen Portkatheter, dessen Spitze in der Arteria hepatica communis liegt verabreicht. Der Vorteil bei dieser lokalen Chemotherapie liegt darin, dass im Tumor hohe Konzentrationen der Chemotherapeutika erreicht werden, während die systemische Wirkung bzw. die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen relativ gering bleibt. In zahlreichen Studien konnte bereits eine Überlebenszeitverlängerung und eine Verlangsamung des Krankheitsprogress für diese Therapieform nachgewiesen werden [6] [8] [21] [32] [108].

1.5.3. Systemische Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie kommt bei metastasierten oder sehr ausgedehnten Tumoren zum Einsatz. Bedingt durch das schlechte Ansprechen

des HCC auf Chemotherapeutika, bei gleichzeitig starken systemischen Nebenwirkungen und signifikanter Verschlechterung der Lebensqualität, konnte eine Chemotherapie bisher nur bei ausgewählten Patienten im Rahmen von kontrollierten Studien empfohlen werden. Lange Zeit wurde eine Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen kontrovers diskutiert. Zahlreiche Studien konnten aber nachweisen, dass unter Tamoxifen kein Überlebensvorteil erzielt werden kann [25] [75]. Ebenso konnte für das Somatostatinanalogon Octreotid, als auch für Stoffe wie Doxorubicin und Interferon, keine Verbesserung der Überlebenszeiten nachgewiesen werden [15] [59] [89].

Ein Durchbruch in der systemischen Chemotherapie des fortgeschrittenen HCC konnte mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib erreicht werden. Sorafenib hemmt die Angiogenese und die Zellproliferation des Tumors. In einer großen internationalen, placebokontrollierten Phase-III-Studie – dem Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol (SHARP) konnte 2007 erstmals eine signifikante Überlebenszeitverlängerung unter Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor im Vergleich zur mit Placebo behandelten Kontrollgruppe nachgewiesen werden, ebenso wurde die Zeit bis zu einem signifikanten Tumorprogress verlängert. (mittlere Überlebenszeit Sorafenib-Gruppe: 10,7 Monate, Placebo-Gruppe: 7,9 Monate) [42] [53] [89].

1.5.4. Radiotherapie

Die externe Radiatio spielt keine Rolle in der Therapie des HCC. Normales Leberparenchym ist sehr radiosensitiv, so dass bei Dosen größer 40 Gy häufig Nebenwirkungen und Strahlenschäden wie Aszites, Leberenzymerhöhung, Hepatomegalie, sinusoidales Obstruktionssyndrom (veno-occlusiv-disease) und eine Hepatozytenatrophie auftreten. Diese Bestrahlungsfolgen werden unter dem Begriff RILD (radiation induced liver disease) zusammengefasst. Eine hoffnungsvolle und das gesunde Parenchym schonende Alternative stellt die interne Radiatio mittels Radioembolisation dar, bei der radioaktive Mikrospheren in die tumorversorgenden Gefäße injiziert werden [100].

1.5.5. Gentherapie und molekulare Therapie

Durch das zunehmende Verständnis über die molekulare Pathogenese des HCC eröffnen sich weitere neue Therapieansätze. Angriffspunkte sind hierbei

Wachstumsfaktoren, Zellzyklus und intrazelluläre Signaltransduktion beim HCC. Bei der Gentherapie erfolgt mittels viraler Vektoren ein Gentransfer in die Tumorzellen. So können z.B. funktionslose Tumorsupressorgene ersetzt oder überexprimiert werden [114] [119].

1.6. Fragestellung

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms hat in westlichen Ländern in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Ziel dieser retrospektiven Studie war eine Analyse der zu Grunde liegenden Grundkrankheiten, welche als kausale Ursache für die Entstehung des HCC angesehen werden können. Zudem sollte eine Erhebung der Tumorstadien bei Erstdiagnosestellung und eine Überlebenszeitanalye in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, der in einem definierten Zeitraum an der chirurgischen Universitätsklinikum Ulm behandelten Patienten mit hepatozellulärem Karzinom erfolgen. Ebenso sollten für das Langzeitüberleben prognostische Vorhersagewerte indentifiziert werden.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

Beschreibung und Charakterisierung des ausgewerteten Patientenkollektives:

a) Wie ist die Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv?

b) Wie ist das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose?

c) Das hepatocelluläre Carcinom entsteht im größten Teil der Fälle auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung. Welche hepatischen Grunderkrankungen und Risikofaktoren lagen im ausgewerteten Kollektiv bei den Patienten vor?

d) Gibt es Auffälligkeiten bezüglich hepatischer Syntheseparameter und Tumormarker zum Zeitpunkt der Diagnosestellung?

e) Welches Tumorstadium nach Okuda/UICC/BCLC lag bei Erstdiagnose vor?

Überlebenszeitanalyse im Patientenkollektiv:

a) Überlebenszeit im gesamten Studienkollektiv

b) Besteht eine signifikanter Zusammenhang zwischen Langzeitüberleben und dem bei Erstdiagnose erhobenen Tumorstadium in verschiedenen Stagingsystemen?

c) Ist das Langzeitüberleben abhängig von der Child-Pugh Klassifikation bei vorliegender Leberzirrhose?

d) Können bei Erstdiagnose erhobene Laborparameter (Albumin, ChE, Bilirubin, AFP) prognostische Vorhersagewerte bezüglich der Überlebenszeit sein?

e) Besteht ein Zusammenhang zwischen hepatischem Tumorbefall in % bezogen auf das Lebervolumen und der Überlebenszeit?

f) Ist das Langzeitüberleben der Patienten nach Diagnosestellung signifikant abhängig von unterschiedlichen angewandten Therapieformen?

2. Material und Methodik

Anhand dieser Arbeit, die auf einer retrospektiven Datenanalyse basiert, soll das outcome von Patienten, welche an einem HCC erkrankt sind und in der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind, ermittelt werden. Weiterhin sollen Faktoren dargestellt werden, die das Überleben beeinflussen und die Überlebenszeit in Abhängigkeit derer bestimmt werden.

2.1 Patientengut

Für diese Studie wurden 126 Patienten mit der Diagnose eines hepatocellulären Karzinoms ausgewählt, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006, an der Klinik für Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind. 40 der ursprünglich 126 Patienten mussten auf Grund einer unklaren oder unzureichenden Datenlage oder bedingt durch nicht mögliche Nachbeobachtung aus der Studie ausgeschlossen werden. Kriterium für die Aufnahme eines Patienten in das Studienkollektiv war die gesicherte Diagnose eines primären hepatocelluläres Carcinoms. Bei den verbliebenen 86 Teilnehmern basierte die Diagnose entweder auf histologischen Untersuchungen (n=65) oder auf eindeutigen Befunden in der radiologischen Bildgebung in Kombination mit Serumwerten des Alpha-Fetoprotein größer als 10 µg/l (n=21).

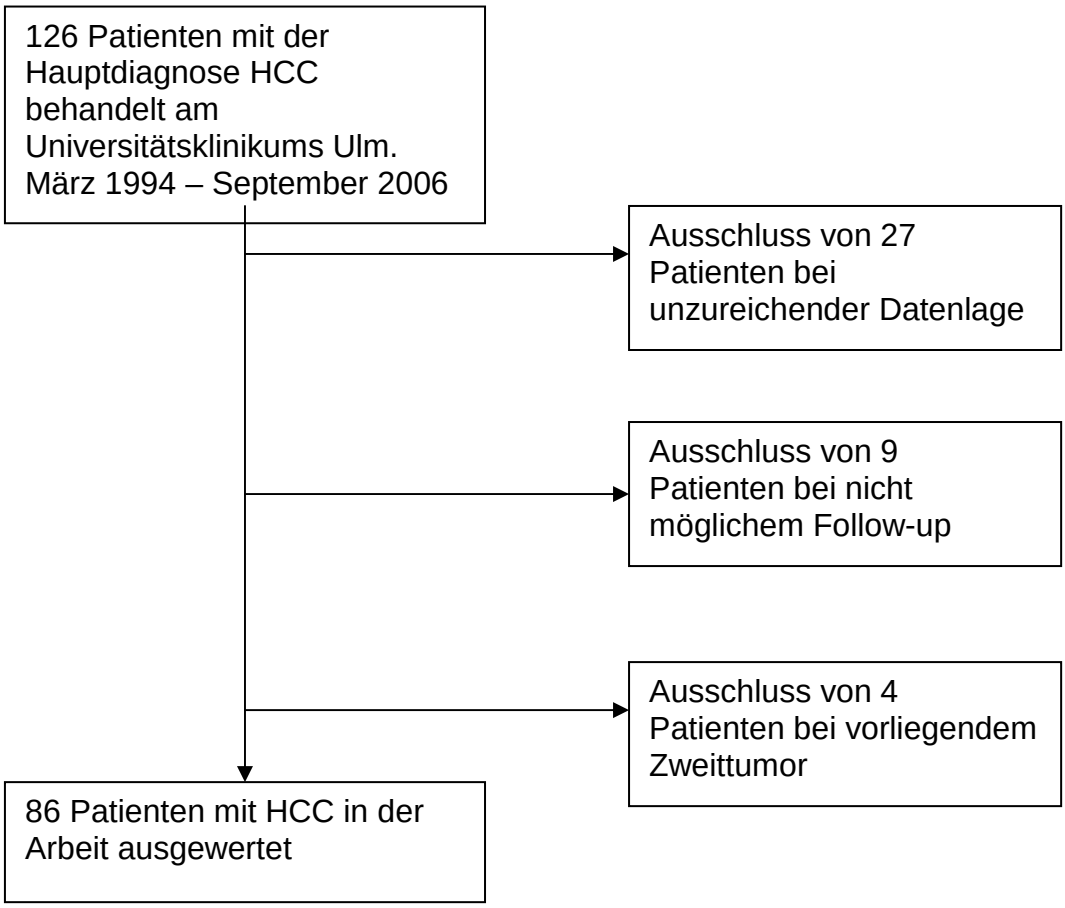

Abbildung 2 Gesamtpatientengut, Ausfälle und ausgewertete Patienten

Von den 126 Patienten, welche zu Beginn der Arbeit in die Studie integriert wurden konnten 86 Patienten mit Hepatocellulärem Carcinom (HCC) ausgewertet werden. 40 Patienten konnten auf Grund einer unklaren oder unzureichenden Datenlage oder bedingt durch nicht mögliche Nachbeobachtung nicht berücksichtigt werden

2.2 Datenerhebung

Die für die Studie notwendigen Daten wurden in einem tabellarischen Erhebungsbogen erfasst, welcher anhand der digitalisierten Krankenakten der Patienten ausgefüllt wurde. Die Krankenakten beinhalteten unter anderem sämtliche Untersuchungsbefunde, Laborwerte, Anamnesen, Angaben zur Krankengeschichte, Chemotherapieprotokolle und Operationsberichte. Zur Erhebung der Daten wurden folgende Computerprogramme verwendet:

- Microsoft Excel (2008) (für Tabellen- und Grafikerstellung)
- Microsoft Word (2008) (zur Textverarbeitung)

- Winstat für Microsoft Excel (R. K. Fitch, 2008) (zur statistischen Auswertung und Grafikerstellung)

Folgende Parameter wurden erfasst:

- **Geschlecht des Patienten**
- **Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**
- **Serumwert der Cholinesterase (kU/l) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**
- **Serumwert des Alpha-Fetoproteins (ug/l) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**
- **Serumwert des Albumins (g/l) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**
- **Quickwert im Serum (%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**
- **Gesamtbilirubin im Serum (umol/l) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**
- **Aszites und Hepatische Enzephalopathie**

  Symptome einer Leberfunktionsstörung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, wie Aszites und Hepatische Enzephalopathie, wurden anhand von Sonographiebefunden und Angaben über Anamnese und klinische Untersuchung ermittelt
- **Leberzirrhose**

  Eine vorliegende Leberzirrhose wurde berücksichtigt, wenn sie bereits durch eine Leberbiopsie bestätigt worden war, oder wenn diese bedingt durch bildgebende Verfahren in Kombination mit klinischen und laborchemischen Parametern sehr wahrscheinlich war. Die Stadieneinteilung nach Child-Pugh wurde entweder aus der Krankenakte übernommen oder aus bereits ermittelten Parameter (Albumin, Bilirubin, Quickwert, Aszites, Enzephalopathie) bestimmt.
- **Alkoholabusus**

  Als Alkoholabusus wurde gewertet, wenn dieser in der Krankenakte bereits als Nebendiagnose so vermerkt war, oder wenn in den stationären Aufnahmebögen eine tägliche Mindestaufnahme an Reinalkohol von mehr als 20g für Frauen und mehr als 30g für Männer angegeben war (entspricht ca. mehr als 0,5 l Bier oder mehr als 0,2 l Wein bei Frauen bzw. mehr als 0,75 l Bier oder mehr als 0,3 l Wein bei Männern).

- **Chronische Hepatitis B /C**

  Als Patienten, die an einer chronischer Hepatits B oder C erkrankt waren, wurden jene Probanden gewertet, für die gemäß der Krankenakte die Diagnose bereits in der Vorgeschichte auf Grund zytologischer oder serologischer Untersuchungen gestellt worden war.

- **Tumorbefall des Lebervolumens in %**

  Das zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vom Tumor befallene Lebervolumen wurde anhand radiologischer Befunde ermittelt und in Volumen-%, bezogen auf das Lebervolumen, angegeben. Dabei wurde zwischen 3 Klassen unterschieden. Ein Tumorbefall der Leber von mehr als 50%, zwischen 50-25% und weniger als 25%.

- **Tumorstaging**

  Das Tumorstadium zum Erstdiagnosezeitpunkt wurde mittels gängiger Klassifikationsschemata beschrieben. Die Einteilung erfolgte nach dem TNM-Status, der OKUDA und UICC-Klassifikation und nach dem BCLC-Score. Angaben zum Staging wurden, soweit vorhanden, aus den Krankenakten übernommen. Fehlten diese, so wurden aus vorliegenden Befunden Informationen über Tumorgröße, Anzahl der Tumorknoten, Anzahl der befallenen Leberlappen, Gefäßinvasion, Lymphknotenstatus und vorliegende Fernmetastasen gesammelt und anhand derer die Klassifikation (TNM, UICC) durchgeführt. Die Differenzierung nach OKUDA erfolgte unter Berücksichtigung von Tumorgröße, vorhandenem Aszites und den Serumwerten von Albumin und Bilirubin. Der BCLC- Score wurde aus anamnestischen Angaben über den Allgemeinzustand des Patienten, der Tumorausdehnung, eventuell vorhandenen tumorassoziierten Symptomen und der vorliegenden Leberfunktion ermittelt.

- **Therapieformen**

  Bezüglich des angewandten Therapieverfahrens wurde bei der Datenerfassung innerhalb des Patientenguts zwischen 4 Gruppen unterschieden:

1. **Patienten, die in kurativer Absicht operiert wurden.**

   Zu den kurativen Operationen zählten Verfahren, bei denen der Tumor und eventuell vorhandene Lymphknotenmetastasen komplett reseziert werden

konnten (R0-Resektion). Es wurden hierbei Segmentresektionen, Bisegmentresektionen, atypische Herdresektionen und Hemihepatektomien in Kombination mit Lymphadenektomie angewandt.

2. **Patienten, bei denen palliativ-operativ-multimodale Verfahren durchgeführt wurden.**

   Palliativ-operatives multimodales Vorgehen wurde bei den Erkrankten durchgeführt, bei denen bedingt durch die Tumorgröße oder durch multifokales Tumorwachstum, keine R0-Resektion möglich war. Hierunter fielen Tumorteilresektion, Tumorteilresektion in Kombination mit intraoperativer-offener Radiofrequenzablation, geschlossene CT gesteuerte Radiofrequenzabaltion und die genannten Verfahren angewandt in Kombination mit regionaler Chemotherapie (HAI, TACE).

3. **Patienten, die ausschließlich mit palliativer Chemotherapie behandelt wurden.**

   Palliative Chemotherapie wurde mittels TACE und HAI durchgeführt. Diese beiden regionalen Chemotherapieverfahren wurden zur Therapie bei Patienten eingesetzt, bei denen durch Größe und Ausbreitung des Tumors, oder vorliegenden Kontraindikationen, wie z.B. eine deutlich reduzierte Syntheseleistung, ein operatives Vorgehen nicht möglich war. Beruhend auf dem Prinzip der TACE, beim dem die regional begrenzte Gabe einer Chemotherapie bei gleichzeitigem temporärem Verschluss der betreffenden Leberarterie erfolgt, wurde eine Embolisations-Emulsion, bestehend aus 50mg Adriomycin, 20mg Mitomycin C, 6ml Lipiodol und 2ml Urographin verabreicht. Alternativ zu Adriomycin wurden 50mg Epidoxorubicin angewandt. Nach orientierender Angiographie zur Darstellung eventueller anatomischer Besonderheiten, wurde die Arteria hepatica dextra bzw. sinistra mittles Seldinger-Technik über die Arteria femoralis sondiert und ein Katheter eingelegt. Die Injektion der genannten Emulsion erfolgte über den Katheter, welcher im Anschluss wieder entfernt wurde. Alle Patienten erhielten nach der Behandlung für 48 Stunden eine intravenöse Antibiotikaprophylaxe mit Mezlocillin (3 x 1,5 g/d) und Metronidazol (2 x 0,5 g/d). Bei Tumorbefall beider Leberlappen erfolgte die

Chemoembolisation der Arteria hepatica dextra und Arteria hepatica sinistra in 2 separaten Sitzungen im Abstand von 2 bis 4 Wochen, um mögliche Nebenwirkungen zu minimieren. Bei fortbestehender Tumorvaskularisation und weitestgehender Entspeicherung des applizierten Lipiodols, wurden die Behandlungen in Zyklen von 12 Wochen wiederholt. Ein Therapieabbruch erfolgte bei Tumorprogress, fortschreitender Einschränkung der Leberfunktion, extrahepatischer Tumormanifestation oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Bei der palliativen Chemotherapie, durchgeführt nach dem Verfahren der HAI, wurden 4 verschiedene Medikamente verwendet, welche über einen implantierten subkutanen Portkatheter, dessen Spitze in der Arteria hepatica communis liegt, nach einem bestimmten zeitlichen Schema verabreicht:

Tag 1-5: 140mg/m² Folinsäure über 10 min, gefolgt von 480 mg/m² 5-Fluoruracil über 120 min.

Tag 1: 8mg/m² Mitoxantrone über 60 min

Tag 5: 6mg/m² Mitomycin C über 30 min

Die Behandlung erfolgte über maximal 11 Zyklen, wobei das Intervall zwischen den einzelnen Sitzungen mindestens 4 Wochen betrug. Im Falle eines Krankheitsprogresses, Abnahme der hepatischen Synthesefunktion oder Verschlechterung des Allgemeinzustands unter der Therapie, wurde diese abgebrochen.

4. **Patienten, bei denen bedingt durch Krankheitsprogress oder Kontraindikationen für palliative Behandlungen, eine rein supportive-Behandlung zum Einsatz kam.**

2.3. Statistische Auswertungsverfahren

Die tabellarisch erhobenen Daten wurden zunächst kodiert und anschließend statistisch ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software Winstat für Microsoft Excel (R. K. Fitch, 2008). Der Spearmans Rangkorrelations-

koeffizient wurde zur Korrelationsanalyse verwendet. Hierbei wurde ein P-Wert von <0,05 als statistisch signifikant angesehen. Die erhobenen Daten wurden als Absolutwerte, Median und Range dargestellt. Die Überlebenszeitanalye erfolgte nach der Kaplan-Meier- Methode. Das primäre Ereignis war der Todeszeitpunkt. 10 Patienten waren zum Ende der Nachbeobachtungszeit noch am Leben und wurden zensiert.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenmerkmale im gesamten Patientenkollektiv (n=86)

3.1.1. Geschlechtsverteilung

Von den 86 Patienten, die in der retrospektiven Studie ausgewertet wurden, waren 71 Patienten männlich (83%) und 15 Patienten weiblich (17%).

3.1.2. Altersverteilung bei Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug das mediane Alter aller Patienten 66,5 Jahre (range: 21–83). 76% der Patienten des gesamten Studienkollektives war bei Diagnosestellung zwischen 60 und 79 Jahre alt.

Das mediane Alter der Männer betrug bei Diagnosestellung 65 Jahre (range: 21–83). Das mediane Alter der Frauen lag bei 69 Jahren (range: 47 – 81).

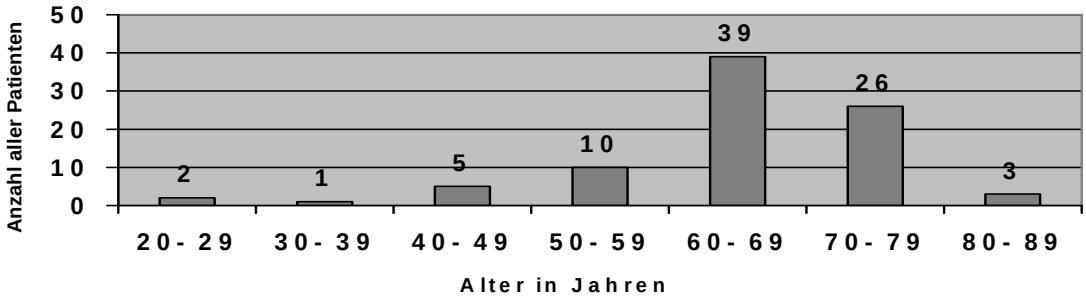

Abbildung 3 Altersverteilung aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (n=86) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Die Abbildung stellt die Altersverteilung der ausgewerteten Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (n=86) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dar, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006, an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Patientenanzahl. Auf der X-Achse ist das Alter in Jahren dargestellt.

