

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. D. Häussinger

Prädiktive Faktoren für Therapieansprechen und Überleben  
beim hepatozellulären Karzinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christina Hosnowsky

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Erhardt

Korreferent: Prof. Dr. Blondin

## **Zusammenfassung**

### **Hintergrund und Fragestellung:**

Unter Berücksichtigung multimodaler Therapieansätze sollten mögliche prädiktive Faktoren herausgestellt werden, die sich beim hepatozellulären Karzinom entscheidend auf das Therapieansprechen und das Überleben auswirken.

### **Patienten und Methodik:**

In die Untersuchung wurden alle Patienten mit der Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms, die sich von Januar 1988 bis Dezember 2011 am Universitätsklinikum Düsseldorf vorstellten, einbezogen. Zum besseren Vergleich der Ergebnisse wurde der Gesamtzeitraum in zwei Zeiträume (1988-1999 und 2000-2011) aufgeteilt. Eine multimodale Therapie wurde definiert als initiale Kombinationstherapie zweier Therapieformen oder als sequentielle Kombination verschiedener Therapieformen.

### **Ergebnisse:**

Im Vergleich beider Zeiträume konnte eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 7 (95% CI: 5,81-8,19) auf 10 Monate (95% CI: 8,65-11,35;  $p < 0,0001$ ) beobachtet werden. Mit initialer Radiofrequenzablation wurde die höchste mediane Überlebenszeit von 17 Monaten (95% CI: 9,09-24,91) erreicht. Diese betrug mit initialer chirurgischer Resektion 13 Monate (95% CI: 10,28-15,72). Insgesamt wurde knapp ein Viertel der Patienten mit einer multimodalen Therapie behandelt (24,5%), während 52,7% eine unimodale Therapie und 22,7% keine Therapie erhielten. Unter multimodaler Therapie wurde eine mediane Überlebenszeit von 17 Monaten (95% CI: 12,18-21,82) beobachtet. Im Vergleich dazu lag die mediane Überlebenszeit bei unimodaler Therapie bei 9 Monaten (95% CI: 7,64-10,36;  $p < 0,0001$ ). Im fortgeschrittenen BCLC-Stadium B, C oder D konnte mit multimodaler Therapie eine im Vergleich zur unimodalen Therapie verdoppelte mediane Überlebenszeit beobachtet werden. In einer univariaten Analyse erwiesen sich das Child Pugh Stadium, das BCLC-Stadium, das Okuda Stadium, eine HBV-/HCV-Koinfektion, ein erhöhter AFP-Wert sowie die multimodale Therapie als Prädiktoren für das Überleben. In einer multivariaten Analyse unter Einbeziehung der genannten Faktoren blieb die multimodale Therapie ein unabhängiger Faktor für das Überleben.

### **Schlussfolgerung:**

Eine multimodale Therapie ist mit einer deutlich verlängerten medianen Überlebenszeit assoziiert. Einen deutlichen Benefit erbrachte die multimodale Therapie vor allem für Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium. Auf Grund der vorliegenden Daten sollte die Durchführung einer multimodalen Therapie bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom angestrebt werden.

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms .....	1
1.2 Ätiologie und Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms .....	2
1.3 Klinik des hepatozellulären Karzinoms.....	3
1.4 Therapie des hepatozellulären Karzinoms .....	4
1.5 Multimodale Therapiemöglichkeiten.....	9
1.6 Fragestellung.....	10
<b>2. Patienten und Methoden.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>13</b>
3.1 Parameter bei Diagnosestellung.....	13
3.2 Risikofaktoren für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms.....	15
3.3 HCC-spezifische klinische Parameter bei Diagnosestellung.....	16
3.4 Therapieformen des hepatozellulären Karzinoms.....	18
3.5 Überleben.....	19
3.6 Initiale Therapieformen und Überleben.....	20
3.7 Überleben bei bestehender Child A Zirrhose.....	23
3.8 Überleben bei bestehender Child B und Child C Zirrhose.....	25
3.9 Überleben bei bestehender Hepatitis C- Infektion.....	26
3.10 Überleben bei bestehendem BCLC-Stadium A vs. BCLC-Stadium B-D...	27
3.11 Überleben bei bestehendem Okuda Stadium I, II und III.....	28
3.12 Überleben mit multimodaler Therapie.....	31
3.13 Überleben mit multimodaler Therapie bei bestehender Hepatitis C- Infektion.....	33