3.2. Risikofaktoren

3.2.1. Virale Hepatitis

Bei 35, der an HCC erkrankten Patienten (41%), lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine chronische Infektion mit dem Hepatitis B Virus, Hepatits C Virus oder eine Doppelinfektion mit beiden Viren vor.

Von den 35 Betroffenen waren 12 an einer chronischen Hepatitis B (34%), 19 an chronischer Hepatitis C (54%) und 4 an einer Doppelinfektion (12%) erkrankt.

3.2.2. Alkoholabusus

Ein vorliegender Alkoholabusus konnte bei 40 Patienten (47%) als Nebendiagnose bei Diagnosestellung erhoben werden.

3.2.3. Leberzirrhose

Bei 69 Patienten (80%) lag bei der Erstdiagnose eine Leberzirrhose vor. 17 Patienten (20%) des Gesamtkollektives wiesen keinen zirrhotischen Umbau der Leber auf.

Bei 60 Betroffenen (87%) ließ sich das Child-Pugh Stadium A bestimmen, 7 (10%) hatten Child-Pugh Stadium B und 2 Patienten (3%) Child-Pugh Stadium C.

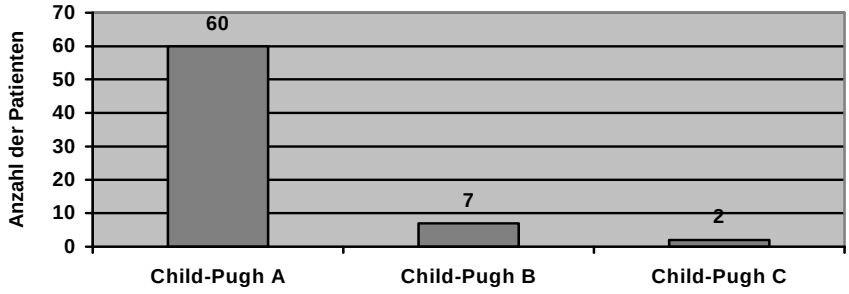

Abbildung 4 Anzahl der Child-Pugh Stadien A, B und C bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatocellulärem Karzinom

Die Abbildung stellt die Anzahl der Child-Pugh Stadien A, B und C bei allen Patienten im Studienkollektiv dar, welche mit hepatocellulärem Karzinom und vorliegender Leberzirrhose (n=69) im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Patientenanzahl. Auf der X-Achse ist das Child-Pugh Stadium dargestellt.

Bei 33 Patienten mit Leberzirrhose lag ein alleiniger Alkoholabusus als kausale Ursache für die Entstehung der Zirrhose vor. 2 Patienten mit Leberzirrhose waren an Hämochromatose erkrankt. 16 Patienten mit Leberzirrhose hatten eine

chronische Hepatitis C Infektion. 4 Patienten mit Leberzirrhose hatten eine chronische Hepatitis B Infektion. Bei 3 Patienten mit Leberzirrhose lag eine Doppelinfektion vor. Bei 4 Patienten mit Leberzirrhose lag ein Alkoholabusus in Kombination mit einer viral bedingten Hepatitis vor. 7 Patienten mit Leberzirrhose hatten retrospektive keine eruierbare Ursache für die Leberzirrhose.

3.3. Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

3.3.1. Albumin

Die mittlere Serumkonzentration von Albumin bei Diagnosestellung betrug 34 g/l (range: 18–48), bei einem normwertigen Referenzbereich von 35–52 g/l. Bei 35 Patienten (41%) lag die Serumkonzentration innerhalb des Referenzbereichs. Bei 51 Erkankten (59%) konnte eine Albuminkonzentration von kleiner 35 g/l im Serum bestimmt werden. Bei 4 Patienten (5%) wurden Konzentrationen kleiner 25 g/l bestimmt. 47 Probanden (54%) zeigten Serumkonzentrationen, die im Bereich 25-≤ 35 g/l lagen.

Tabelle 2 **Serumkonzentrationen Albumin in g/l im Studienkollektiv bei Diagnosestellung hepatocelluläres Karzinom als absolute und relative Häufigkeit. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.**

Albumin-Serumkonzentration	**Patientenanzahl (n)**
[Albumin] < 25 g/l	4 (5%)
25g/L ≤[Albumin] < 35 g/l	47 (54%)
[Albumin] ≥ 35 g/l	35 (41%)

3.3.2. Cholinesterase

Die mittlere Serumkonzentration der Cholinesterase bei Diagnosestellung betrug 3,6 kU/l (range: 1,2–23) bei einem normwertigen Referenzbereich von 4,6-11,5 kU/l. Der gemessene Serumwert der Cholinesterase zum Zeitpunkt der Erstdiagnose war bei 60 Patienten (70%) erniedrigt. 26 Erkrankte (30%) zeigten Werte, die innerhalb der Referenzbereichs, gemessen bei 37° C, lagen.

Tabelle 3 **Serumaktivität der ChE (Cholinesterase) in kU/l im Studienkollektiv bei Diagnosestellung hepatocelluläres Karzinom als absolut und relative Häufigkeit. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.**

ChE-Serumkonzentration	Patientenanzahl (n)
4,6 kU/l ≤ [ChE] ≤ 11,5 kU/l	26 (30%)
[ChE] < 4,6 kU/l	60 (70%)

3.3.3. Bilirubin

Die mittlere Serumkonzentration des Bilirubins bei Diagnosestellung betrug 15 umol/l (range: 6–128) bei einem normwertigen Referenzbereich von kleiner 19 umol/l. Die Serumkonzentration lag bei 55 Patienten (64%) im Referenzbereich unter 19 umol/l. 31 Probanden (36%) zeigten erhöhte Serumkonzentrationen.

Tabelle 4 **Serumkonzentrationen Gesamtbilirubin in umol/l im Studienkollektiv bei Diagnosestellung hepatocelluläres Karzinom als absolut und relative Häufigkeit. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.**

Gesamtbilirubin-Serumkonzentration	Patientenanzahl (n)
[Bilirubin] ≤ 19 umol/l	55 (64%)
[Bilirubin] > 19 umol/l	31 (36%)

3.3.4. AFP

Die mittlere Serumkonzentration des AFP bei Diagnosestellung betrug 51 µg/l (range: 2–361500) bei einem normwertigen Referenzbereich von kleiner 10 µg/l. Bei 70 Patienten (81%) lagen AFP- Konzentrationen vor, die oberhalb des Normwertes im Serum lagen. 48 Erkrankte (56%) zeigten Serumwerte von 10 µg/l bis kleiner/gleich 500 µg/l. Einen deutlich erhöhten AFP-Wert von größer/gleich 500 µg/l hatten 22 Patienten (25%). Bei 16 Patienten (19%) lag die gemessene Konzentration im Referenzbereich.

Tabelle 5 **Serumkonzentrationen AFP in µg/l im Studienkollektiv bei Diagnosestellung hepatocelluläres Karzinom als absolute und relative Häufigkeit. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.**

AFP-Serumkonzentration	Patientenanzahl (n)
[AFP] < 10 µg/l	16 (19%)
10 µg/l ≤ [AFP] < 500 µg/l	48 (56%)
[AFP] ≥ 500 µg/l	22 (25%)

3.4. Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Es erfolgte eine Stadieneinteilung der Patienten nach UICC, BCLC und OKUDA. Bei der Auswertung des Tumorstadium nach UICC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnte bei 31 Patienten (36%) ein UICC-Stadium II, bei 24 Erkrankten (28%) ein Stadium III und bei 17 Patienten (20%) ein Stadium I ermittelt werden. Bei 14 Erkrankten ließ sich ein Stadium IV (16%) nachweisen.

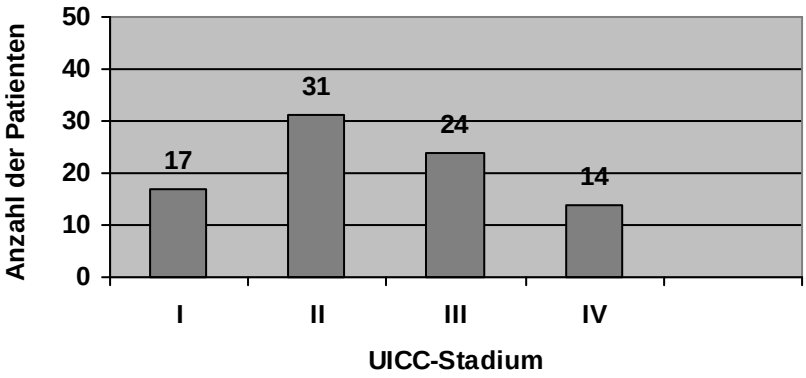

Abbildung 5 **Absolute Häufigkeiten des UICC-Stadium bei Erstdiagnose hepatocelluäres Karzinom im Studienkollektiv**

Die Abbildung stellt die absolute Häufigkeiten des bei Erstdiagnose ermittelten UICC-Stadium (Union internationale contre le cancer) im gesamten Patientenkollektiv (n=86) bei Diagnosestellung dar. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Patientenanzahl. Auf der X-Achse ist das UICC- Stadium dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

Beim Staging der Erkrankten nach der BCLC-Klassifikation wiesen 49 Patienten (57%) ein Stadium B auf. Stadium A konnte bei 18 (21%) und Stadium C bei

17 Erkrankten (20%) bestimmt werden. 2 der 86 Probanden (2%) wiesen das Stadium D auf.

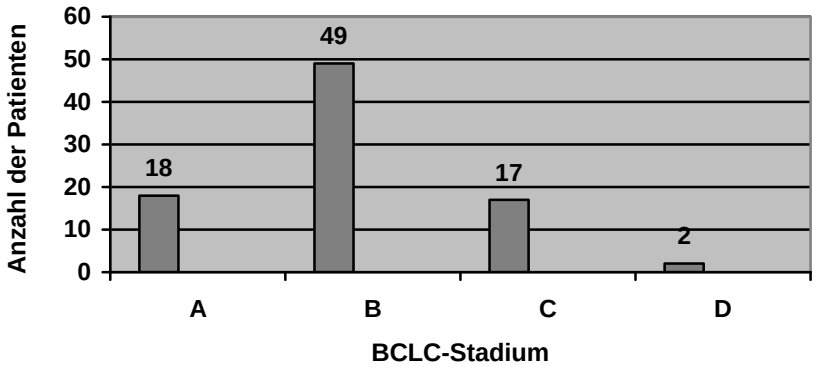

Abbildung 6 Absolute Häufigkeiten des BCLC-Stadium bei Erstdiagnose hepatocelluäres Karzinom im Studienkollektiv

Die Abbildung stellt die absolute Häufigkeiten des bei Erstdiagnose ermittelten BCLC-Stadium (Barcelona Clinic Liver Cancer) im gesamten Patientenkollektiv (n=86) bei Diagnosestellung dar. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Patientenanzahl. Auf der X-Achse ist das BCLC-Stadium dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

Bezüglich der Stadieneinteilung nach OKUDA zeigte sich folgende Verteilung bei der Erstdiagnose: Bei 42 Patienten (49%) ergab sich ein Stadium I nach OKUDA, 40 Betroffene (46%) wiesen Stadium II und 4 (5%) das Stadium III auf.

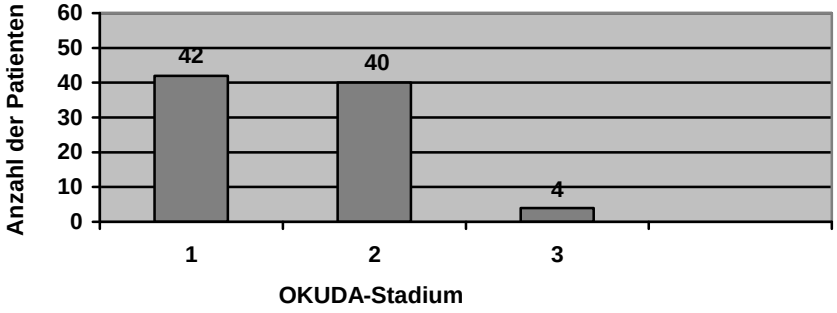

Abbildung 7 Absolute Häufigkeiten des OKUDA-Stadium bei Erstdiagnose hepatocelluläres Karzinom im Studienkollektiv

Die Abbildung stellt die absolute Häufigkeiten des bei Erstdiagnose ermittelten OKUDA-Stadium im gesamten Patientenkollektiv (n=86) bei Diagnosestellung dar. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Patientenanzahl. Auf der X-Achse ist das OKUDA- Stadium dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

3.5. Tumorbefall der Leber bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nahm der Tumor bei 42 Patienten (49%) zwischen 25% und kleiner/gleich 50% des Lebervolumens ein. 32 Patienten (37%) zeigten einen Leberbefall von kleiner 25%. Bei 12 Erkrankten (14%) konnte eine Tumorbefall der Leber von größer 50% bis kleiner/gleich 75% nachgewiesen werden.

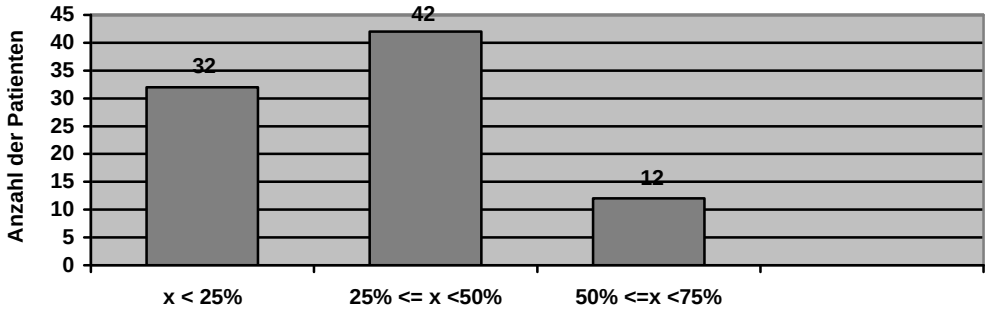

Abbildung 8 Absolute Häufigkeiten des Tumorbefall x der Leber in % vom Lebervolumen bei Erstdiagnose hepatocelluläres Karzinom im Studienkollektiv

Die Abbildung stellt die absolute Häufigkeiten des bei Erstdiagnose ermittelten Tumorbefall x der Leber in % vom Lebervolumen im gesamten Patientenkollektiv (n=86) bei Diagnosestellung dar. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Patientenanzahl. Auf der X-Achse ist der Tumorbefall x der Leber in % vom Lebervolumen dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

3.6. Angewandte Therapieverfahren und Patientenmerkmale innerhalb der Therapiegruppen

3.6.1. Therapieformen

Von den insgesamt 86 therapierten und in der Studie ausgewerteten Patienten wurden 18 Erkrankte (21%) in kurativer Absicht operiert. Zu den kurativen Operationen zählten Verfahren, bei denen der Tumor und eventuell vorhandene Lymphknotenmetastasen komplett reseziert werden konnten (R0-Resektion). Es wurden hierbei Segmentresektionen, Bisegmentresektionen, atypische Herdresektionen und Hemihepatektomien in Kombination mit Lymphadenektomie angewandt.

Bei 11 Patienten (13%) kamen palliativ-operativ-multimodale Verfahren zum Einsatz. Hierunter fielen Tumorteilresektion, Tumorteilresektion in Kombination mit intraoperativer-offener Radiofrequenzablation, geschlossene CT-gesteuerte Radiofrequenzablation und die genannten Verfahren angewandt in Kombination mit regionaler Chemotherapie (HAI, TACE).

Eine rein regionale Chemotherapie erhielten insgesamt 51 Patienten (59%). Davon wurden 44 (51%) mittels TACE behandelt und 7 (8%) mit HAI. Nur bei 6 Erkrankten (7%) kamen ausschließlich supportive Therapieverfahren zur Anwendung.

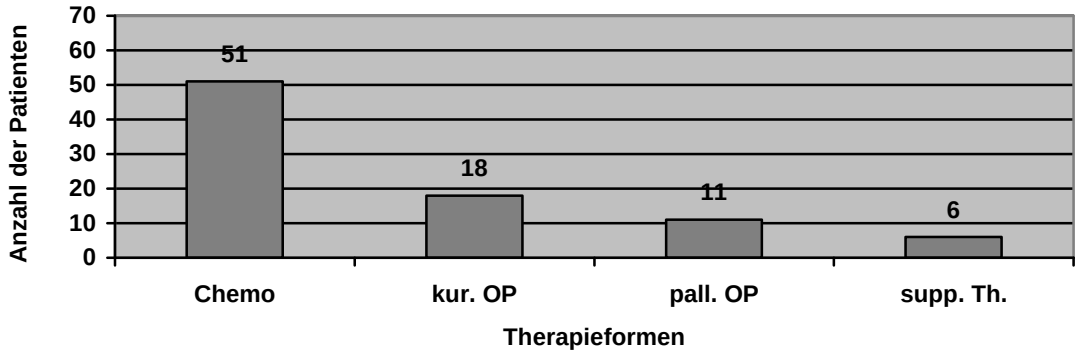

Abbildung 9 Absolute Häufigkeiten der bei hepatocelluläres Karzinom angewandten Therapieformen im Patientenkollektiv

Die Abbildung stellt die absoluten Häufigkeiten der jeweiligen angewandten Therapieverfahren im gesamten Patientenkollektiv (n=86) dar. Für die Therapieformen wurden folgende Abkürzungen verwendet: Chemo (regionale Chemotherapie), kur.OP (kurative Operation), pall.OP (palliativ-operativ-multimodale Verfahren), supp.Th. (supportive Therapie). Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Patientenanzahl. Auf der X-Achse ist die jeweilige Therapieform dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

3.6.2. Patientenmerkmale innerhalb der einzelnen Therapiegruppen

Die Patientenmerkmale in den einzelnen Therapiegruppen wie Alter, Geschlechtsverteilung, Hepatitis, Leberzirrhose und Child-Pugh Stadien, Alkoholabusus und Tumorbefall der Leber bei Diagnosestellung sind in der folgenden Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 **Alter bei Erstdiagnose in Jahren, Geschlechtsverteilung, Hepatits Infektion, Leberzirrhose, Child-Pugh Stadien, Alkoholabusus, Tumorbefall der Leber innerhalb der vier Therapiegruppen und im Gesamtkollektiv aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom**

Die Werte sind angegeben als prozentuale Anteile (%) bezogen auf die jeweilige Therapiegruppe und als absolute Häufigkeiten (n), Altersangaben als Median und Rang. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

	kurative Operation (n=18)	**Palliativ-operativ-multimodale Therapie (n=11)**	**Chemotherapie (n=51)**	**supportive Therapie (n=6)**	**Gesamtes Patientenkollektiv (n=86)**
Alter in Jahren bei ED, Median (Range)	62,5 (21-75)	65 (46-78)	69 (39-83)	59 (47-73)	66,5 (21-83)
Geschlecht, (männlich/weiblich)	14/4	11/0	43/8	3/3	71/15
Hepatitis B, C oder Doppelinfektion	33% (n=6)	36% (n=4)	31% (n=16)	50% (n=3)	41% (n=35)
Leberzirrhose	61% (n=11)	82% (n=9)	88% (n=45)	67% (n=4)	80% (n=69)
Child-Pugh A	56% (n=10)	73% (n=8)	76% (n=39)	50% (n=3)	87% (n=60)
Child-Pugh B	6% (n=1)	9% (n=1)	8% (n=4)	17% (n=1)	10% (n=7)
Child-Pugh C	0% (n=0)	0% (n=0)	4% (n=2)	0% (n=0)	3% (n=2)
Alkoholabusus	44% (n=8)	55% (n=6)	45% (n=23)	50% (n=3)	47% (n=40)
Tumorbefall der Leber in % vom Lebervolumen					
Tumorbefall < 25%	67% (n=12)	73% (n=8)	24% (n=12)	0% (n=0)	37% (n=32)
25% ≤ Tumorbefall < 50%	28% (n=5)	9% (n=1)	63% (n=32)	67% (n=4)	49% (n=42)
50% ≤ Tumorbefall < 75%	6% (n=1)	18% (n=2)	14% (n=7)	33% (n=2)	14% (n=12)

Die Serumwerte von Albumin, Bilirubin, AFP und die Serumaktivität der Cholinesterase gemessen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind in Tabelle 7 für die einzelnen Therapiegruppen aufgeführt.

Tabelle 7 Serumkonzentrationen von Albumin, Alpha-1-Fetoprotein (AFP), Bilirubin und Cholinesterase-Serumaktivität (ChE) gemessen bei Diagnosestellung hepatocelluläres Karzinom in den jeweiligen Therapiegruppen und im Gesamtkollektiv.

Die Werte sind angegeben als prozentuale Anteile (%) bezogen auf die jeweilige Therapiegruppe und als absolute Häufigkeiten (n). Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

	kurative Operation (n=18)	**Palliativ-operativ-multimodale Therapie (n=11)**	**Chemo-therapie (n=51)**	**supportive Therapie (n=6)**	**Gesamtes Patientenkollektiv (n=86)**
[Albumin] in g/l					
[Albumin] <25 g/l	0% (n=0)	9% (n=1)	6% (n=3)	0% (n=0)	5% (n=4)
25g/L≤ [Albumin] <35 g/l	39% (n=7)	36% (n=4)	63% (n=32)	67% (n=4)	54% (n=47)
[Albumin] ≥35 g/l	61% (n=11)	55% (n=6)	31% (n=16)	33% (n=2)	41% (n=35)
[ChE] in kU/l					
[ChE] <4,6 kU/l	50% (n=9)	36% (n=4)	84% (n=43)	67% (n=4)	70% (n=60)
4,6 kU/l ≤ [ChE] ≤ 11,5 kU/l	50% (n=9)	64% (n=7)	16% (n=8)	33% (n=2)	30% (n=26)
[Gesamtbilirubin] in umol/l					
[Bilirubin] > 19 umol/l	22% (n=4)	36% (n=4)	43% (n=22)	17% (n=1)	36% (n=31)
[Bilirubin] ≤ 19 umol/l	78% (n=14)	64% (n=7)	57% (n=29)	83% (n=5)	64% (n=55)
[AFP] in ug/l					
[AFP] ≥ 500 ug/l	22% (n=4)	28% (n=3)	25% (n=13)	33% (n=2)	25% (n=22)
10 ug/l ≤ [AFP] < 500 ug/l	67% (n=12)	36% (n=4)	57% (n=29)	50% (n=3)	56% (n=48)
[AFP] < 10 ug/l	11% (n=2)	36% (n=4)	18% (n=9)	17% (n=1)	19% (n=16)

Die Häufigkeiten der einzelnen Tumorstadien innerhalb der vier Therapiegruppen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Tumorstadien nach Okuda, UICC (union for international cancer control) und BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification) innerhalb der Therapiegruppen und im Gesamtkollektiv aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom

Die Werte sind angegeben als prozentuale Anteile (%) bezogen auf die jeweilige Therapiegruppe und als absolute Häufigkeiten (n). Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

Therapieformen und Patientenanzahl (n)	Tumorstadium nach OKUDA, UICC und BCLC										
	Okuda			UICC				BCLC			
	1	2	3	I	II	III	IV	A	B	C	D
Kurative Operation (18)	10 (56%)	7 (39%)	1 (6%)	6 (33%)	6 (33%)	4 (22%)	2 (11%)	9 (50%)	7 (39%)	2 (11%)	0 (0%)
Palliativ-operativ-multimodale Therapie (11)	6 (55%)	5 (45%)	0 (0%)	4 (36%)	5 (45%)	1 (9%)	1 (9%)	3 (27%)	6 (55%)	2 (18%)	0 (0%)
Chemotherapie (51)	24 (47%)	25 (49%)	2 (4%)	7 (14%)	20 (39%)	15 (29%)	8 (16%)	6 (12%)	33 (65%)	10 (20%)	2 (4%)
Supportive Therapie (6)	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (67%)	3 (50%)	0 (0%)	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)
Summe (86)	42	40	4	17	31	24	14	18	49	17	2

3.7. Überlebenszeiten

3.7.1. Überleben im Gesamtkollektiv

Bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten (range: 1–141) betrug die mittlere Gesamtüberlebenszeit der bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit Verstorbenen 21,5 Monate (range: 1–114). Zum Ende der Nachbeobachtungszeit, im Dezember 2008, waren noch 10 Patienten aus dem Gesamtkollektiv am Leben.

Das ermittelte 1-Jahres-Überleben aller Patienten betrug 72% (n=62). Das 3-Jahres-Überleben betrug 35% (n=30). Das 5-Jahres-Überleben lag bei 19% (n=16). 2 der 86 Erkrankten lebten nach Diagnosestellung länger als 10 Jahre.

Die nachfolgende Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve aller 86 ausgewerteten Patienten.

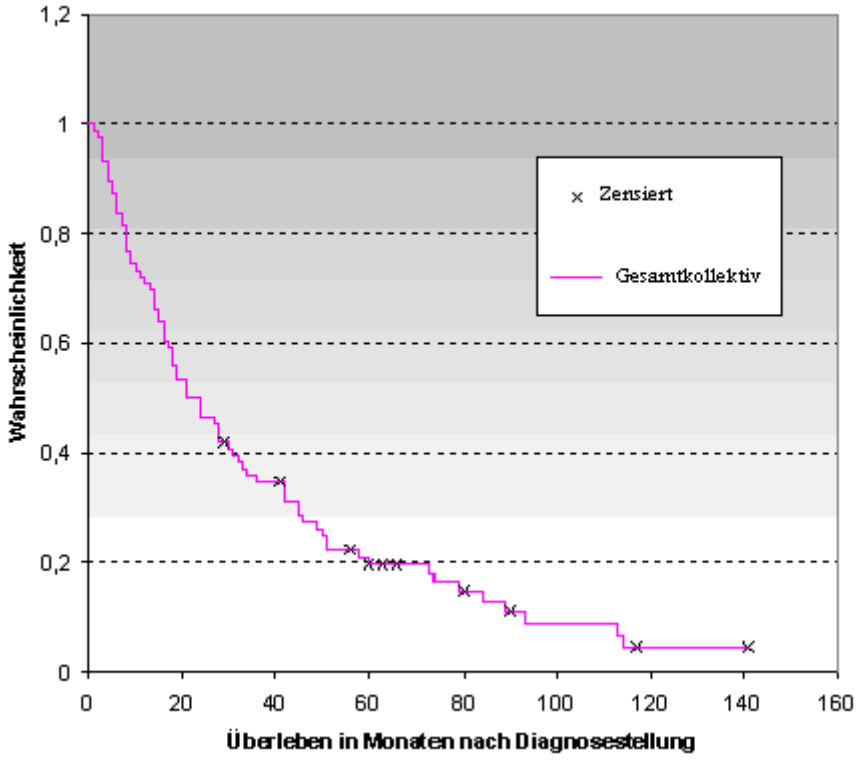

Abbildung 10 Kaplan-Meier-Überlebenskurve aller Patienten mit HCC

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (HCC) im Gesamtkollektives (n=86) dar, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006, an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt.

Tabelle 9 **1-, 3-, 5-Jahres-Überlebensraten aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom im Gesamtkollektiv dargestellt als relative und absolute Häufigkeiten. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.**

1-Jahres-Überleben	72% (n=62)
3-Jahres-Überleben	35% (n=30)
5-Jahres-Überleben	19% (n=16)

3.7.2. Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

In Tabelle 10 sind die 1-,3- und 5-Jahres-Überlebensraten aller 86 Patienten in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Erstdiagnose aufgeführt. Berücksichtigt wurden hierbei das Tumorstaging nach UICC, Okuda und BCLC bei Erstdiagnose.

Tabelle 10 **1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom in Abhängigkeit von UICC-Stadium (Union internationale contre le cancer), BCLC-Stadium (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification) und Okuda-Stadium dargestellt als relative und absolute Häufigkeiten. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.**

	UICC				**BCLC**				**OKUDA**		
	I (n=17)	**II (n=31)**	**III (n=24)**	**IV (n=14)**	**A (n=18)**	**B (n=49)**	**C (n=17)**	**D (n=2)**	**I (n=42)**	**II (n=40)**	**III (n=4)**
1-Jahres-Überleben	82% (n=14)	87% (n=27)	46% (n=11)	71% (n=10)	94% (n=17)	69% (n=34)	59% (n=10)	50% (n=1)	76% (n=32)	68% (n=27)	75% (n=3)
3-Jahres-Überleben	47% (n=8)	45% (n=14)	17% (n=4)	29% (n=4)	67% (n=12)	31% (n=15)	18% (n=3)	0% (n=0)	43% (n=18)	30% (n=12)	0% (n=0)
5-Jahres-Überleben	24% (n=4)	29% (n=9)	8% (n=2)	7% (n=1)	50% (n=9)	12% (n=6)	6% (n=1)	0% (n=0)	24% (n=10)	15% (n=6)	0% (n=0)

Die Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom UICC-Stadium ergab eine signifikante Korrelation (p=0.019) zwischen dem UICC-Stadium und der Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Monaten. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten im Stadium UICC I lag bei 34 Monaten (Range: 2-141 Monate). Patienten mit Stadium II hatten ein mittleres Überleben von 28 Monaten (Range: 1-114 Monate). Im Stadium III betrug die mediane Überlebenszeit nur 10 Monate (Range: 4-117 Monate). Erkrankte im Stadium IV nach UICC zeigten ein mittleres Überleben von 21 Monaten (Range: 3-79 Monate).

Bei der Klassifizierung nach der BCLC Klassifikation war die mittlere Überlebensdauer im Stadium A 56 Monate (Range: 8-141 Monate), im Stadium B 21 Monate (Range: 1-117 Monate), im Stadium C 15 Monate (Range: 4-60 Monate). Bei den Patienten im Stadium D lag die mittlere Überlebenszeit bei 13 Monaten (Range: 9-17 Monate). Es konnte auch hier eine signifikante Korrelation zwischen dem bestimmten Tumorstadium und der Überlebenszeit ermittelt werden ($p<0,01$).

Im Stadium I nach Okuda betrug das mediane Überleben 31 Monate (Range:3-141). 17 Monate mittlere Überlebenszeit (Range:1-114) konnte für Stadium II nach Okuda und 13 Monate (Range:3-17) für Stadium III bestimmt werden. Auch bei den Tumorstadien nach Okuda zeigten sich signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten ($p<0,01$). In den folgenden Abbildung 11,12 und 13 sind die Überlebenszeitanalysen in Abhängigkeit vom Tumorstadiums in den drei unterschiedlichen Stagingsystemen aufgezeigt.

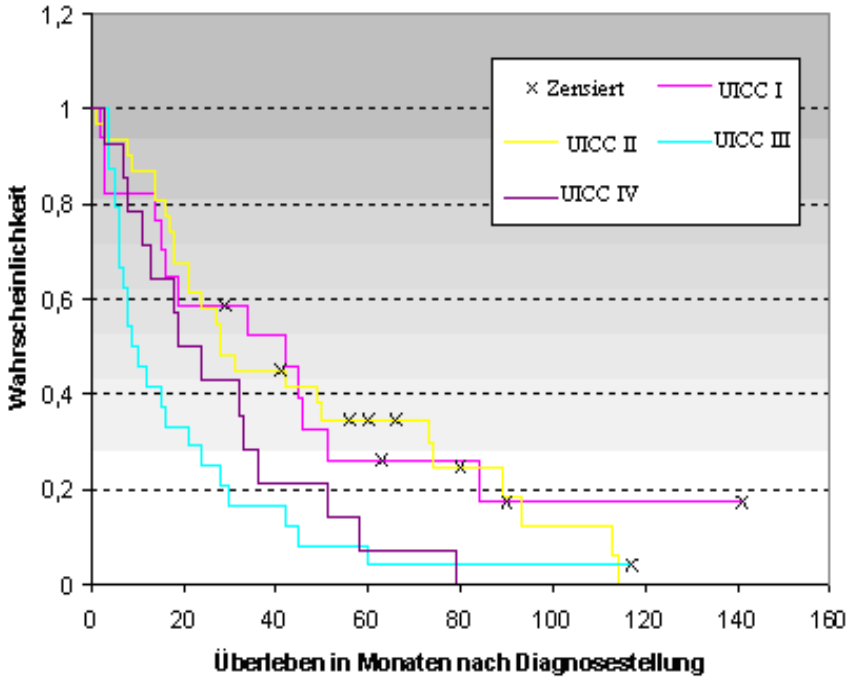

Abbildung 11 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von UICC-Stadien (Union internationale contre le cancer) bei allen Patienten mit HCC bei Erstdiagnose

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten im Studienkollektiv mit hepatocellulärem Karzinom in Abhängigkeit vom bei Erstdiagnose ermittelten UICC-Stadium dar. Bei 17 Patienten lag UICC-Stadium I (rote Kurve), bei 31 UICC-Stadium II (gelbe Kurve), bei 24 UICC-Stadium III (blaue Kurve) und bei 14 Patienten UICC-Stadium IV (lila Kurve) vor. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

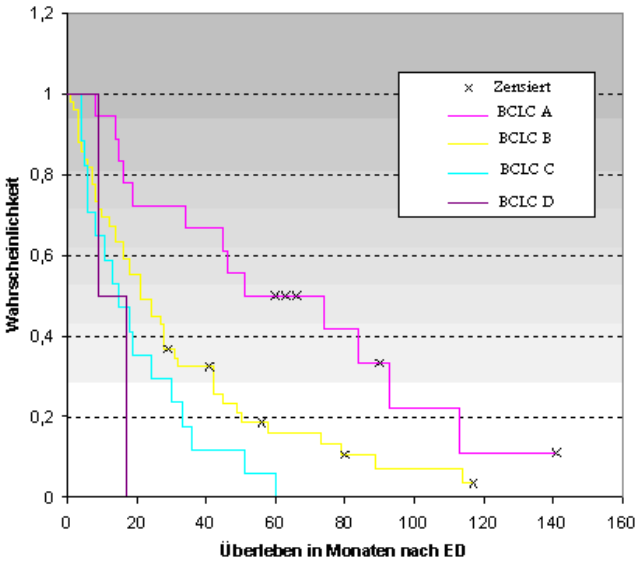

Abbildung 12 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von BCLC-Stadien (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification)) bei allen Patienten mit HCC bei Erstdiagnose

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom in Abhängigkeit vom bei Erstdiagnose ermittelten BCLC-Stadium dar. Bei 18 Patienten lag BCLC-Stadium A (rote Kurve), bei 49 BCLC-Stadium B (gelbe Kurve), bei 17 BCLC-Stadium C (blaue Kurve) und bei 2 Patienten BCLC–Stadium D (lila Kurve) vor. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

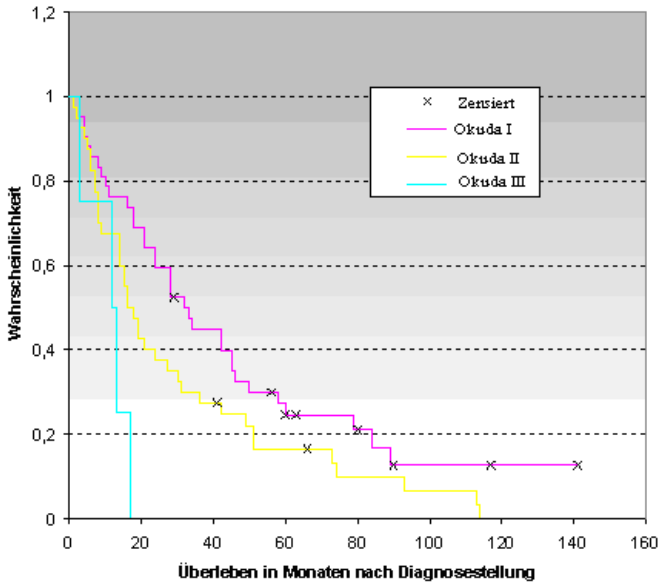

Abbildung 13 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der Stadien nach Okuda bei allen Patienten mit HCC bei Erstdiagnose

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom in Abhängigkeit vom bei Erstdiagnose ermittelten Okuda-Stadium dar. Bei 42 Patienten lag Okuda-Stadium I (rote Kurve), bei 40 Okuda-Stadium II (gelbe Kurve) und bei 4 Patienten Okuda-Stadium III (blaue Kurve) vor. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

3.7.3. Überleben in Abhängigkeit verschiedener Laborparameter

Das Langzeitüberleben der Patienten im Gesamtkollektiv war zudem abhängig von bestimmten Laborparametern, die bei Diagnosestellung im Patientenserum bestimmt wurden. Eine signifikante Korrelation konnte für niedrige Albuminkonzentrationen, einhergehend mit kürzeren Überlebenszeiten bestimmt werden ($p<0,01$). Ebenfalls signifikant korrelierte eine geringe Aktivität der ChE im Serum mit einem verkürzten Langzeitüberleben ($p<0,01$).

Niedrige Konzentrationen des Gesamtbilirubins im Patientenserum zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigten eine signifikante Korrelation mit längeren Überlebenszeiten ($p<0,01$). Ebenso korrelierten niedrige AFP Konzentrationen bei Diagnosestellung mit einem verbesserten Langzeitüberleben ($p<0.01$).

Die folgenden Abbildungen (14, 15, 16 und 17) zeigen die Überlebenskurven in Abhängigkeit von den verschiedenen Serumkonzentrationen von Albumin, Cholinesterase, Bilirubin und AFP, welche bei Diagnosestellung gemessen wurden. Die Tabellen (11, 12, 13 und 14) stellen die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittleren Überlebenszeiten in Monaten und die Spannweiten in

Bezug auf die jeweils gemessenen Konzentrationen der erhobenen Laborparameter dar.

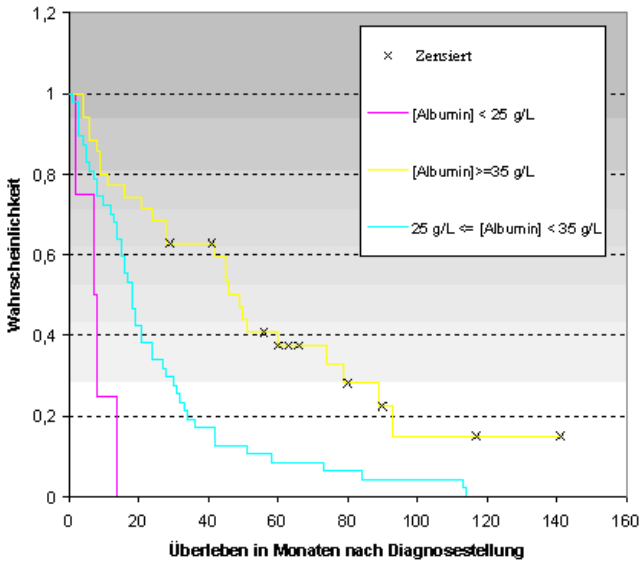

Abbildung 14 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der gemessenen Albuminkonzentration [Albumin] bei Diagnosestellung im Serum

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (HCC) in Abhängigkeit vom der bei Erstdiagnose ermittelten Albuminkonzentration im Serum dar. Bei 4 Patienten lag die Konzentration bei kleiner 25 g/l (rote Kurve), bei 47 Patienten bei kleiner 35 g/l und größer gleich 25 g/l (blaue Kurve) und bei 35 bei größer gleich 35g/l (gelbe Kurve). Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

Tabelle 11 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von der Albuminkonzentration [Albumin] in g/l bei Diagnosestellung im Serum bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

	[Albumin]<25 g/l (n=4)	25g/l≤[Albumin]<35g/l (n=47)	[Albumin]≥35g/l (n=35)
1-Jahres-Überleben	25%(n=1)	74%(n=35)	77%(n=27)
3-Jahres-Überleben	0%(n=0)	20%(n=9)	60%(n=21)
5-Jahres-Überleben	0%(n=0)	9%(n=4)	34%(n=12)
Median (Monate)	7,5	18	45
Range (Monate)	2-14	1-114	4-141

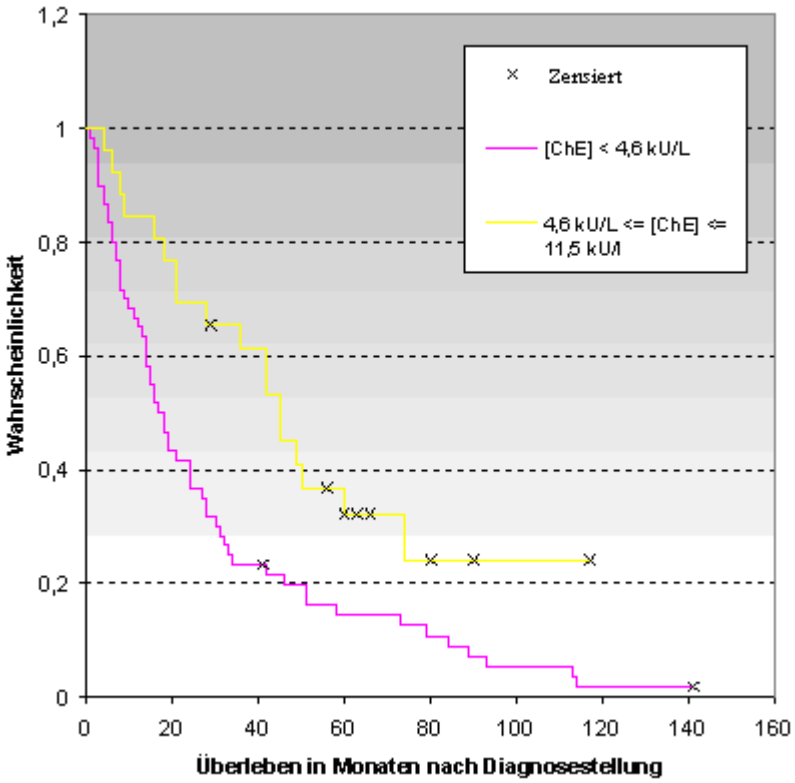

Abbildung 15 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der gemessenen Cholinesteraseaktivität [ChE] in kU/l bei Diagnosestellung im Serum

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (HCC) in Abhängigkeit vom der bei Erstdiagnose ermittelten Cholinesteraseaktivität im Serum dar. Bei 60 Patienten lag die Cholinesteraseaktivität bei kleiner 4,6 kU/l (gelbe Kurve) und bei 26 Patienten zwischen größer gleich 4,6 kU/l und kleiner gleich 11,5 kU/l (rote Kurve). Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

Tabelle 12 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von der Cholinesteraseaktivität [ChE] in kU/l bei Diagnosestellung im Serum. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitäts-klinikums Ulm mit hepatocellulärem Karzinom behandelt worden sind.