3.14	Überleben mit multimodaler Therapie bei bestehender Leberzirrhose Child A-C.....	33
3.15	Überleben mit multimodaler Therapie bei bestehendem BCLC-Stadium A vs. BCLC-Stadium B-D.....	36
3.16	Überleben mit multimodaler Therapie bei bestehenden BCLC-Stadien B, C und D.....	37
3.17	Überleben mit multimodaler Therapie bei bestehendem Okuda Stadium I, II und III.....	39
3.18	Univariate Analyse von Prädiktoren für das Überleben.....	41
3.19	Multivariate Analyse von Prädiktoren für das Überleben.....	42
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>44</b>
<b>5.</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>53</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System.....	5
Abbildung 2:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten aus 1988 - 1999 und aus 2000 - 2011 .....	20
Abbildung 3:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien aus 1988 - 2011.....	21
Abbildung 4:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien aus 1988 - 1999.....	22
Abbildung 5:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien aus 1999 - 2011.....	23
Abbildung 6:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Child A Zirrhose.....	24
Abbildung 7:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Child B Zirrhose.....	25
Abbildung 8:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Child C Zirrhose.....	26
Abbildung 9:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei bestehendem BCLC-Stadium A .....	27
Abbildung 10:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei bestehenden BCLC-Stadien B – D.....	28
Abbildung 11:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Okuda-Stadium I.....	29
Abbildung 12:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Okuda-Stadium II.....	30
Abbildung 13:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Okuda-Stadium III.....	31
Abbildung 14:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie aus 1988 - 2011.....	32

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehender Child A Zirrhose .....	34
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehender Child B Zirrhose .....	35
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehender Child C Zirrhose .....	35
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem BCLC-Stadium A.....	36
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehenden BCLC-Stadien B – D.....	37
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem BCLC-Stadium B .....	38
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem BCLC-Stadium C.....	38
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem BCLC-Stadium D.....	39
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem Okuda-Stadium I.....	40
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem Okuda-Stadium II.....	40
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem Okuda-Stadium III.....	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische und laborchemische Parameter von 607 HCC-Patienten...	14
Tabelle 2:	Risikofaktoren für die HCC-Entstehung (Anteile in %)	16
Tabelle 3:	HCC spezifische klinische Parameter bei 607 HCC-Patienten aus 1988 - 2011	18
Tabelle 4:	Initiale Therapieformen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom aus 1988 - 2011	19
Tabelle 5:	Vergleich von unimodaler, multimodaler und keiner Therapie von 607 HCC-Patienten aus 1988 - 2011	32
Tabelle 6:	Univariate Analyse von Prädiktoren für das Überleben	41
Tabelle 7:	Multivariate Analyse von Prädiktoren für das Überleben	42