	[ChE]<4,6 kU/l (n=60)	**4,6 kU/l≤[ChE]≤11,5 kU/l (n=26)**
1-Jahres-Überleben	67%(n=40)	85%(n=22)
3-Jahres-Überleben	23%(n=14)	62%(n=16)
5-Jahres-Überleben	13%(n=8)	31%(n=8)
Median (Monate)	17,5	43,5
Range (Monate)	1-141	4-117

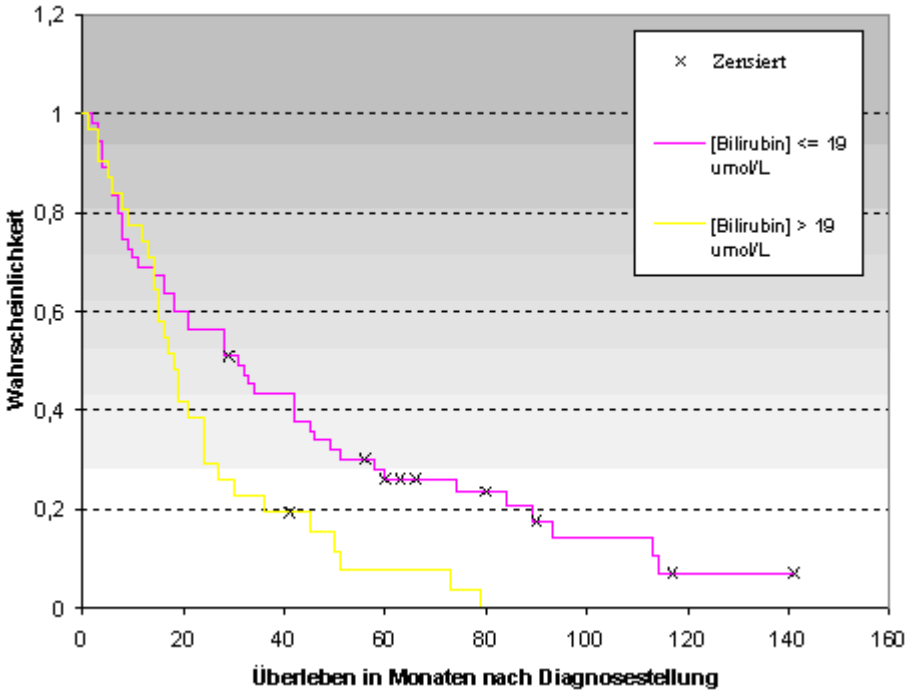

Abbildung 16 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der gemessenen Bilirubinkonzentration [Bilirubin] bei Diagnosestellung im Serum

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (HCC) in Abhängigkeit von der bei Erstdiagnose ermittelten Bilirubinkonzentration im Serum dar. Bei 55 Patienten lag die ermittelte Konzentration bei kleiner gleich 19 umol/l (rote Kurve) und bei 31 Patienten bei größer 19 umol/l (gelbe Kurve). Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

Tabelle 13 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von der Bilirubinkonzentration [Bilirubin] bei Diagnosestellung im Serum bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind

	[Bilirubin]≤ 19 umol/l (n=55)	**[Bilirubin]> 19umol/l (n=31)**
1-Jahres-Überleben	69%(n=38)	77%(n=24)
3-Jahres-Überleben	42%(n=23)	23%(n=7)
5-Jahres-Überleben	25%(n=14)	6%(n=2)
Median (Monate)	29	18
Range (Monate)	2-141	1-79

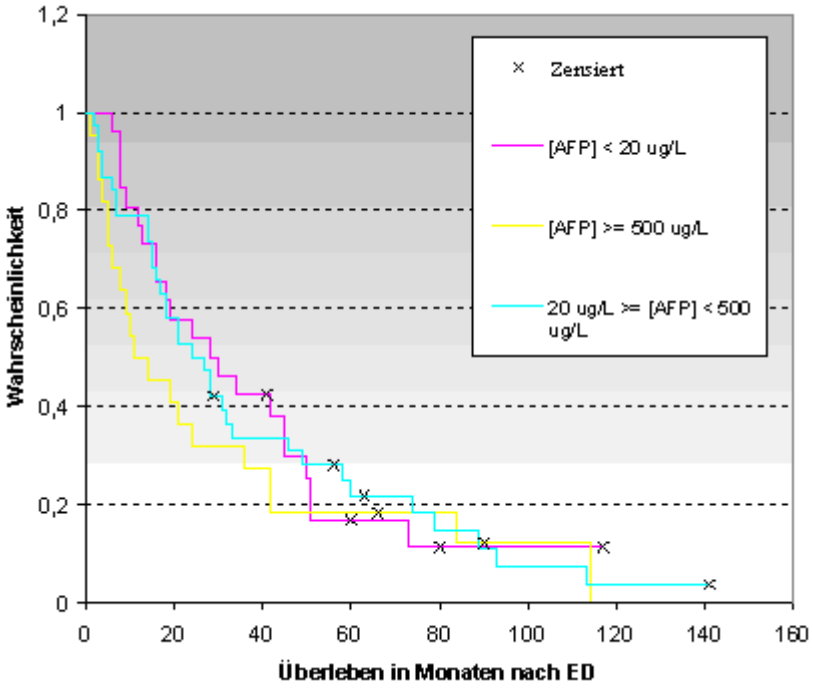

Abbildung 17 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der gemessenen AFP-Konzentration [AFP] bei Diagnosestellung im Serum

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (HCC) in Abhängigkeit von der bei Erstdiagnose ermittelten AFP-Konzentration (Alpha-1-Fetoprotein) im Serum dar. Bei 26 Patienten lag die Konzentration bei kleiner 20 ug/l (rote Kurve), bei 38 Patienten bei größer gleich 20 ug/l aber kleiner 500 ug/l (blaue Kurve). Bei 22 Patienten lag die Konzentration bei größer gleich 500 ug/l (gelbe Kurve). Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

Tabelle 14 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von der [AFP]-Konzentration (Alpha-1-Fetoprotein) bei Diagnosestellung im Serum bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums behandelt worden sind.

	[AFP]< 20 µg/l (n=26)	**20µg/l≤[AFP]<500µg/l (n=38)**	**[AFP]≥500µg/l (n=22)**
1-Jahres-Überleben	81%(n=21)	79%(n=30)	50%(n=11)
3-Jahres-Überleben	42%(n=11)	32%(n=12)	31%(n=7)
5-Jahres-Überleben	15%(n=4)	21%(n=8)	18%(n=4)
Median (Monate)	29	25,5	12,5
Range (Monate)	6-117	2-141	1-114

3.7.4. Überleben in Abhängigkeit von vorliegender Leberzirrhose und Child-Pugh Stadien

Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten ohne Zirrhose lag bei 17 Monaten (Range: 3-141). Erkrankte mit Leberzirrhose zeigten ein medianes Überleben von 24 Monaten (Range 1-114). Patienten mit Child Stadium A lebten im Mittel 27,5 Monate (Range:1-114), im Stadium B 13 Monate (Range: 5-30) und im Stadium C ebenfalls 13 Monate (Range: 9-17). Eine signifikante Korrelation zwischen den Child-Pugh Stadien und der Überlebenszeit konnte bei einem p-Wert von <0,05 ermittelt werden. Überraschenderweise lebten Patienten bei denen eine Leberzirrhose vorlag (ohne dabei zwischen den verschiedenen Child-Pugh Stadien zu unterscheiden), nicht signifikant kürzer als Patienten ohne Zirrhose (p=0.45).

Die Überlebenszeit Analyse im Gesamtkollektiv bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose ergab die in Abbildung 18 dargestellten Kurven, für die jeweiligen Child-Pugh Stadien bei Leberzirrhose und bei Patienten ohne Zirrhose ergaben sich die in Abbildung 19 dargestellten Kurven.

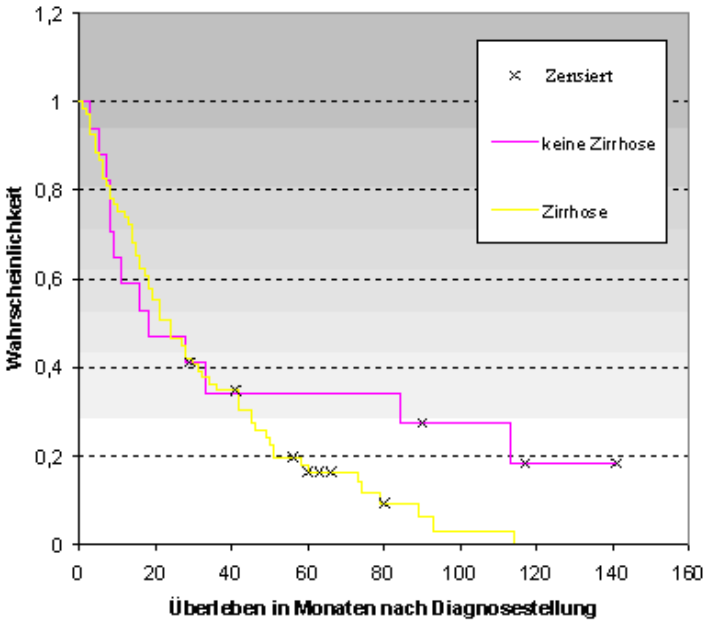

Abbildung 18 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von vorliegender Leberzirrhose bei Erstdiagnose

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (HCC) in Abhängigkeit von vorliegender Leberzirrhose (gelbe Kurve) und nicht vorliegender Leberzirrhose (rote Kurve) dar. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

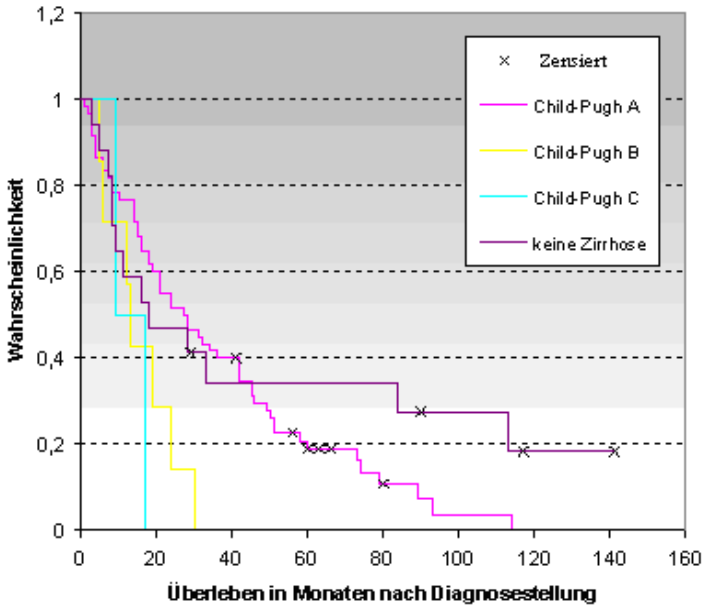

Abbildung 19 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit vom Child-Pugh Stadium und bei Patienten ohne Leberzirrhose bei Erstdiagnose

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (HCC) in Abhängigkeit vom Child-Pugh Stadium und bei Patienten ohne Leberzirrhose dar. 17 Patienten hatten keine Zirrhose (lila Kurve). Bei 60 Patienten lag Child-Pugh Stadium A (rote Kurve), bei 7 Child-Pugh Stadium B (gelbe Kurve) und bei 2 Patienten Child-Pugh Stadium C (blaue Kurve) vor. Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind

Tabelle 15 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von vorliegender Zirrhose und Child Stadium bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom bei Diagnosestellung. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums behandelt worden sind

	Leberzirrhose (n=69)	**Keine Leberzirrhose (n=17)**	**Child Stadium A (n=60)**	**Child Stadium B (n=7)**	**Child Stadium C (n=2)**
1-Jahres-Überleben	(n=52) 75%	(n=10) 59%	(n=46) 77%	(n=5) 71%	(n=1) 50%
3-Jahres-Überleben	(n=25) 36%	(n=5) 29%	(n=25) 42%	(n=0) 0%	(n=0) 0%
5-Jahres-Überleben	(n=11) 16%	(n=5) 29%	(n=11) 18%	(n=0) 0%	(n=0) 0%
Median (Monate)	24	17	27,5	13	13
Range (Monate)	1-114	3-141	1-114	5-30	9-17

Die Tumorgröße bzw. der Tumorbefall in % bezogen auf das Lebergesamtvolumen bei Diagnosestellung korreliert bei einem p-Wert von <0,05 signifikant mit der Überlebensdauer. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit einem Tumorbefall von weniger als 25% des Lebervolumens lag bei 42 Monaten (Range:1-113 Monate). Bei einer Tumorgröße die 25% oder mehr, jedoch weniger als 50% des Lebervolumens einnahm, lebten die Betroffenen im Mittel 16 Monate (Range:3-141 Monate). Patienten mit einem Tumorbefall der Leber von 50% oder mehr, jedoch weniger als 75% hatten eine mittlere Überlebenszeit von 10 Monaten (Range:3-31 Monate). In der Abbildung 20 sind die drei Überlebenskurven dargestellt.

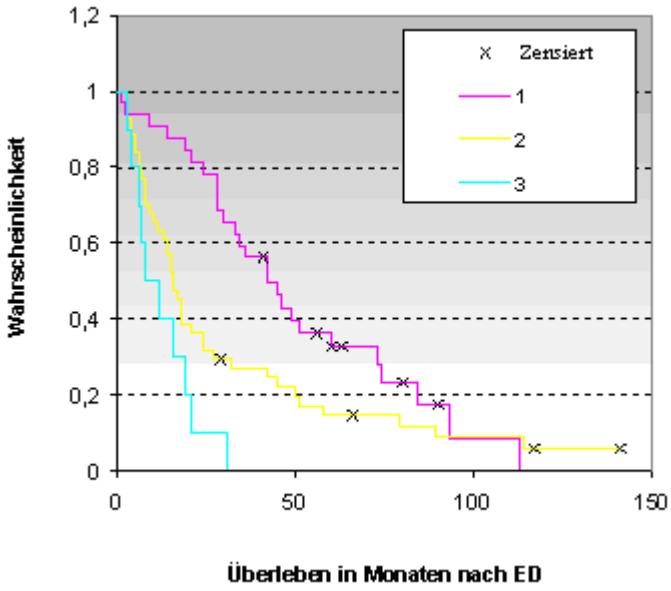

Abbildung 20 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit vom Tumorbefall der Leber bei Erstdiagnose

1 (Tumorbefall < 25% des Lebervolumens)

2 (25% <= Tumorbefall < 50% des Lebervolumens)

3 (50% <= Tumorbefall < 75% des Lebervolumens)

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (HCC) in Abhängigkeit vom Tumorbefall der Leber in % vom Lebervolumen bei Diagnosestellung dar. Bei 32 Patienten lag ein Leberbefall von kleiner 25 % (rote Kurve), bei 42 lag der Befall bei größer gleich 25 % und kleiner 50% (gelbe Kurve) und bei 12 Patienten bei größer gleich 50 und kleiner 75% (blaue Kurve). Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.

Tabelle 16 **1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von Tumorbefall der Leber in % bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom bei Diagnosestellung. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums behandelt worden sind.**

	Tumorbefall < 25% des Lebervolumens (n=32)	**25% <= Tumorbefall < 50% des Lebervolumens (n=42)**	**50% <= Tumorbefall < 75% des Lebervolumens (n=12)**
1-Jahres-Überleben	94% (n=30)	64%(n=27)	42% (n=5)
3-Jahres-Überleben	63% (n=20)	24%(n=10)	0% (n=0)
5-Jahres-Überleben	34% (n=11)	12%(n=5)	0% (n=0)
Median (Monate)	42	16	7,5
Range (Monate)	2-117	3-141	1-31

3.7.5. Überleben in Abhängigkeit verschiedener Therapieformen

Die Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von den vier unterschiedlichen Therapieformen, die im Patientenkollektiv Anwendung fanden, ergab signifikante Unterschiede ($p<0,01$) im Langzeitüberleben der Betroffenen. Bei den Patienten die in kurativer Absicht operiert worden waren, lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 89%. Die 3-Jahres-Überlebensrate bei 67% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 56%. In der Gruppe, in der palliative–operative-multimodale Verfahren angewandt wurden, lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 82%. Die 3-Jahres-Überlebensrate bei 64% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 18%. Patienten, die mittels regionaler Chemotherapie behandelt wurden, hatten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 61%. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 16% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 6%.In der Gruppe der Patienten, bei denen rein supportive Therapien zur Anwendung kamen, konnte eine 1-Jahres-Überlebensrate von 82% ermittelt werden. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 17%. Fünf Jahre oder länger, überlebte in dieser Therapiegruppe niemand. In der Abbildung 21 sind die Überlebenskurven der jeweiligen Therapiegruppen dargestellt. Tabelle 17 stellt die 1,3 und 5-Jahres-Überlebensraten, Range und die mittlere Überlebenszeiten innerhalb der unterschiedlichen Therapiegruppen dar.

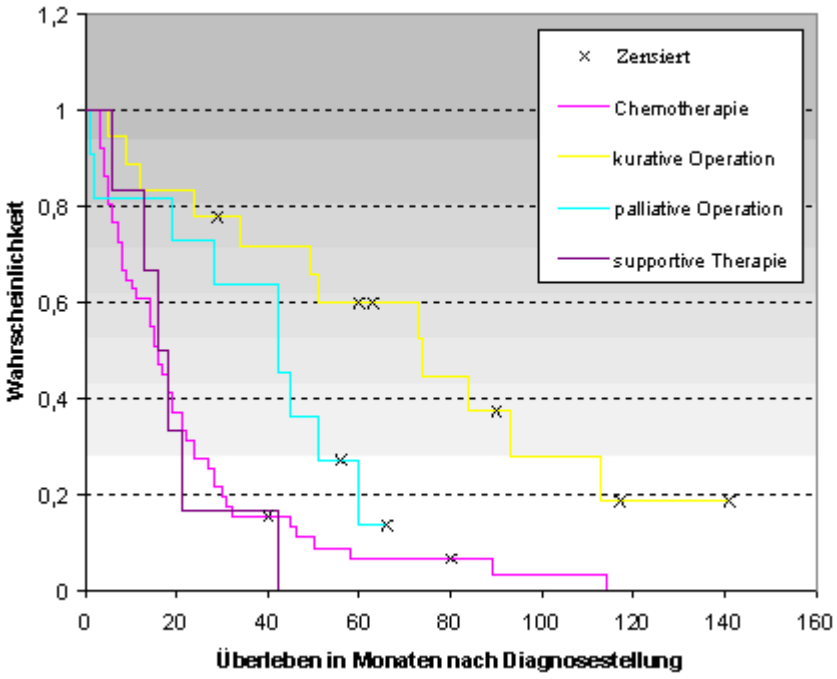

Abbildung 21 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der Therapie

Die Abbildung stellt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (HCC) in den einzelnen Therapiegruppen dar. Bei 18 Patienten wurde eine kurative Operation durchgeführt (gelbe Kurve). 51 Patienten wurden mit regionaler Chemotherapie behandelt (rote Kurve). 11 Erkrankte wurden mit palliativ-operativ-multimodaler Therapie behandelt (blaue Kurve)(zur Vereinfachung wurde palliative-operative-multimodale Therapie mittels palliative Operation in der Abbildung abgekürzt). 6 Patienten wurden rein supportiv behandelt (lila Kurve). Die Zahlen der Y-Achse entsprechen der Überlebenswahrscheinlichkeit. Auf der X-Achse ist die Überlebenszeit in Monaten nach Diagnosestellung dargestellt. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums behandelt worden sind.

Tabelle 17 **1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von angewandter Therapieform bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitäts-klinikums behandelt worden sind.**

	Kurative Operation (n=18)	**palliativ-operativ-multimodale Therapie (n=11)**	**Chemotherapie (n=51)**	**Supportive Therapie (n=6)**
1-Jahres-Überleben	89% (n=16)	82% (n=9)	61% (n=31)	83% (n=5)
3-Jahres-Überleben	67% (n=12)	63% (n=7)	16% (n=8)	17% (n=1)
5-Jahres-Überleben	56% (n=10)	18% (n=2)	6% (n=3)	0%(n=0)
Median (Monate)	61,5	42	15,6	17
Range (Monate)	5-141	1-66	3-114	6-42

Weitere Faktoren wie das Geschlecht der Patienten, das Patientenalter bei Erstdiagnose, die chronische Infektion mit Hepatitis B, C oder Doppelinfektion und der Alkoholabusus korrelierten nicht mit der Überlebenszeit im Gesamtkollektiv.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von Patienten mit HCC analysiert, die im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der chirurgischen Universitätsklinik Ulm in Behandlung waren.

4.1. Beschreibung und Charakterisierung des ausgewerteten Patientenkollektives

4.1.1. Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv

Von den 86 Patienten, die in der retrospektiven Studie ausgewertet wurden, waren 71 Patienten männlichen Geschlechts (83%) und nur 15 Patienten weiblich (17%), was einer Geschlechtsverteilung von 4,7 : 1 zu Lasten des männlichen Geschlechts entspricht. Diese für Männer deutlich höhere Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms wurde in der Literatur auch bereits vielfach von anderen Autoren beschrieben [76]. Der Grund für das deutlich höhere Erkrankungsrisiko bei Männern ist möglicherweise ein erhöhter Alkoholkonsum oder eine verstärkte Exposition gegenüber weiteren Risikofaktoren. Zudem wird in der aktuellen Literatur ein möglicher Zusammenhang zwischen den jeweiligen Geschlechtshormonen, ihrer spezifischen Rezeptorinteraktion und der unterschiedlichen HCC Inzidenz bei Männern und Frauen gesehen. [30] [61].

4.1.2. Altersverteilung der HCC-Patienten

Bezüglich des Zeitpunktes der Erstdiagnose betrug das durchschnittliche Erkrankungsalter aller Patienten 67 Jahre. Das Durchschnittsalter der Männer bei Diagnosestellung lag bei 65 Jahren, der Erkrankungsgipfel der Frauen lag mit 69 Jahren 4 Jahre hinter dem der Männer. Die ermittelten Altersangaben decken sich mit dem bereits in der Literatur beschriebenen Altersgipfel. [101]

4.1.3. Hepatische Grunderkrankungen und Risikofaktoren im Patientenkollektiv

Das HCC ist eine der wenigen malignen Erkrankungen mit gut definierten und bekannten Risikofaktoren. Als prädisponierende Erkrankungen werden chronische Virushepatitiden, metabolische Lebererkrankungen, wie zum Beispiel eine hereditäre Hämochromatose oder nichtalkoholische Fettleberhepatitis,

Alkoholabusus sowie eine Leberzirrhose jeglicher Ätiologie angesehen. In dem hier analysierten Patientengut konnten ein bestehender Alkoholabusus, virale Hepatitiden, eine vorliegende Leberzirrhose und die Stoffwechselerkrankung Hämochromatose als vermutete kausale Ursachen für die Entstehung ermittelt werden.

Im ausgewerteten Studienkollektiv war ein erhöhter Alkoholkonsum der häufigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose und somit wiederum für die Entstehung eines HCC. Bei 40 Patienten (47%) konnte retrospektiv ein erhöhter Alkoholkonsum ermittelt werde. Alkohol gilt in der Literatur neben der Hepatitis C Infektion als einer der wichtigsten Risikofaktoren für das HCC in Europa, Amerika und Japan [86] [91]. Die hier erhobenen Ergebnisse decken sich mit einer weiteren großen Studie aus Süddeutschland, wo ein chronischer Alkoholabusus mit 57% ebenso den wichtigsten Risikofaktor darstellte [107]. Alkohol als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eins HCC wurde auch in einer Studie aus Portugal beschrieben. Im Kontrast dazu stehen Ergebnisse aus Italien, wo Hepatitiden mit 88% deutlich führender Risikofaktor sind. Ähnliche Daten konnten für Belgien und Österreich erhoben werden wo Hepatitisinfektion mit mehr als 50% die kausale Ursache darstellten [23] [74] [93]. Ebenso ist davon auszugehen, dass es selbst innerhalb Deutschlands Unterschiede bezüglich der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines HCC gibt. So stellte in einer Studie aus Norddeutschland eine Hepatitis B oder C Infektion mit mehr als 50% den wichtigsten Risikofaktor dar [104].

Virushepatitiden stellten sowohl im Gesamtkollektiv als auch unter den Patienten mit Leberzirrhose hinter dem erhöhten Alkoholkonsum den 2. wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose und für die Entstehung eines HCC dar. Insgesamt 41% aller erfassten Personen wiesen zum Zeitpunkt der HCC-Diagnosestellung eine chronische Infektion mit Hepatits B Virus, Hepatits C Virus oder eine Doppelinfektion mit beiden Viren auf. Die meisten Patienten zeigten eine chronische Hepatitis C Infektion. Diese wurde in 19 Fällen (54%) in dieser Studie dokumentiert. 12 (34%) der Infizierten litten an einer alleinigen Hepatitis B Infektion. Nur 4 (12%) zeigten eine kombinierte Hepatitis B und C Infektion.

In der Literatur unumstritten ist die Bedeutung chronischer Hepatitiden bei der Entwicklung eines HCC [94]. Bezüglich der Prävalenz der Hepatitis bei HCC gibt es jedoch weltweit erhebliche regionale Schwankungen. Der wichtigste Einfluss des Hepatitis B Virus als kausale Ursache für die HCC Entstehung wurde hauptsächlich für die Endemiegebiete wie Afrika, Asien sowie Südeuropa beschrieben. Hier konnte auf Grund von Impfprogrammen zur Prävention in den letzten Jahren ein leichter Rückgang der Inzidenz verzeichnet werden [86]. In Europa, Amerika und Japan wiederum stellt die Hepatitis C unter den viralen Hepatitiden im Vergleich zur Hepatitis B den wichtigern Risikofaktor dar [91].

Eine Hämochromatose als mögliche zu Grunde liegende Stoffwechselkrankheit prädisponiert ebenfalls für ein HCC [80], jedoch wiesen in unserem Patientenkollektiv nur 5% der HCC-Patienten eine Hämochromatose auf.

Als wichtige Präkanzerose für die Entstehung eines HCC gilt die Leberzirrhose, welche auch in dieser Studie bei 80% der Patienten vorlag. Ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose kommt es nur selten zur Entstehung eines HCC. Im ausgewerteten Studienkollektiv wiesen nur 20% der Probanden ein HCC auf, ohne gleichzeitigen Nachweis einer Zirrhose. Die ermittelten Prozentzahlen gehen einher mit den Angaben in der Literatur, wo etwa 60-80 % aller HCC auf dem Boden einer zirrhotischen Leber entstehen. Unabhängig von der Ätiologie muss die Zirrhose mit ihrer gesteigerten Zellregeneration somit als Präkanzerose verstanden werden [92] [122].
Bezüglich des Child-Pugh Stadium zeigte mit 87% die Mehrzahl aller Erkrankten bei Diagnosestellung ein Child-Pugh Stadium A. Bei nur 10% der Probanden wurde die Diagnose des HCC erst bei bereits vorliegendem Child-Pugh Stadium B gestellt. 3% wiederum wiesen ein Child-Pugh Stadium C auf. Dieses Ergebnis, welches zeigt, dass im untersuchten Patientenkollektiv die Mehrzahl der Tumorerkrankungen in bereits frühen Zirrhosestadien diagnostiziert werden konnte, ist wahrscheinlich auf verbesserte diagnostische Möglichkeiten und ein vereinheitlichtes Screeningsystem zurückzuführen. Hier sind vor allem die Richtlinien der EASL zu erwähnen, wo eine Screeninguntersuchung mit Sonographie und AFP Bestimmung für Risikopatienten mit Leberzirrhose in 6-monatigem Abstand empfohlen wird [35] [112]. In anderen Studien wiederum

wurde der Anteil der Patienten mit Child-Pugh Stadium B (45%) und C (13%) bei Diagnosestellung deutlich höher beschrieben [43] [107].
Als häufigste Ursache für die Entstehung einer Leberzirrhose in Europa gelten in der Literatur neben den viralen Hepatitiden insbesondere ein chronischer Alkoholabusus. Eher selten sind weitere Ursachen wie Autoimmunhepatitis, primär sklerosierende Cholangitis oder die primär biliäre Zirrhose. Ebenso sind Leberzirrhosen die auf Stoffwechselerkrankungen wie M. Wilson, Hämachromatose oder Alpha1-Antitrypsinmangel zurückzuführen sind insgesamt eher selten. Häufigste Ursache für die Entstehung der Leberzirrhose im hier ausgewerteten Kollektiv war mit 48% ein vorliegender Alkoholabusus. An 2. Stellte lag mit 33% eine Hepatitis B, C oder Doppelinfektion als kausale Ursache. Bei nur 3% lag eine Hämachromatose vor. Ein Alkoholabusus in Kombination mit einer viralen Hepatitis war bei 6% ursächlich für die Zirrhose. Bei nur 10% der an Zirrhose und HCC Erkrankten blieb die Ätiologie im Sinne einer kryptogenen Zirrhose retrospektiv unklar. Als mögliche Ursache kann hier eine vorliegende NASH als auslösender Faktor in Frage kommen, welche in der Literatur als ein Risikofaktor von zunehmender Bedeutung für die Entstehung von Leberzirrhose und HCC in Europa und Amerika, aber auch in Asien gilt. Es ist davon auszugehen, dass ein Großteil der kryptogenen Zirrhosen auf eine NASH zurückzuführen ist [1]. Im ausgewerteten Studienkollektiv wurde dieser Risikofaktor bei der Datenerhebung nicht berücksichtig.

Bei 20% der Patienten trat das HCC ohne gleichzeitig bestehende Leberzirrhose auf. Bei 4 Patienten (24%) bestand eine Hepatitis B Infektion. Jeweils 1 Patient war an viraler Doppelinfektion oder Hämochromatose erkrankt (6%). Bei 11 Patienten (64%) konnte retrospektiv keinerlei prädisponierender Risikofaktor erhoben werden, wobei hier eine potentiell vorliegende NASH als Ursache in Betracht zu ziehen ist [135]. Die Entstehung von HCC im Rahmen chronischer Hepatitis B Infektion ohne bestehende Leberzirrhose wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben und ist darauf zurückzuführen, dass das Hepatitis B Virus als DNA-Virus durch Einbau in das Genom, direkt die Regulation des Zellzyklus beeinflussen kann [13].

4.1.4. Hepatische Syntheseparameter und Tumormarker AFP zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Im ausgewerteten Patientenkollektiv wurden zudem retrospektiv Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben, welche Aussagen über die Synthese- und Stoffwechselleistung der Leber bei Diagnosestellung machen können. Zudem wurde der Tumormarker AFP bestimmt.

Bezüglich der erhobenen Albumin-Serumkonzentration zeigten mit 59% die Mehrzahl der Patienten bei Erstdiagnose eine erniedrigte Serumkonzentration. Jedoch konnten nur bei 5% stark erniedrigte Werte von kleiner 25 g/L erhoben werden. 41% zeigten normwertige Albuminkonzentrationen. Ähnliche Ergebnisse konnten für die Serumkonzentration der Cholinesterase ermittelt werden. Auch hier lag bei 70% der erhobene Wert bei Diagnosestellung unter dem Referenzbereich. Nur bei 30% zeigten sich normale Serumkonzentrationen. Die gestörte Syntheseleistung ist auf den durch Zirrhose und HCC bedingten Untergang von funktionsfähigem Lebergewebe zurückzuführen.

Bezüglich der gemessenen Bilirubinkonzentration fiel auf, dass mit 64% bei der Mehrzahl der Patienten sich der bestimmte Wert normwertig zeigte. Nur 36% hatten erhöhte Bilirubinkonzentrationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Zudem erfolgte die Bestimmug des Tumormarker AFP. Die Bestimmung des Tumormarkers Alpha-Fetoprotein erwies sich als Marker mit mäßiger Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen eines HCC. Zwar lag der Serumwert bei 81% der Untersuchten bei Diagnosestellung oberhalb des Normwertes, welcher bei kleiner 10 µg/L liegt, jedoch zeigten wiederum nur 25% der HCC-Erkrankten mit Serumwerten von größer 500 µg/L deutlich erhöhte Werte. Insgesamt zeigten 56% aller Patienten nur mäßig erhöhte Werte von kleiner 500 µg/l. Bei nur 19% lag ein normwertiger Serumwert vor. Ähnliche Ergebnisse werden in der aktuellen Literatur bereits beschrieben. In einer weiteren deutschen Studie lag der Anteil der Erkrankten mit deutlich erhöhten AFP (> 500 µg/L) bei Erstdiagnose bei nur 30%. Mit 36% lag der Patientenanteil mit normwertiger AFP Konzentration bei Diagnosestellung etwas höher [107]. Unter Berücksichtigung, dass vor allem mäßig erhöhte AFP Werte auch bei rein viralen Hepatitiden oder bei Leberzirrhose vorkommen, bestätigte sich auch hier im Studienkollektiv die in der Literatur beschriebene niedrige Sensitivität des Tumormarkers [72] [142]. Trotzdem wird die Bestimmung des Alphafetoprotein-Wertes in Kombination mit

einer Sonographie der Leber im Rahmen einer regelmäßigen Vorsorge bzw. Früherkennung für HCC-Risikopatienten aktuell empfohlen [35]

4.1.5. Tumorstadium nach Okuda/UICC/BCLC bei Erstdiagnose

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt ihres Leberkarzinoms in Tumorstadien nach 3 verschiedenen Klassifikationen eingestuft (UICC-Stadien, BCLC-Stadien, Okuda-Stadien). Mit 56% zeigten mehr als die Hälfte aller Patienten bei Diagnosestellung ein UICC Stadium I oder II. Bei 78% konnte ein BCLC Stadium A oder B bestimmt werden. Bezüglich der Okuda-Klassifikation zeigten mit 49% fast die Hälfte aller Patienten bei Erstdiagnose ein Stadium I nach Okuda. Insgesamt hatten 95% der Patienten ein Okuda Stadium I oder II bei Diagnosestellung. Die Ergebnisse ähneln eine weiteren deutschen Studie wo 91% der Patienten ein Stadium I oder II nach Okuda aufwiesen. Hier lag jedoch der Anteil mit einem ermittelten Stadium II mit 55% höher als in unserem Studienkollektiv [107].

4.2. Überlebenszeitanalyse im Patientenkollektiv

4.2.1. Überlebenszeit im gesamten Studienkollektiv

Die mittlere Überlebenszeit für an HCC erkrankte Patienten im gesamten ausgewerteten Studienkollektiv betrug 21,5 Monate. Bereits 20 Monate nach Diagnosestellung waren 50% der Erkrankten verstorben. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 72%. Nur 35% des Gesamtkollektives lebten länger als 3 Jahre. Eine Überlebenszeit von mehr als 5 Jahren konnte nur für 19 % erhoben werden. Die Ergebnisse unterstreichen die bereits vielfach beschriebene schlechte Prognose des HCC. Die Angaben bezüglich Überlebensraten zeigen in verschiedenen retrospektiven Arbeiten eine große Spannweite. In einigen europäischen Studien werden unabhängig von Tumorstadium und Therapie mediane Überlebenszeiten von ca. 8 bis 24 Monaten angegeben [74] [92] [133] Eine retrospektive amerikanische Studie zeigte eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten. In der aktuellen Literatur liegen die angegebenen 1-Jahres-Überlebensraten bei ca. 49%, die 3-Jahres-Überlebensraten bei ca. 19%. Im Vergleich mit einer großen deutschen Studie der medizinischen Hochschule Hannover [43], wo eine mittlere Überlebenszeit von 11 Monaten erhoben werden

konnte, war die hier ermittelte mediane Überlebenszeit deutlich länger. In einer anderen deutschen retrospektiven Studie aus Süddeutschland wurde wiederum mit einer medianen Überlebenszeit von 19 Monaten in einem Kollektiv von 458 Patienten ein ähnliches Ergebnis erhoben [107]. Die Unterschiede in den Überlebenszeiten sind möglicherweise auf regionale Unterschiede bezüglich der Hauptrisikofaktoren für die HCC Entstehung zurückzuführen. Zudem konnte in den letzten Jahren eine tendenzielle Zunahme der Gesamtüberlebenszeiten registriert werden. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass durch verbesserte Screeningmethoden bei Risikopatienten, und daraus resultierender gehäufter frühzeitiger Diagnosestellung mehr Patient frühzeitig und ggf. kurativ behandelt werden können. In einer großen amerikanischen Studie konnte nachgewiesen werde, dass im Zeitraum 1992-2004 die 1-Jahres-Überlebensrate von 25% auf 47% angestiegen ist. Der Anstieg ging einher mit einer Zunahme von lokalisierten Tumorstadien bei Diagnosestellung von 28% auf 44% [17]. Möglicherweise spielt bei der Zunahme der Gesamtüberlebenszeit auch eine lead-time bias durch immer frühere Diagnosestellung eine gewisse Rolle [71].

4.2.2. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der jeweiligen Tumorstadien nach UICC, BCLC und Okuda

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten im Stadium UICC I lag bei 34 Monaten. Patienten mit Stadium II hatten ein mittleres Überleben von 28 Monaten. Im Stadium III betrug die mediane Überlebenszeit nur 10 Monate. Erkrankte im Stadium IV zeigten mit einer mittleren Überlebenszeit von 21 Monaten ein besseres Langzeitüberleben als Patienten im Stadium III. Das Ergebnis ist am ehesten bedingt durch eine zu niedrige Fallzahl im Kollektiv. Die erhobenen Überlebenszeiten ähneln den Ergebnissen einer großen retrospektiven koreanischen Studie von 2007 [33]

Bezogen auf das Gesamtpatientengut überlebten die Patienten, die bei Erstdiagnose ein BCLC-Stadium A hatten im Durchschnitt 56 Monate, im Stadium B 21 Monate, im Stadium C 15 Monate und im Stadium D 13 Monate. Verglichen mit einer amerikanischen Studie von 2005, wo mediane Überlebenszeiten von 17 Monaten im Stadium B, 10 Monaten im Stadium C und 5 Monaten im Stadium D angegeben wurden, konnten in unserem Patientenkollektiv längere Überlebenszeiten ermittelt werden [29].

Die mediane Überlebenszeit betrug für das Stadium I nach Okuda 31 Monate, für Stadium II 17 und für Stadium III 13 Monate. Die ermittelten Überlebenszeiten lagen somit deutlich über den erhobene Überlebenszeiten einer retrospektiven Studie der Universität Bonn mit einem Patientenkollektiv von 101 Patienten. Hier wurden mittlere Überlebenszeiten von 14 Monaten für Okuda Stadium I, 9 Monate für Okuda Stadium II und 1 Monat für Okuda Stadium III erhoben [40]

Für alle 3 Klassifikationen konnte eine signifikante Korrelation zwischen hohen Tumorstadium und verminderten Langzeitüberleben, unabhängig von verschiedenen Therapieformen ermittelt werden. In der aktuellen Literatur wurden ähnliche Ergebnisse bereits mehrfach beschrieben [29] [33] [40] [107]. Die Tumorstadien können somit als unabhängige prognostische Vorhersagewerte für das Langzeitüberleben dienen.

4.2.3. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von vorliegender Zirrhose und den jeweiligen Child-Pugh-Stadien

Bereits vielfach wurde in der Literatur beschrieben, dass für das Langzeitüberleben von Patienten mit HCC das Vorliegen einer Leberzirrhose bzw. das Child-Pugh-Stadium der Leberzirrhose ein entscheidender prognostischer Parameter darstellt [40] [43] [107]. In einer großen deutschen retrospektiven Studie mit einem Studienkollektiv von 389 Patienten wurde für Patienten ohne Leberzirrhose eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten ermittelt. Patienten mit Child-Pugh-Stadium A lebten im Mittel bis 18 Monate nach Diagnosestellung. Im Child-Pugh-Stadium B betrug das mittlere Überleben 6 Monate und bei vorliegendem Stadium C nur 4 Monate. Die Überlebenszeit korrelierte signifikant mit dem Child-Pugh-Stadium [43]. In einer österreichischen Arbeit aus dem Jahre 2001 mit 245 Patienten lag die mediane Überlebenszeit bei Patienten ohne Zirrhose bei 21 Monaten, für Patienten mit Zirrhose bei 7 Monaten. Bezüglich der Child-Pugh- Stadien A, B und C konnten mittlere Überlebenszeiten von 12, 7 und 2 Monaten erhoben werden [92].

Im hier ausgewerteten Kollektiv zeigten die Erkrankten ohne Zirrhose mit einem mittleren Überleben von 17 Monaten ein ähnliches Ergebnis. Kritisch zu betrachten ist die mediane Überlebenszeit bei vorliegender Zirrhose, welche mit 24 Monate höher lag. Auch konnten keine signifikanten Überlebenszeitunterschiede für die beiden Patientengruppen ermittelt werden.

Das Ergebnis ist wahrscheinlich auf eine zu geringe Fallzahl von Patienten ohne vorliegende Zirrhose zurückzuführen. Die mediane Überlebenszeit für das Child-Pugh-Stadium A lag mit 28 Monate im Vergleich höher. Im Child-Pugh-Stadium B und C lag die ermittelte mittlere Überlebenszeit jeweils bei 13 Monaten. Anhand der Überlebenszeitanalyse zeigte sich auch in dieser Studie, dass höhere Child-Pugh-Stadien signifikant mit einem verkürzten Langzeitüberleben einhergehen.