## **1. Einleitung**

### **1.1 Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms**

Leberkrebs ist weltweit die sechshäufigste maligne Tumorerkrankung und stellt die dritthäufigste Todesursache bei Krebserkrankung dar. [1-3] Mit weltweit mehr als 500.000 neuen Fällen jährlich, davon rund 50.000 in Europa, macht das hepatozelluläre Karzinom (HCC) fast 6 % aller Krebserkrankungen aus und ist mit 70-85% aller primären Leberkrebsarten weltweit die häufigste Leberkrebsart. [4, 5] Für Männer stellt das hepatozelluläre Karzinom den fünfhäufigsten, für Frauen die neunthäufigste Tumorerkrankung dar. [3] Auf Grund des häufigen Auftretens auf dem Boden einer Leberzirrhose hat das hepatozelluläre Karzinom eine sehr schlechte Prognose. [6] Nahezu eine halbe Million Menschen sterben jährlich an den Folgen eines hepatozellulären Karzinoms; das hepatozelluläre Karzinom ist eine der Hauptursachen krebsbedingter Todesfälle. [7] Die hohe Mortalität des hepatozellulären Karzinoms ist durch mehrere Faktoren bedingt. Die hohe Prävalenz in Südostasien und Zentralafrika stellt einen Grund dar, da eine optimale medizinische Versorgung in diesen Gebieten häufig nicht gegeben ist. In Industrieländern ist es eher die oftmals sehr späte Diagnose im fortgeschrittenen Tumorstadium, die zu der hohen Mortalität beiträgt. [8] Die Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms ist charakterisiert durch demographische (Alter, Geschlecht, Ethnizität) und geographische Schwankungen. [9] Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms variiert geographisch; Nahezu 81% aller hepatozellulären Karzinome entstehen in den Entwicklungsländern. [10] In diesen Ländern zählt das hepatozelluläre Karzinom zu einem der drei häufigsten Tumoren. [11] Zu den Gebieten mit den höchsten Inzidenzen zählen West- und Zentralafrika, genauso wie Ost- und Südostasien und China. In Zentralafrika und Südostasien findet sich mit über 30 Erkrankten, in Gebieten mit hoher Rate an infektiöser Hepatitis bis weit über 120 Erkrankten pro 100.000 Einwohner. Im Vergleich zu diesen Ländern ist die Inzidenz in den entwickelten Ländern gering. Allerdings haben aktuelle Studien auch in den entwickelten Ländern eine deutliche Zunahme der Inzidenz beobachten können. [12, 13] In den USA haben sich die Zahlen in den letzten 20 Jahren verdoppelt. [14, 15] Wie allgemein in den westlichen Industrieländern hat laut einer Studie Deutschlands die Häufigkeit eines hepatozellulären Karzinoms in den letzten zwanzig Jahren deutlich zugenommen. Die Inzidenz in Europa liegt bei 8,29 Erkrankten pro

100.000 Einwohner. Mit weniger als zehn Fällen pro 100.000 Einwohner ist die Inzidenz in Deutschland deutlich niedriger. Für Männer ergibt sich ein Trend von 5,7 Erkrankungsfällen, für Frauen von 2,0 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung eines hepatozellulären Karzinoms liegt zwischen 50 und 60 Jahren, in Asien und Afrika erkranken die Patienten deutlich früher zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. [16, 17]

## **1.2 Ätiologie und Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms**

Bei nahezu 90% aller hepatozellulären Karzinome liegt ein bekannter Risikofaktor zu Grunde, wobei die chronischen Viruserkrankungen der Leber (Hepatitis B und C) und ein Alkoholabusus zu den häufigsten Risikofaktoren zählen. [2, 18, 19] Weltweit kann bei 54% aller HCC-Patienten eine HBV-Infektion als Hauptursache der Tumorentstehung genannt werden, während bei 31% aller Erkrankten eine HCV-Infektion zu Grunde liegt. [2, 20] Im Westen und in Japan stellt eine Hepatitis C-Infektion den Hauptrisikofaktor dar, während dies in Afrika, Taiwan, Korea und China die chronische Hepatitis B-Infektion ist. [18] In Taiwan, einem Gebiet mit hoher HBV-Prävalenz, erwies sich das Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln bei HBsAg-positiven Einwohnern als 70mal höher als das von HBsAg-negativen Einwohnern. [21] Die chronische Hepatitis C-Infektion und ein HCV-induziertes HCC sind eher ein Problem der entwickelten Länder, da in den Entwicklungsländern trotz neuer Impfstoffe weiterhin HBV als Hauptrisikofaktor gilt. [11] Des Weiteren gilt in Europa und den USA Alkohol als hauptursächlich für die Entstehung einer Leberzirrhose und damit auch für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Bei einem chronischen Alkoholkonsum von mehr als 80g pro Tag über zehn Jahre ist das Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu erleiden um das Fünffache gesteigert. [22] Daneben hat die Häufigkeit eines hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden einer Steatohepatitis bei Übergewicht und Diabetes in den letzten Jahren zugenommen. Bei bestehendem Diabetes mellitus ist das Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln, erhöht. [23] Ätiologie, Dauer, Aktivität und Stadium der Hepatopathie beeinflussen das Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. [14] Hat sich eine Leberzirrhose entwickelt, liegt das jährliche Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln bei 3 - 4%, weitgehend unabhängig von der Ätiologie der