4.2.4. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von hepatischen Syntheseparametern und dem Tumormarker AFP

Neben dem Child-Pugh Stadium, welches neben 3 hepatischen Syntheseparametern (Bilirubin, Albumin, Quick-Wert) zusätzlich 2 klinische Merkmale (Aszites, hepatische Enzephalopathie) beinhaltet, konnte auch für einzelne, bei Erstdiagnose bestimmte Laborparameter ein signifikanter Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Langzeitüberleben ermittelt werden.

Patienten, welche bei Diagnosestellung normwertige Albumin-Serumkonzentration (größer 35 g/l) zeigten, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 45 Monaten nach Erstdiagnose. Im Gegensatz dazu war das mediane Überleben bei Erkrankten mit Serumwerten von kleiner 25 g/l mit 8 Monaten signifikant geringer. Dieser Zusammenhang wurde in der aktuellen Literatur bereits mehrfach beschrieben [107]

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für die Serumcholinesterase, welche ebenfalls einen wichtigen Syntheseparameter darstellt. Auch hier gingen niedrige Serumkonzentrationen bei Diagnosestellung mit einer schlechteren Prognose einher. Patienten mit normwertiger Serumkonzentration der Cholinesterase zeigten eine mediane Überlebenszeit von 44 Monaten. Erkrankte mit Serumkonzentrationen von weniger als 4,6 kU/l lebten im Mittel nur 18 Monate nach Erstdiagnose.

Auch die ermittelte Bilirubinkonzentration der Erkrankten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte einen Zusammenhang mit der Überlebenszeit. Erhöhte Serumkonzentrationen korrelierten signifikant mit einem verminderten Langzeitüberleben im Patientenkollektiv. So zeigten die Patienten mit Serumkonzentrationen von größer 19 umol/l mit einer mittleren Überlebenszeit von 18 Monaten nach Diagnosestellung ein deutlich verkürztes Überleben

gegenüber Erkrankten mit Bilirubinkonzentrationen von kleiner 19 umol/l. Diese zeigten ein medianes Überleben von 29 Monaten. Die Ergebnisse decken sich mit weiteren aktuellen Literaturangaben [92] [107].
Patienten bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose AFP-Serumkonzentrationen von größer 500 ug/l vorlagen hatten eine mediane Überlebenszeit von nur 13 Monaten. Erkrankte mit gemessenen Konzentrationen von kleiner 20 ug/l lebten im mittel 17 Monate länger. Somit korrelierten im hier ausgewerteten Patientenkollektiv, wie auch in anderen Studien, hohe AFP Konzentrationen signifikant mit eine verminderten Überlebenszeit [92] [107].
Es konnte gezeigt werden, dass neben den zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelten AFP-Konzentrationen, Cholinesterasekonzentrationen auch die Bilirubinkonzentration und die Albuminkonzentraion, unabhängig vom Child-Pugh Stadium, in das sie mit eingehen, als unabhängige prognostische Vorhersagewerte dienen könnten.

4.2.5. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von hepatische Tumorbefall

Eine signifikante Korrelation zwischen verkürzten Langzeitüberleben und höheren Tumorstadien nach UICC, Okuda und BCLC konnte bereits ermittelt werden. Alle 3 Stagingsystem beinhalten unter anderem jeweils das Kriterium hepatischer Tumorbefall bzw. Tumorgröße. Wir zu erwarten war das Langzeitüberleben somit auch abhängig vom hepatischen Tumorbefall. So zeigten Patienten mit einem größeren Tumorvolumen im Vergleich zu Erkrankten mit kleinen Tumoren ein signifikant verkürztes Überleben. Patienten bei denen bei Diagnosestellung weniger als 25% des Lebervolumens vom Tumor befallen waren, zeigten ein mittleres Überleben von 42 Monaten. Im Vergleich dazu überlebten Patienten mit einem hepatischen Tumorbefall von 50% oder mehr im Mittel nur 8 Monate nach Erstdiagnose.
Das Ergebnis deckt sich mit weiteren Literaturangaben. In einer Studie aus Österreich konnte die Tumormasse in % bezogen auf das Lebervolumen neben weiteren Parametern, wie Bilirubinkonzentration, Prothrombinzeit, AFP-Konzentration und Vorliegen einer Portalvenenthrombose als unabhängiger signifikant prognostischer Vorhersagewert für das Langzeitüberleben ermittelt werden [92]. Ebenso konnte in einer weiteren deutschen Studie ein Zusammenhang zwischen verkürztem Langzeitüberleben und Tumorgröße

erhoben werden. Hier korrelierte jedoch ein multifocales Tumorwachstum noch stärker mit einem verminderten Langzeitüberleben als die Tumorgröße [107].

4.2.6. Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von verschiedenen Therapieverfahren

Für das jeweilige anzuwendende Therapieverfahren bei HCC Erkrankten existieren derzeit keine verbindlichen Therapieleitlinien. Ursache hierfür ist, dass die Therapieentscheidung für eine operative, lokalablative oder medikamentöse Therapie ganz individuell in Abhängigkeit von Lage, Ausdehnung des Tumors, Leberfunktion und allgemeiner Operabilität des Patienten gestellt werden muss [48]. Noch bevor eine Entscheidung über das jeweilige Therapieverfahren getroffen werden kann, ist es wichtig, verschiedene Parameter abzuklären. Diese bestehen in der Diagnostik von Tumorgröße, dem Vorliegen von Metastasen, dem allgemeinen Patientenzustand (kardiovaskuläres System, Lungenfunktion, andere systemische Parameter, die gegen eine größere chirurgische Intervention sprechen würden), dem Patientenalter und der Leberfunktion.

Die operative Tumorresektion und die Lebertransplantation stellen die wichtigsten Therapieverfahren mit kurativer Zielsetzung bei der Behandlung des HCC dar. Aber auch lokal ablative Behandlungsverfahren, wie die Radiofrequenzablation bieten einen kurativen Therapieansatz für kleine nicht resektable Tumoren kleiner 3 cm [117]. Obwohl in letzter Zeit durch immer frühzeitigere Diagnosestellung, verbesserte operative Techniken und einer besseren Patientenselektion immer mehr Patienten als potentiell operabel gelten, können doch letztendlich nur ca. 10-30% aller Erkrankten in kurativer Absicht operiert werden [31] [66].

Grund hierfür ist die häufig zu Grunde liegende Leberzirrhose und das oftmals -bedingt durch einen langen asymptomatischen Verlauf - bei Diagnosestellung bereits weit fortgeschrittene Tumorstadium mit möglicher Gefäßinvasion und Fernmetastasierung [117] [120].

Auf Grund dessen haben „nicht-chirurgische“ Therapieformen ebenso einen hohen Stellenwert in der Therapie des HCC. Neben systemischer Chemotherapie, welche nur schlechte Ansprechraten zeigt, kommen insbesondere auch regionale Chemotherapieformen wie die TACE und die HAI zum Einsatz. Zudem wurden mehrere lokal-ablative Therapieformen wie die RFA, PEI, LITT und die Kryotherapie entwickelt [118] [120]

In dieser retrospektiven Studie wurden von den insgesamt 86 Patienten 18 (21%) in kurativer Intention operiert. Die Prozentzahl ähnelt den Angaben in der Literatur, wo die Anzahl der Erkrankten, welche einer kurativen Operation nach Diagnosestellung zugeführt werden können bei 10-30% liegt [94] [120]. Hiervon wurde bei 9 Erkrankten (50%) eine Bisegmentresektion durchgeführt. 5 Patienten (28%) erhielten eine Segmentresektion. Eine atypische Herdresektion (11%) und eine Hemihepatektomie (11%) erfolgte bei jeweils 2 Probanden. In der Untersuchung des Patientenkollektivs der chirurgischen Universitätsklinik Ulm konnte eine mittlere Überlebenszeit für resezierte Patienten von 62 Monaten ermittelt werden. Die mittlere Überlebenszeit war im Vergleich zur Therapiegruppe, welche lediglich mit „supportiv care“ therapiert wurde (17 Monate) deutlich verlängert. Auch lag sie über der medianen Überlebenszeit der Patienten, welche regionale Chemotherapie erhielten (16 Monate) und höher im Vergleich zur Erkrankten bei denen palliativ-operativ-multimodale Verfahren zum Einsatz kamen (42 Monate). Vergleichbare Überlebenszeiten konnten in einer retrospektiven Studie der medizinischen Hochschule Hannover erhoben werden. Auch hier zeigte die Patientengruppe, welche primär chirurgisch therapiert wurde mit einem mittleren Überleben von 52 Monaten eine deutlich längere Überlebenszeit im Vergleich zu den Erkrankten, wo regionale Chemotherapie oder lokal-ablative Verfahren zum Einsatz kamen. Von den 37 Erkrankten, welche hier operativ therapiert wurden, wurde jedoch bei 12 eine Lebertransplantation durchgeführt [43]. In einer koreanischen Arbeit konnten für 63 Erkrankte, welche in kurativer Absicht operiert wurden, nahezu identische Überlebenszeiten wie in unserem Studienkollektiv ermittelt werden. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei 58 Monaten. Die 1-,3-, und 5 Jahresüberlebensraten betrugen 86%, 69% und 57% [66]. Die in unserem Studienkollektiv erhobenen 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten der operierten Patienten lagen bei 89%, 67% und 56%. In der aktuellen Literatur werden je nach Tumorgröße 5-Jahres-Überlebensraten von 30-60% nach kurativer Tumorresektion angegeben, was mit den hier erhobenen Ergebnissen übereinstimmt. [36] [39] [120].

Bei 11 Erkrankten (13%) war bedingt durch Tumorgröße oder durch multifokales Tumorwachstum keine initiale R0-Resektion möglich. In diesem Kollektiv wurde eine palliativ-operative-multimodale Therapie angewandt. Hierunter fielen Tumorteilresektion, Tumorteilresektion in Kombination mit intraoperativer-offener

Radiofrequenzablation, geschlossene CT gesteuerte Radiofrequenzablation und die genannten Verfahren angewandt in Kombination mit regionaler Chemotherapie (HAI, TACE). Die Therapiegruppe zeigte mit einer medianen Überlebenszeit von 42 Monaten das zweitbeste Langzeitüberleben. Das mittlere Langzeitüberleben zeigte sich signifikant verlängert gegenüber den Erkrankten, die nur mit lokaler palliativer Chemotherapie (mediane Überlebenszeit 16 Monate) oder rein supportiv (mediane Überlebenszeit 17 Monate) behandelt wurden. Die Ergebnisse ähneln denen aus weiteren aktuellen in der Literatur beschriebenen Arbeiten. Eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch die Therapie mittels RFA bei kleinem HCC (kleiner 3 cm) wurde in der Literatur bereits mehrfach bestätigt [96]. In aktuellen Arbeiten konnten für kleine Tumoren (kleiner 3 cm), welche bei vorliegender Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) mit RFA behandelt wurden, 3 Jahresüberlebensraten von 73% bis 91% erhoben werden [12] [62] [69]. Zudem konnte mehrfach bereits gezeigt werden, dass für Tumoren kleiner 3 cm als auch für HCC größer 3 cm mittels angewandter Kombinationstherapie (RFA + TACE) im Vergleich zur Monotherapie mit RFA oder TACE höhere mediane Überlebenszeiten und eine bessere lokale Tumorkontrolle erreicht werden können [63] [115]. Hierbei wirken die beiden Verfahren synergistisch. Die Verminderung der Tumordurchblutung mittels Embolisation reduziert den Hitzeverlust im Tumor, womit größere Nekroseareale mittels RFA erzielt werden können [14]. Die in unserem Kollektiv erhobenen 1-,3- und 5-Jahresüberlebensraten lagen in dieser Therapiegruppe bei 82%, 63% und 18% und damit insbesondere in Bezug auf das 3- und 5-Jahresüberleben deutlich über den Überlebensraten der Patienten, die nur mit lokaler Chemotherapie (16% und 6%) oder rein supportiv (17% und 0%) therapiert wurden. Mit Blick auf die 5-Jahresüberlebensrate war das Langzeitüberleben in dieser Therapiegruppe (18%) jedoch deutlich verkürzt gegenüber den Erkrankten, die initial in kurativer Absicht rein operativ behandelt werden konnten (56%). In einer Studie aus Japan konnten für Patienten mit HCC, welche initial in kurativer Absicht operiert wurden und für die Vergleichsgruppe, wo TACE in Kombination mit RFA eingesetzt wurde, sogar 5- Jahresüberlebensraten von 65% (TACE + RFA) und 77% (Tumorresektion) ermittelt werden [137]. Einschlusskriterien waren hier ein HCC kleiner 50 mm oder bis zu 3 HCC kleiner 30 mm, Child-Pugh A Zirrhose, keine Gefäßinvasion und keine Fernmetastasen.

Insgesamt wurden in diesem Studienkollektiv 51 Patienten (59%) nur mittels palliativer regionaler Chemotherapie behandelt. Hiervon kam bei 44 Erkrankten (86%) TACE zum Einsatz. 7 Patienten (14%) wurden mit HAI therapiert. Mit einer mittleren Überlebenszeit von 16 Monaten überlebten die Patienten nach Diagnosestellung deutlich kürzer als die Erkrankten, welche initial in kurativer Absicht operiert werden konnten oder eine palliativ-operative-multimodale Therapie erhielten. Ebenso waren im Vergleich zu den beiden anderen Therapiegruppen die 1-,3- und 5-Jahresüberlebensraten mit 61%, 16% und 6% niedriger. Bei Patienten mit nicht resektabeln Tumoren und vorliegenden Kontraindikationen für palliative Behandlungsformen, kam eine rein supportive-Behandlung zum Einsatz kam. Die rein supportive Therapie stellt in der Behandlung des HCC einen wichtigen Aspekt dar, weil bei einem Großteil der Erkrankten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits weit fortgeschrittene Tumorstadien vorliegen, wo weder operative noch palliative Behandlungsformen möglich sind. Im Vordergrund stehen hier insbesondere eine suffiziente Schmerztherapie und die Behandlung von Aszites [120]. Die mediane Überlebenszeit war in diesem Kollektiv wie zu erwarten mit 17 Monaten deutlich geringer, im Vergleich zu den Patienten, die initial in kurativer Absicht operiert wurden (61 Monate). Auch zeigte sie sich verkürzt gegenüber der Therapiegruppe, wo eine palliativ-operative-multimodale Therapie zum Einsatz kam (42 Monate). Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 83%, 17% und 0%. Somit konnten mit Blick auf das 1-Jahresüberleben ähnliche Überlebensraten erhoben werden, wie in den beiden anderen Therapiegruppen. Die 3- und 5-Jahresüberlebensrate zeigte sich jedoch deutlich geringer. Im Vergleich zu den Erkrankten, welche mittels regionaler Chemotherapie (TACE, HAI) therapiert worden waren, zeigten sich ähnlich mittlere Überlebenszeiten. Überraschenderweise konnten bei den rein supportiv behandelten Patienten eine höhere 1-Jahresüberlebensrate im Vergleich zur Chemotherapiegruppe ermittelt werden. In Bezug auf das 3- und 5-Jahresüberleben zeigten sich vergleichbare Überlebensraten. Eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit mittels Chemotherapie im Vergleich zu den rein supportiv therapierten Erkrankten konnte in diesem Studienkollektiv nicht erhoben werden. Möglicherweise ist dies aber auch auf die geringe Patientenzahl (n=6), welche „best supportiv care“ erhielten zurückzuführen.

Auch in der aktuellen Literatur wird der Stellenwert der TACE in der Therapie des HCC und deren Effekt auf eine mögliche Überlebenszeitverlängerung kontrovers diskutiert. In der Literatur finden sich signifikante Tumoransprechraten auf die Therapie von 17-62%. Vollständige Tumorremission unter der Therapie ist mit 0-5% selten [56]. In verschiedenen Studien konnte durch die Durchführung einer TACE eine höhere Lebenserwartung im Vergleich zur rein supportiv therapierten Kontrollgruppe erreicht werden [18] [26] [68] [90]. In eine randomisierten spanischen Studie mit einem Studienkollektiv von 112 Erkrankten lagen die 1- und 2-Jahresüberlebensraten mit 82% und 63% signifikant über denen in der Kontrollgruppe, welche rein supportiv behandelt wurde (63% und 27%). Die in der Literatur angegebenen 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten liegen je nach Studie bei 57-93% für das 1-Jahresüberleben, 16-67% für das 3-Jahresüberleben und 1- 8% für das 5-Jahresüberleben [18] [24] [26] [56] [90]. Die in unserem Studienkollektiv erhobenen Überlebensraten zeigten ähnliche Ergebnisse. In anderen Studien konnte wiederum, wie auch in unserem Kollektiv, durch die Therapie mit TACE keine signifikante Lebensverlängerung gegenüber alleinigen supportiven Maßnahmen nachgewiesen werden [16] [49] [132] .

Im Vergleich zu den Patienten, welche mittels HAI therapiert wurden, zeigten die Erkrankten wo TACE zum Einsatz kam, sowohl eine höhere mediane Überlebenszeit (TACE 16 Monate, HAI 7 Monate) als auch bessere 1-,3- und 5-Jahresüberlebensraten (TACE 64%, 16%, 7%) (HAI 43%, 14%, 0%). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht ermittelt werden. In der aktuellen Literatur finden sich derzeit unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Vergleichs beider Therapieformen. In einer Studie aus Korea konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, welche mit TACE behandelt wurden, im Vergleich zur Probanden, welche mittels HAI therapiert wurden ermittelt werden. Die mediane Überlebenszeit in der TACE Gruppe lag hier bei 15 Monaten und in der HAI Gruppe bei nur 4 Monaten [103]. Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie aus Japan im Vergleich beider Therapieformen kein eindeutiger Therapievorteil für eines der beiden Verfahren erhoben werden [97].

4.3. Schlussfolgerung

Das Hepatozelluläre Karzinom ist weltweit der fünfthäufigste Tumor mit steigender Inzidenz und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist es die führende Todesursache. Der wichtigste Risikofaktor für die HCC-Entstehung ist unabhängig von der Äthiologie eine vorliegende Leberzirrhose. Als Hauptursache für die Entstehung der Zirrhose sind je nach Region Alkoholabusus und chronisch virale Hepatitiden und die nicht-alkoholische Steatohepatitis anzusehen Entscheidend für die Überlebenszeit ist neben den jeweiligen Therapieverfahren das bestehende Tumorstadium bei Diagnosestellung. In den 3 verschiedenen Klassifikationen nach UICC, OKUDA und BCLC gehen hohe Tumorstadien, unabhängig von verschiedenen Therapieformen, jeweils signifikant mit einem verminderten Langzeitüberleben einher. Ebenso korrelieren bei vorliegender Leberzirrhose hohe Child-Pugh-Stadien signifikant mit verkürztem Langzeitüberleben. Die Serumkonzentrationen hepatischer Syntheseparameter (Serumalbumin, Serumcholinesterase), die AFP-Konzentrationen als auch der Bilirubinwert können unabhängig vom Child-Pugh Stadium als prognostische Vorhersagewerte dienen. Der Tumormarker Alpha-Fetoprotein ist ein Marker mit geringer Sensitivität und Spezifität.

Anhand der hier erhobenen Daten und des aktuellen Literaturstudiums kann gesagt werden, dass durch die Vielzahl von zur Verfügung stehenden Therapieformen und bei zudem aktuell unübersichtlicher Studienlage die Auswahl der optimalen Therapie für Patienten mit HCC erschwert ist. Das therapeutische Vorgehen ist jedoch im Wesentlichen abhängig von der Größe und Lokalisation der Leberläsionen, der Anzahl der Tumorknoten, vom Stadium der meist zugrundeliegenden Lebererkrankung als auch vom Allgemeinzustand des Patienten. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung für potentiell kurative Therapieansätze und ein verbessertes Langzeitüberleben essentiell ist. Die besten Überlebensraten können für Patienten mit kleinen singulären Tumoren (≤3cm) und guter Leberfunktion (Child-Pugh A) mittels Leberteilresektion und für Patienten mit großen singulären Herden (≤ 5 cm) oder multifokalem Tumorwachstum (3 Herde ≤ 3cm) mittels Lebertransplantation erzielt werden. Lokale, perkutane Verfahren stellen aktuell die besten Therapieoptionen bei kleinen, kurativ aber nicht

resektablen Tumoren dar, wobei vor allem die Radiofrequenzablation und die Ethanolinjektion verbreitet sind. Für Patienten mit kleinen Tumoren und eingeschränkter Leberfunktion konnten im Vergleich zur Resektion ähnliche Überlebensraten nachgewiesen werden. Regionale Chemotherapieverfahren wie TACE oder HAI stellen eine rein palliative Therapie für Patienten mit großen multifokalen nicht resektablen Tumoren dar. In einigen Arbeiten konnte für die Verfahren eine signifikante Überlebenszeitverlängerung im Vergleich zu rein supportiver Therapie nachgewiesen werden. Andere Studien wiederum ergaben keine Unterschiede im Langzeitüberleben, was möglicherweise durch die unterschiedliche technische Durchführung bei dem Verfahren bedingt ist. Die Kombinationstherapie aus TACE und RFA scheint der alleinigen Behandlung mittels Chemoembolisation überlegen zu sein.

Bei fortgeschrittenen Tumoren, bei denen keine operativ, lokal-ablativ oder regional-medikamentöse Verfahren möglich sind, ist der Einsatz von systemischen zielgerichteten Therapien, welche Signaltransduktionswege hemmen, die in der Krebsentwicklung und für das Tumorwachstum auch im Spätstadium wichtig sind, von entscheidender Bedeutung. Auf Grund der starken Hypervaskularisation, welche das HCC aufweist, ist eine wichtige Strategie in der molekularen Therapie die Hemmung von VEGF (vascular endothelial growth factor). Für den Multikinaseinhibitor Sorafenib, der eine starke VEGF- und Raf-Hemmung bedingt, konnte bereits eine signifikante Verlängerung des Überlebens nachgewiesen werden. Weitere zielgerichtete Therapien, die die molekulare Pathogenese des HCC berücksichtigen, als auch die Kombiantion von Sorafenib und TACE, werden aktuell noch untersucht.

5. Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist derzeit weltweit der 5. häufigste Tumor und stellt die 3. häufigste tumorbedingte Todesursache dar. Bezüglich der geographischen Inzidenz wird zwischen Regionen mit hohem (Südostasien, Zentralafrika) und niedrigerem Erkrankungsrisiko (Europa, Nordamerika) unterschieden. Leberzirrhose, chronisch virale Hepatitiden und Alkoholabusus zählen neben selteneren hereditären Stoffwechselerkrankungen zu den wichtigsten ätiologischen Faktoren. Therapieverfahren sind chirurgische Interventionen (Tumorresektion, Lebertransplantation), lokal-ablative bzw. lokal-medikamentöse Therapieformen (transarterielle Chemoembolisation, Radio-frequenzablation, hepatic arterial infusion), systemische Chemotherapie und bislang noch experimentelle Gentherapie und molekulare Therapie. In dieser Studie wurden die Daten von 86 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der chirurgischen Universitätsklinik Ulm in Behandlung waren. Die Daten wurden mittels eines tabellarischen Erhebungs-bogens anhand der Krankenakten erfasst. Zur Erhebung und Auswertung der Daten wurden Microsoft Excel und Winstat für Microsoft Excel verwendet. Der Spearmans-Rangkorrelationskoeffizient wurde zur Korrelationsanalyse verwendet. Hierbei wurde ein P-Wert von kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Die Überlebenszeitanalyse erfolgte nach der Kaplan-Meier- Methode. Ziel der Arbeit war eine Analyse der Grundkrankheiten und Risikofaktoren, welche ursächlich für die Entstehung des HCC angesehen werden können. Zudem sollte eine Überlebenszeitanalye in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren und Therapieverfahren erfolgen und prognostische Vorhersagewerte identifiziert werden. Die Ergebnisse wurden mit den Angaben in der Literatur verglichen und diskutiert. Männer waren mit 83% häufiger betroffen als Frauen (17%). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug bei Erstdiagnose 66,5 Jahre. Die häufigste Grunderkrankung und somit der wichtigste Risikofaktor für die HCC Entstehung war bei 80% der Patienten eine Leberzirrhose. Bei 87% bestand zum Diagnosezeitpunkt ein Child-Pugh Stadium A. Ursächlich für die Zirrhose war bei 48% ein Alkoholabusus, bei 33% chronische virale Hepatitiden, bei 3% eine Hämachromatose und bei 6% ein Alkoholabusus in Kombination mit einer viralen Hepatitis. Bezogen auf das Gesamtkollektiv lag bei 41% eine chronische Hepatitis und bei 47% ein Alkoholabusus vor. Bei 59% der Erkrankten

waren zum Diagnosezeitpunkt die Serumalbumin- und bei 70% die Serumcholinesterasekonzentrationen erniedrigt. 36% der Patienten zeigten erhöhte Bilirubinkonzentrationen und 81% hatten erhöhte Serumkonzentrationen des Tumormarkers Alpha-Fetoprotein (AFP), wobei nur 25% deutlich erhöhte Konzentrationen größer/gleich 500 µg/L zeigten. Die mittlere Überlebenszeit aller Patienten betrug 21,5 Monate, bei 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten von 72%, 35% und 19%. Hohe Tumorstadien nach UICC (Union internationale contre le cancer), OKUDA und BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer), hohe Child-Pugh-Stadien bei Leberzirrhose und ein großer hepatischer Tumorbefall in % bezogen auf das Lebervolumen gingen jeweils signifikant mit einem verminderten Langzeitüberleben einher. Normwertige hepatische Syntheseparameter (Serumalbumin und Serumcholinesterase) und Bilirubinkonzentrationen, bestimmt zum Diagnosezeitpunkt, korrelierten mit einem verbessertem Langzeitüberleben und dienen somit unabhängig vom Child-Pugh Stadium als prognostische Vorhersagewerte. Hohe AFP Konzentrationen korrelierten signifikant mit verkürztem Gesamtüberleben, wobei diese nur bei 25% mit größer/gleich 500 µg/L stark erhöht waren, was die niedrige Sensitivität des Tumormarkers wiederspiegelt. Bezüglich der Langzeitüberlebensraten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen. Bei 21% der Patienten kam eine rein operative Therapie zum Einsatz, bei 13% wurden palliativ-operative-multimodale Therapieformen angewandt, 59% wurden mittels regionaler Chemotherapie behandelt und 7% wurden rein supportiv therapiert. Das beste Langzeitüberleben konnte mit einer 5-Jahres-Überlebensrate (5JÜR) von 56% (mediane Überlebenszeit 62 Monate) bei rein operativer Therapie erzielt werden. Bei palliativ-operativ-multimodaler Therapie lag die 5JÜR bei 18% (mediane Überlebenszeit 42 Monate) und bei palliativ-regionaler Chemotherapie bei 6% (mediane Überlebenszeit 16 Monate). Rein supportiv Therapierte lebten im Mittel 17 Monate, die 5JÜR betrug 0%. Somit konnten mittels rein operativer Therapie und mit palliativ-operativ-multimodalen Therapieformen im Vergleich zu regionaler Chemotherapie und rein supportiver Therapie signifikant verbesserte Überlebensraten erzielt werden. Nahezu identisches Langzeitüberleben zeigte sich bei rein supportiver Therapie und regionaler Chemotherapie. Ein signifikanter Überlebenszeitvorteil konnte in dieser Studie in der Chemotherapiegruppe nicht erzielt werden.

6. Literaturverzeichnis

1 Abdalla E, Belghiti J, Colombat M, Degos F, Degott C, Durand F, Farges O, Mognol P, Regimbeau JM: Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 10: 69-73 (2004)

2 Abdelkader A, Balzer JO, Bechstein WO, Eichler K, Nabil M, Rao P, Vogl TJ, Zangos S, Zeuzem S: Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results. Rofo. 179: 1113-1126 (2007)

3 Abdelkader A, Emami AH, Nabil M, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Rao P, Vogl TJ, Zangos S: Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant,bridging, and symptomatic indications. Eur J Radiol. 72: 505-516 (2009)

4 Abou-Alfa G, Blumgart LH, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Jarnagin WR, Liau KH, Stipa F, Yoon SS: Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Cancer. 106: 1331-1338 (2006)

5 Adusumilli S, Hussain HK, Marrero JA, Willatt JM: MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. Radiology. 247: 311-330 (2008)

6 Ahn SH, Chon CY, Han KH, Kim JK, Lee do Y, Lee HW, Moon YM, Park JY, Yoon YJ: Repetitive short-course hepatic arterial infusion chemotherapy with high-dose 5-fluorouracil and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer. 110: 129-137 (2007)

7 Ahn YS, Byun JH, Cho YK, Chung JW, Kim JK, Kim MY, Kim WT, Park YO: Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. Cancer. 112: 352-361 (2008)

8 Akiyama M, Eguchi K, Fujimoto M, Ichikawa T, Miuma S, Miyaaki H, Nakao K, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S: Significance of trans-hepatic arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. Oncol Rep. 20: 353-357 (2008)

9 Alberti A, Baccarini P, Beaugrand M, D'Errico A, De Mitri MS, Grigioni W, Pisi E, Pontisso P, Poussin K, Simon N, et al.: HCV-associated liver cancer without cirrhosis. Lancet. 345: 413-415 (1995)

10 Alberti A, Balbi M, Casarin P, Donadon V, Vario A: Association between hepatocellular carcinoma and type 2 diabetes mellitus in Italy: Potential role of insulin. World J Gastroenterol. 14: 5695-5700 (2008)

11 Albrecht T: HCC-Screening. Radiologe 48: 33-38 (2007)

12 Alcázar R, Amate JM, Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z: Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol. 9: 31 (2009)

13 Alexander GJ, Brown AS, Davies SE, Nash KL, Woodall T: Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. World J Gastroenterol. 16: 4061-4065. (2010)

14 Allgaier HP, Ambrosi C, Bartolozzi C, Blum HE, Fornari F, Garbagnati F,Lencioni R, Marchianò A, Mazzaferro V, Quaretti P, Rossi S, Tolla GD: Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. Radiology. 217: 119-126 (2000)

15 Allgaier HP, Becker G, Blum HE, Olschewski M, Zähringer A: Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study. Hepatology. 45: 9-15 (2007)

16 Allgaier HP, Blum HE, Deibert P, Hering M, Rossi S, Zuber I: [Hepatocellular carcinoma: percutaneous ethanol injection/transarterial chemoembolization/radiofrequency thermoablation]. [Article in German] Praxis (Bern 1994). 89: 1056-1060 (2000)

17 Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME: Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. J Clin Oncol. 27:1485-1491 (2009)

18 Amorati P, Arienti V, Biselli M, Celi A, Gasbarrini G, Mucci F, Re G, Rossi C, Roversi R, Stefanini GF: Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. Cancer. 75: 2427-2434 (1995)

19 Anand AJ, Jenkins RL, Stuart KE: Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer. 77: 2217-22 (1996)

20 Anderson CD, Brown DB, Chapman WC, Crippin JS, Darcy MD, Lowell JA, Majella Doyle MB, Shenoy S, Stuart JE, Vachharajani N: Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. Ann Surg. 248: 617-625 (2008)

21 Ando E, Fukumori K, Kuromatsu R, Okuda K, Sata M, Sumie S, Tanaka M, Yamashita F, Yano Y, Yutani S: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. Cancer. 95: 588-595 (2002)

22 Ando K, Fuki S, Hayashi Y, Ikawa H, Imoto S, Kim SR, Kudo M, Matsuoka T, Mita K, Sasase N, Taniguchi M: Long-term outcome of percutaneous ethanol injection therapy for minimum-sizedhepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 14:1997-2002. (2008)

23 Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Chiaramonte M, Craxi A, Galante D, Gasbarrini G, Manghisi OG, Mazzanti R, Medaglia C, Pilleri G, Rapaccini GL, Simonetti RG, Stroffolini T, Taliani G, Tosti ME, Villa E: Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. J Hepatol. 29: 944-952 (1998)

24 Andreone P, Bernardi M, Biselli M, Cammà C, Cursaro C, Gasbarrini G, Gramenzi A, Lorenzini S, Ricca Rosellini S, Rossi C, Stefanini GF, Trevisani F: Transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a case-controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol. 3: 918-925 (2005)

25 Annunziata A, Daniele B, De Maio E, Di Maio M, Gallo C, Perrone F, Pignata S, Signoriello G: Tamoxifen is not effective in good prognosis patients with hepatocellular carcinoma. BMC Cancer. 6:196 (2006)

26 Aponte J, Ayuso C, Bruix J, Coll S, Llovet JM, Montaña X, Muchart J, Planas R, Real MI, Rodés J, Sala M, Solà R: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet. 359: 1734-1739 (2002)

27 Arbuck S, Bogaerts J, Dancey J, Dodd L, Eisenhauer EA, Ford R, Gwyther S, Kaplan R, Lacombe D, Mooney M, Rubinstein L, Sargent D, Schwartz LH, Shankar L, Therasse P, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 45: 228-247 (2009)

28 Arvaniti V, Burroughs AK, Germani G, Marelli L, Misseri M, Pinelopi M, Pleguezuelo M, Xiruochakis E: Evidence-based diagnosis and locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2: 761-784 (2008)

29 Askari F, Barrat A, Conjeevaram HS, Fontana RJ, Lok AS, Marrero JA, Su GL: Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. Hepatology. 41: 707-716 (2005)

30 Assefa S, Kalra M, Kaul AK, Kaul R Mayes J: Role of sex steroid receptors in pathobiology of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 14: 5945-5961 (2008)

31 Bachellier P, Jaeck D, Lemarque P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P: Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. World J Surg. 25: 689-692 (2001)

32 Bae SH, Cheong JY, Cho SW, Choi BG, Choi JY, Chun HJ, Han KH, Hwang JS, Im HU, Jang BK, Kim SG, Kim YS, Park JY, Seo YS, Um SH, Woo HY, Yim HJ, Yoon SK: A randomized comparative study of high-dose and low-dose hepatic arterial infusion chemotherapy for intractable, advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 65: 373-382 (2010)

33 Baek YH, Choi JC, Han SY, Jang JS, Kim BH, Kim KT, Koh IY, Lee SW, Park EH, Roh MH: Evaluation of predictive value of Okuda, TNM, CLIP and JIS staging systems for hepatocellular carcinoma patients. Korean J Hepatol.13: 196-207 (2007)

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

35 Beaugrand M, Bruix J, Burroughs AK, Christensen E, Colombo M, Lencioni R, Llovet JM, Pagliaro L, Rodés J, Sherman M: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 35: 421-430 (2001)

36 Bechstein WO, Hammerstingl R, Strey CW, Trojan J, Vogl TJ, Zeuzem S: Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Dtsch Arztebl 104: A-3326 / B-2925 / C-2823 (2007)

37 Belghiti J, Carr BI, Greig PD, Lencioni R, Poon RT: Treatment before liver transplantation for HCC. Ann Surg Oncol. 15: 993-1000 (2008)

38 Belghiti J, Cleary KR, Curley SA, Do KA, Ellis LM, Esnaola NF, Lauwers GY, Mirza N, Nagorney DM, Rashid A, Regimbeau JM, Vauthey JN: Simplified staging for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. 20: 1527-1536 (2002)

39 Benson AB, Gish RG, Marrero JA: A multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Hepatol (N Y). 6: 1-16 (2010)

40 Berna M, Caselmann WH, Klostermann C, Pilz T, Rabe C, Sauerbruch T, Schild HH: Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 7: 208-215 (2001)

41 Bernardi M, Caraceni P, D'Intino PE, Gasbarrini G, Gozzetti G, Grazi GL, Mazziotti A, Pizzo M, Stefanini GF, Trevisani F: Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. Cancer. 75: 2220-2232 (1995)

42 Blanc JF, Bolondi L, Borbath I, Bruix J, de Oliveira AC, Forner A, Galle PR, Gane E, Giannaris T, Greten TF, Häussinger D, Hilgard P, Llovet JM, Mazzaferro V, Moscovici M, Porta C,Raoul JL, Ricci S, Santoro A, Schwartz M, Seitz JF, Shan M, Voliotis D, Zeuzem S: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 359: 378-390 (2008)

43 Bleck JS, Galanski M, Greten TF, Kirchhoff T, Klempnauer J, Kubicka S, Manns MP, Papendorf F, Wohlberedt T: Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. Br J Cancer. 92: 1862-1868 (2005)

44 Blum HE, Spangenberg HC, Thimme R, Von Weizsäcker F: Best supportive care of hepatocellular carcinoma. Internist (Berl). 45: 777-785 (2004)

45 Blum HE, Spangenberg HC, Thimme R: Der Leberrundherd. Dtsch Arztebl 104: A 2279–88 (2007)

46 Blum HE: Hepatocellular carcinoma: therapy and prevention. World J Gastroenterol. 11:7391-7400 (2005)

47 Blum HE: Schwerpunkt Leberzellkarzinom, Epidemiologie, Diagnostik und Prävention. Gastroenterologe 2: 6-11 (2007)

48 Bruix J, Burroughs A, Llovet JM: Hepatocellular carcinoma. Lancet. 362: 1907-1917 (2003)

49 Bruix J, Llovet JM, Sala M: Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl. 6: 11-15 (2000)

50 Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 42: 1208-1236 (2005)

51 Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 53: 1020-2. doi: 10.1002/hep. 24199 (2011)

52 Buckels JA, Guo B, Hegab B, Hyde C, Mirza DF, Silva MA: Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut. 57: 1592-1596 (2008)

53 Büchler MW, Glimm H, Heining C, Hoffmann K, Jaeger D, Radeleff B, Richter G, Schemmer P, Schenkel I, Schirrmacher P, Schmidt J,v on Kalle C, Zahlten-Hinguranage A: Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation - HeiLivCa [ISRCTN24081794]. BMC Cancer. 8:349 (2008)

54 Bustamante M, Castroagudín JF, Conde R, Martínez J, Molina E, Otero E, Segade FR, Tomé S, Varo E: Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a thirteen-year single-center experience. Transplant Proc. 40: 2975-2977 (2008)

55 Cecere A, Gattoni A, Marotta F, Vangieri B: The pathogenesis of hepatocellular carcinoma is multifactorial event. Novel immunological treatment in prospect. Clin Ter. 155: 187-199 (2004)

56 Chamuleau RA, Gouma DJ, Jansen MC, van Delden OM, van Gulik TM, van Hillegersberg R: Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. Eur J Surg Oncol. 31: 331-347 (2005)

57 Chan HH, Chen TA, Chen WC, Cheng JS, Hsu PI, Lai KH, Li WL, Liang HL, Lin CK, Lin CP, Lo GH, Tsai WL, Yu HC: Clinical trial: percutaneous acetic acid injection vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma--a long-term follow-up study. Aliment Pharmacol Ther. 28: 304-311 (2008)

58 Chan HL, Lai PB, Limquiaco JL, Wong GL, Wong VW: Evaluation of model for end stage liver disease (MELD)-based systems as prognostic index for hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 24:63-69 (2009)

59 Chan P, Epstein R, Poon RT, Yau T: Management of advanced hepatocellular carcinoma in the era of targeted therapy. Liver Int. 29: 10-17 (2009)

60 Chen MS, Gao HJ, Li JQ, Li P, Liang HH, Pang XH, Peng ZW, Zhang YJ, Zhang YQ: Effectiveness of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 88: 2529-2532 (2008)

61 Chen PJ, Yeh SH: Gender disparity of hepatocellular carcinoma: the roles of sex hormones. Oncology. 78 Suppl 1:172-179 (2010)

62 Chen YC, Hsu CW, Lin CC, Lin CJ, Lin SM: Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. Gut. 54: 1151-1156 (2005)

63 Cheng BQ, Fan W, Jia CQ, Liu CT, Wang QL, Yi CH, Zhang ZL: Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. JAMA. 299: 1669-1677 (2008)

64 Chijiiwa K, Hiyoshi M, Kai M, Kondo K, Maehara N, Nagano M, Nakao H, Ohkuwa Y, Ohuchida J: Comparison of seven prognostic staging systems in patients who undergo hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology. 54: 1534-1538 (2007)

65 Choi JS, Choi SB, Kim B, Kim KS, Lee JG, Lee WJ, Yoon DS: The prognosis and survival analysis according to seven staging systems of hepatocellular carcinoma following curative resection. Hepatogastroenterology. 55: 2140-2145. (2008)

66 Choi JS, Kang CM, Kim BR, Kim KS, Lee JG, Lee WJ, Park JS, Yoon DS: The actual five-year survival rate of hepatocellular carcinoma patients after curative resection. Yonsei Med J. 47: 105-112 (2006)

67 Choi SS, Diehl AM, Jou J: Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. 28: 370-379 (2008)

68 Chung GE, Chung JW, Hwang SY, Kim HY, Kim JS, Kim YJ, Lee HS, Lee JH, Yoon JH: Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. Radiology. 258: 627-634 (2011)

69 Chung H, Haji S, Inoue T, Ishikawa E, Kitai S, Kudo M, Minami Y, Takahashi S, Tatsumi C, Ueda T, Ueshima K: Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy. Oncology. 72 Suppl 1: 98-103 (2007)

70 Chung H, Kudo M, Osaki Y: Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol. 38: 207-215 (2003)

71 Chutaputti A, Hou JL, Yuen MF: Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region. J Gastroenterol Hepatol. 24: 346-353 (2009)

72 Cianciara J, Stefaniuk P, Wiercinska-Drapalo A: Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma.World J Gastroenterol. 16: 418-24 (2010)

73 Clavien PA, Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T: Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. Am J Transplant. 6: 2644-2650 (2006)

74 Cortez-Pinto H, de Moura MC, Fatela N, Glória H, Marinho R, Marques-Vidal P, Martins A, Mendes N, Ramalho F, Silva S, Távora I: Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Int. 26: 680-687 (2006)

75 Daniele B, De Maio E, Di Maio M, Gallo C, Morabito A, Perrone F, Piccirillo MC, Pignata S: Is human hepatocellular carcinoma a hormone-responsive tumor? World J Gastroenterol. 14: 1682-1689. (2008)

76 de Guevara LL, Furuse J, Papandreou C, Venook AP: The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. Oncologist. 15 Suppl 4: 5-13 (2010)

77 Deguchi A, Himoto T, Kitanaka A, Kuriyama S, Kurokohchi K, Masaki T, Mohammad HS, Miyoshi H, Taminato T, Watanabe S, Yoneyama H: A combination therapy of ethanol injection and radiofrequency ablation under general anesthesia for the treatment of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 14: 2037-2043 (2008)

78 Del Gaudio M, Dente M, Ercolani G, Giaccaglia V, Lauro A, Mercantini P, Nigri G, Pinna AD, Ramacciato G: Hepatic resections for hepatocarcinoma in the XXI century. Minerva Chir. 63: 45-60 (2008)

79 Dietrich GD, Geier A, Tacke J, Gartung C, Matern S: Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Dtsch Arztebl 12; 100: A 772–782 (2003)

80 Dobritz M, Eckel F, Fend F, Lersch C, Schmid RM, Schulte-Frohlinde E, von Delius S: Hepatocellular carcinoma associated with hereditary hemochromatosis occurring in non-cirrhotic liver. Z Gastroenterol. 44: 39-42 (2006)

81 Dombrowski F, Evert M: Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. Pathologe. 29: 47-52 (2008)

82 Dong J, Guo D, Huang Z, Liu Y, Lu W, Shi S: Comparison of four current staging systems for Chinese patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection: Okuda, CLIP, TNM and CUPIJ. Gastroenterol Hepatol. 23: 1874-1878 (2008)

83 D'Onofrio M, Guglielmi A, Iacono C, Pachera S, Ruzzenente A, Sandri M, Valdegamberi A: Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. Am J Gastroenterol. 103: 597-604. (2008)

84 Eguchi H, Imaoka S, Ishikawa O, Noda T, Ohigashi H, Sasaki Y, Yamada T, Yano M: Usefulness of the CLIP scoring system for prediction of postoperative prognosis of patients with large hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 16: 538-545 (2009)

85 El-Serag HB, Rudolph KL: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology. 132: 2557-2576 (2007)

86 El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. J Clin Gastroenterol. 35(5 Suppl 2): S72-78 (2002)

87 English JC, Serrao R, Zirwas M: Palmar erythema. Am J Clin Dermatol. 8: 347-356 (2007)

88 Esnaola NF, Pawlik TM, Vauthey JN: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: similar long-term results despite geographic variations. Liver Transpl. 10(2 Suppl 1): 74-80 (2004)

89 Evans TR, Roxburgh P: Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: are we making progress? Adv Ther. 25:1089-1104 (2008)

90 Fan ST, Lam CM, Liu CL, Lo CM, Ngan H, Poon RT, Tso WK, Wong J: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology. 35: 1164-1171 (2002)

91 Fassio E: Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. Ann Hepatol. 9 Suppl:119-122 (2010)

92 Ferenci P, Gangl A, Kutilek M, Müller C, Oesterreicher C, Schöniger-Hekele M: Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. Gut. 48:103-109 (2001)

93 Fevery J, Van Roey G, Van Steenbergen W: Hepatocellular carcinoma in Belgium: clinical and virological characteristics of 154 consecutive cirrhotic and non-cirrhotic patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 12: 61-66 (2000)

94 Frati L, Iodice F, Minozzi M, Papa A, Rossi L, Tomao S, Zoratto F: Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma. World J Gastrointest Oncol. 2: 348-359 (2010)

95 Frühauf M, Lange S, Niederau C, Thiel A: Cutaneous signs of liver disease: value for prognosis of severe fibrosis and cirrhosis. Liver Int. 28:659-666 (2008)

96 Fujishima T, Kawabe T, Koike Y, Obi S, Omata M, Sato S, Shiina S, Tateishi R, Teratani T, Yoshida H: Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. Cancer. 103: 1201-1209. (2005)

97 Fujiyama S, Hinotsu S, Kasugai H, Kudo M, Kumada T, Okusaka T, Osaki Y, Saisho H, Sata M, Sato K, Sato T, Shioyama Y, Tanaka K, Yamamoto S: Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. J Hepatol. 51: 1030-1036 (2009)

98 Gallinger S, Greig PD, Langer B, Levy I, Sherman M: Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. Ann Surg. 234: 206-209 (2001)

99 Garon D, Lechevrel M, Paget V, Sichel F: Aflatoxin B(1)-induced TP53 mutational pattern in normal human cells using the FASAY (Functional Analysis of Separated Alleles in Yeast). Mutat Res. 656: 55-61 (2008)

100 Gates VL, Ibrahim SM, Kulik L, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Omary RA, Ryu RK, Salem R.Sato KT: Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. World J Gastroenterol. 14:1664-1669 (2008)

101 Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD, Waked I: Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J Gastroenterol 14: 4300-4308 (2008)

102 Goto T, Imamura J, Kanai F, Kato N, Kawabe T, Masuzaki R, Obi S, Ohki T, Omata M, Sato T, Shiina S, Tateishi R, Yoshida H: Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. Hepatol Int. 3: 544-550 (2009)

103 Gwon DI, Kim JH, Kim KM, Kim SY, Ko GY, Sung KB, Yoon HK: Transcatheter arterial chemoembolization vs. chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis. Aliment Pharmacol Ther. 29: 1291-1298 (2009)

104 Hanke M, Kubicka S, Manns M, Rudolph KL, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C: Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. Liver. 20: 312-318 (2000)

105 Hashizume H, Hirokawa T, Kakizaki S, Kojima A, Mochida Y, Mori M, Ohwada S, Sato K, Shimura T, Sohara N, Sunose Y, Takagi H: Primary liver cancers with nonalcoholic steatohepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 19: 827-834 (2007)

106 Hatano E, Ikai I, Machimoto T, Nakajima A, Seo S, Tada M, Taura K, Uemoto S, Yasuchika K: Influence of coexisting cirrhosis on outcomes after partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria: an analysis of 293 patients. Surgery. 142: 685-694 (2007)

107 Hebestreit A, Hellerbrand C.Kirchner G, Kirovski G, Schlitt HJ, Schölmerich J, Stoeltzing O: Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. Int J Clin Exp Med. 3: 169-179 (2010)

108 Hou SM, Hu JT, Jeng CM, Lai YC, Liu HT, Shih CY, Sung YC, Wu CH, Yang SS, Chen TK: Hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. World J Gastroenterol. 9: 2666-2670 (2003)

109 Huang L, Li BK, Li JQ, Xu L, Yuan YF, Zhang YQ: Clinicopathologic features and long-term outcomes of Chinese patients with hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. Dig Surg. 25:376-382 (2008)

110 Johnson PJ: Hepatocellular carcinoma: is current therapy really altering outcome? Gut. 51: 459-462 (2002)

111 Kagawa T, Koizumi J, Kojima S, Mine T, Nagata N, Numata M, Watanabe N, Watanabe T: Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma: comparison with surgical resection. Cancer. 116: 3638-3644 (2010)

112 Keeffe EB, Nguyen MH: Screening for hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol. 35(5 Suppl 2): 86-91 (2002)

113 Kellner-Weldon F, Saar B: Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. Liver Int. 28: 189-199 (2008)

114 Kim C, Ochoa ER, Song J: Sleeping Beauty-mediated suicide gene therapy of hepatocellular carcinoma. Biosci Biotechnol Biochem. 73: 165-168(2009)

115 Kim JH, Kim JW, Kim PN, Shin YM, Sung KB, Won HJ, Yoon HK: Hepatocellular carcinomas 2-3cm in diameter: Transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs radiofrequency ablation alone. Eur J Radiol 81:e189-93 (2011)

116 Kuydowicz J, Piekarska A, Szymczak W, Zboinska J: Independent prognostic factors in patients with liver cirrhosis. Hepatogastroenterology. 55: 1034-40 (2008)

117 Lai EC, Lau WY: The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. Ann Surg. 249: 20-25 (2009)

118 Lai JP, Roberts LR, Sandhu DS, Tharayil VS: Treatment options for hep carcinoma. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2: 81-92 (2008)

119 Lai JP, Roberts LR. Sandhu DS, Tharayil VS: Treatment options for hepatocellular carcinoma. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2: 81-92 (2008)

120 LaiEC, Lau WY: Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 7: 237-257 (2008)

121 Laspas F, Manataki A, Mylona S, Sotiropoulou E, Thanos L, Tsagouli P, Tsangaridou I: Computed tomography-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment efficacy and complications. J Gastrointestin Liver Dis. 18: 323-328 (2009)

122 Lencioni R, Sanyal AJ, Yoon SK: The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. Oncologist.15 Suppl 4:14-22 (2010)

123 Leong AS, Leong TY: Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 7: 5-15 (2005)

124 Limm W, Tsai N, Wong L.Wong LL: Liver transplant for hepatocellular cancer: a treatment for the select few. Clin Transplant.18: 205-210 (2004)

125 Liu F, Luo J, Zhou L: Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 12: 1175-1181 (2006)

126 Llovet JM, Mazzaferro V, Schwartz M: Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 25: 181-200 (2005)

127 Llovet JM, Pons F, Varela M: Staging systems in hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 7:35-41 (2005)

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

129 McGlynn KA, London WT: Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 19: 3-23 (2005)

130 Mogl MT, Neuhaus P, Nuessler NC, Pascher A, Presser SJ, Schwabe M: An unhappy triad: hemochromatosis, porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma-a case report. World J Gastroenterol. 13: 1998-2001 (2007)

131 Neuhaus P, Wittekind CH: Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II. Springer Berlin Heidelberg S. 43-44 (2007)

132 No authors listed: A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. N Engl J Med. 332: 1256-1261 (1995)

133 No authors listed: A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology. 28:751-755 (1998)

134 No authors listed: Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Hepatology. 31: 840-845 (2000)

135 Nouso K, Takuma Y: Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. World J Gastroenterol. 16: 1436-1441 (2010)

136 Novacek G: Leber und nicht-hepatale Leberwerte. Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen 2: 30-33 (2004)

137 Nzeako UC: Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma: differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. Cancer. 76: 915 (1995)

138 Peck-Radosavljevic M: Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 5: 12-15 (2007)

139 Poon RT: Liver transplantation for solitary hepatocellular carcinoma less than 3 cm in diameter in Child A cirrhosis. Dig Dis. 25: 334-340 (2007)

140 Poon RT: Optimal initial treatment for early hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: transplantation or resection? Ann Surg Oncol. 14: 541-547 (2007)

141 Pöschl G, Seitz HK: Alcohol and cancer. Alcohol Alcohol. 39: 155-165 (2004)

142 Ryder SD: Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. Gut. 52: iii1-8 (2003)

143 Schacherer D, Schoelmerich J, Zuber-Jerger I: The diagnostic approach to hepatocellular carcinoma. Z Gastroenterol. 45: 1067-1074 (2007)

144 Yu JM, Yuan MC: Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 127(5 Suppl 1): S72-78 (2004)

Anhang

A. Tabellen

Tabelle 18 Klassifikation des Primärtumor (T-Stadium) in der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen-Klassifikation)

Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	Solitärtumor 2 cm ohne Gefäßinvasion
T2	• Solitärtumor 2 cm mit Gefäßinvasion • multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner als 2 cm, ohne Gefäßinvasion • Solitärtumor größer 2 cm ohne Gefäßinvasion
T3	• Solitärtumor größer 2 cm mit Gefäßinvasion • multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner größer 2 cm, mit Gefäßinvasion • multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, einer größer 2 cm, mit oder ohne Gefäßinvasion
T4	• multiple Tumoren in mehr als einem Lappen • Tumoren mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder der Vv. Hepaticae

Tabelle 19 Klassifikation des Lymphknotenstatus (N-Stadium) in der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen-Klassifikation)

Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

Tabelle 20 Klassifikation des Fernmetastasenstatus (M-Stadium) in der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen-Klassifikation)

Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 21 UICC (union for international cancer control) Stadium in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen-Klassifikation)

Stadium	**Primärtumor (T)**	**Lymphknotenmetastasen (N)**	**Fernmetastasen (M)**
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Stadium IV A	T4	N0, N1	M0
Stadium IV B	T1-T4	N0, N1	M1

Tabelle 22 Parameter und Punkteverteilung nach OKUDA:

	0 Punkte	**1 Punkt**
Tumorausdehnung	kleiner 50% der Leber	größer/gleich 50% der Leber
Aszites	nein	ja
Bilirubin (mg/dl)	kleiner 3	größer/gleich 3
Albumin (g/dl)	größer 3	kleiner/gleich 3

Tabelle 23 Punkte und Stadien nach OKUDA:

Punktesumme	**Stadium**
0	**I**
1-2	**II**
3-4	**III**

Tabelle 24 Parameter und Punktzahlen nach der CLIP-Klassifikation (Cancer of Liver Italian Program)

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Child-Pugh Stadium	A	B	C
Tumormorphologie	Solitärer Tumor mit Ausdehnung kleiner 50 % der Leber	Multilokulär mit Ausdehnung kleiner 50 % der Leber	Infiltrativ oder Ausdehnung größer/gleich 50 % der Leber
AFP	kleiner 400 ng/dl	größer/gleich 400 ng/dl	(nicht definiert)
Pfortaderthrombose	nein	ja	(nicht definiert)

Tabelle 25 Stadienenteilung des Hepatozellulären Karzinoms nach der BCLC-Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification)

Stadium	PST	Tumor	OKUDA-Stadium	Leberfunktion
A: frühes HCC				
A1	0	Singulärer Herd	I	Keine portale Hypertension, Bilrubin normal
A2	0	Singulärer Herd	I	Portale Hypertension, Bilirubin normal
A3	0	Singulärer Herd	I	Portale Hypertension, erhöhtes Bilirubin
A4	0	3 Herde < 3cm	I-II	Child-Pugh A-B
B: intermediäres HCC	0	groß, mulitlokulär	I-II	Child-Pugh A-B
C: fortgeschrittenes HCC	1-2	Vaskuläre Invasion oder extrahepatischer Befall	I-II	Child-Pugh A-B
D: HCC im Endstadium	3-4	Jede Größe/Verteilung	III	Child-Pugh C

Stadium A und B: Alle Kriterien müssen erfüllt sein.

Stadium C: Mindestens ein Kriterium liegt vor (PST 1-2 oder vaskuläre Invasion/ Fernmetastasen).

Stadium D: Mindestens ein Kriterium liegt vor (PST 3-4 oder OKUDA III/Child-Pugh C

Tabelle 26 Definition Performance Status (PST) nach WHO (World Health Organization) [98]:

PST-Grad	**Aktivität/Allgemeinzustand**
0	Normale Aktivität
1	Symptomatisch, aber vollständig ambulant betreubar
2	Gelegentlich Notwendigkeit zur Bettruhe, Patient verbringt aber weniger als 50 % des Tages im Bett
3	Notwendigkeit mehr als 50 % der Tageszeit im Bett zu verbringen
4	Unfähigkeit das Bett zu verlassen

B. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 BCLC Stadien (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification) und die daraus abzuleitenden Therapieverfahren [51] 7
Abbildung 2 Gesamtpatientengut, Ausfälle und ausgewertete Patienten ... 19
Abbildung 3 Altersverteilung aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom (n=86) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 25
Abbildung 4 Anzahl der Child-Pugh Stadien A, B und C bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatocellulärem Karzinom 26
Abbildung 5 Absolute Häufigkeiten des UICC-Stadium bei Erstdiagnose hepatocelluäres Karzinom im Studienkollektiv 29
Abbildung 6 Absolute Häufigkeiten des BCLC-Stadium bei Erstdiagnose hepatocelluäres Karzinom im Studienkollektiv 30
Abbildung 7 Absolute Häufigkeiten des OKUDA-Stadium bei Erstdiagnose hepatocelluläres Karzinom im Studienkollektiv 30
Abbildung 8 Absolute Häufigkeiten des Tumorbefall x der Leber in % vom Lebervolumen bei Erstdiagnose hepatocelluläres Karzinom im Studienkollektiv 31
Abbildung 9 Absolute Häufigkeiten der bei hepatocelluläres Karzinom angewandten Therapieformen im Patientenkollektiv 32
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Überlebenskurve aller Patienten mit HCC 36
Abbildung 11 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von UICC-Stadien (Union internationale contre le cancer) bei allen Patienten mit HCC bei Erstdiagnose 38
Abbildung 12 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von BCLC-Stadien (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification)) bei allen Patienten mit HCC bei Erstdiagnose 39
Abbildung 13 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der Stadien nach Okuda bei allen Patienten mit HCC bei Erstdiagnose 40
Abbildung 14 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der gemessenen Albuminkonzentration [Albumin] bei Diagnosestellung im Serum 41
Abbildung 15 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der gemessenen Cholinesteraseaktivität [ChE] in kU/l bei Diagnosestellung im Serum 42
Abbildung 16 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der gemessenen Bilirubinkonzentration [Bilirubin] bei Diagnosestellung im Serum 43
Abbildung 17 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der gemessenen AFP-Konzentration [AFP] bei Diagnosestellung im Serum 44
Abbildung 18 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von vorliegender Leberzirrhose bei Erstdiagnose 45
Abbildung 19 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit vom Child-Pugh Stadium und bei Patienten ohne Leberzirrhose bei Erstdiagnose 46
Abbildung 20 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit vom Tumorbefall der Leber bei Erstdiagnose 47
Abbildung 21 Überlebenszeitanalyse bei allen Patienten mit HCC in Abhängigkeit von der Therapie 49

C. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Parameter und zu vergebende Punktzahlen nach der Child-Pugh Klassifikation 4

Tabelle 2 Serumkonzentrationen Albumin in g/l im Studienkollektiv bei Diagnosestellung hepatocelluläres Karzinom als absolute und relative Häufigkeit. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind. 27

Tabelle 3 Serumaktivität der ChE (Cholinesterase) in kU/l im Studienkollektiv bei Diagnosestellung hepatocelluläres Karzinom als absolut und relative Häufigkeit. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind. 28

Tabelle 4 Serumkonzentrationen Gesamtbilirubin in umol/l im Studienkollektiv bei Diagnosestellung hepatocelluläres Karzinom als absolut und relative Häufigkeit. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind. 28

Tabelle 5 Serumkonzentrationen AFP in µg/l im Studienkollektiv bei Diagnosestellung hepatocelluläres Karzinom als absolute und relative Häufigkeit. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind. 29

Tabelle 6 Alter bei Erstdiagnose in Jahren, Geschlechtsverteilung, Hepatits Infektion, Leberzirrhose, Child-Pugh Stadien, Alkoholabusus, Tumorbefall der Leber innerhalb der vier Therapiegruppen und im Gesamtkollektiv aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom 33

Tabelle 7 Serumkonzentrationen von Albumin, Alpha-1-Fetoprotein (AFP), Bilirubin und Cholinesterase-Serumaktivität (ChE) gemessen bei Diagnosestellung hepatocelluläres Karzinom in den jeweiligen Therapiegruppen und im Gesamtkollektiv. 34

Tabelle 8 Tumorstadien nach Okuda, UICC (union for international cancer control) und BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification) innerhalb der Therapiegruppen und im Gesamtkollektiv aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom 35

Tabelle 9 1-, 3-, 5-Jahres-Überlebensraten aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom im Gesamtkollektiv dargestellt als relative und absolute Häufigkeiten. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind. 36

Tabelle 10 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten aller Patienten mit hepatocellulärem Karzinom in Abhängigkeit von UICC-Stadium (Union internationale contre le cancer), BCLC-Stadium (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification) und Okuda-Stadium dargestellt als relative und absolute Häufigkeiten. Das Studienkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind.....37
Tabelle 11 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von der Albuminkonzentration [Albumin] in g/l bei Diagnosestellung im Serum bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind. 41
Tabelle 12 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von der Cholinesteraseaktivität [ChE] in kU/l bei Diagnosestellung im Serum. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitäts-klinikums Ulm mit hepatocellulärem Karzinom behandelt worden sind.....42
Tabelle 13 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von der Bilirubinkonzentration [Bilirubin] bei Diagnosestellung im Serum bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelt worden sind 43
Tabelle 14 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von der [AFP]-Konzentration (Alpha-1-Fetoprotein) bei Diagnosestellung im Serum bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums behandelt worden sind. 44
Tabelle 15 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von vorliegender Zirrhose und Child Stadium bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom bei Diagnosestellung. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums behandelt worden sind 46
Tabelle 16 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von Tumorbefall der Leber in % bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom bei Diagnosestellung. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums behandelt worden sind.....48

Tabelle 17 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten, mittlere Überlebenszeit und Range in Abhängigkeit von angewandter Therapieform bei allen Patienten mit hepatocellulärem Karzinom. Das Patientenkollektiv beinhaltet 86 Patienten, welche im Zeitraum März 1994 bis September 2006 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitäts-klinikums behandelt worden sind.....50
Tabelle 18 Klassifikation des Primärtumor (T-Stadium) in der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen-Klassifikation) 83
Tabelle 19 Klassifikation des Lymphknotenstatus (N-Stadium) in der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen-Klassifikation) 83
Tabelle 20 Klassifikation des Fernmetastasenstatus (M-Stadium) in der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen-Klassifikation) 84
Tabelle 21 UICC (union for international cancer control) Stadium in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen-Klassifikation).....84
Tabelle 22 Parameter und Punkteverteilung nach OKUDA: 84
Tabelle 23 Punkte und Stadien nach OKUDA: 84
Tabelle 24 Parameter und Punktzahlen nach der CLIP-Klassifikation (Cancer of Liver Italian Program).....85
Tabelle 25 Stadienenteilung des Hepatozellulären Karzinoms nach der BCLC-Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification) 85
Tabelle 26 Definition Performance Status (PST) nach WHO (World Health Organization) [98]: 86

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.