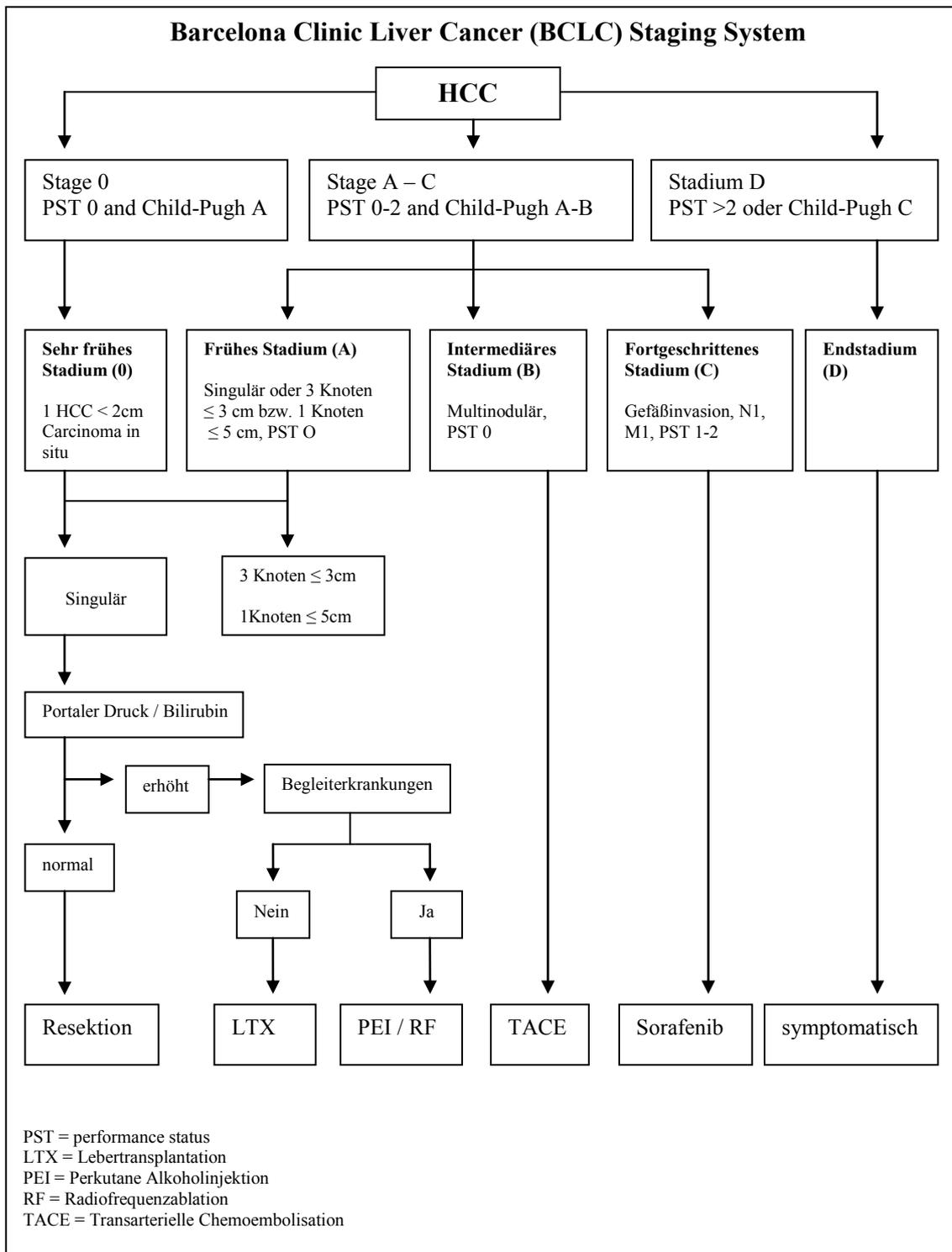
Zirrhose. [24] Rund ein Drittel aller an Leberzirrhose erkrankten Patienten wird im Laufe seines Lebens ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln. [25] Bei 80-90% aller Patienten mit hepatozellulärem Karzinom liegt eine Leberzirrhose zu Grunde. Die Leberzirrhose stellt somit den größten Risikofaktor für eine Tumorentstehung dar. Einige Autoren beschreiben daher einen fortgeschrittener Leberumbau als prämaligen Zustand. [26,27] Bei Patienten mit Leberzirrhose sollten daher alle sechs Monate eine Kontrolle durch Ultraschall des Abdomens erfolgen, um eine mögliche Tumorenstehung frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können. In den aktuellen Leitlinien der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) wird eine Tumormarkerbestimmung, z.B. des AFP-Wertes, nicht als Screening-Methode empfohlen, stellt aber dennoch häufig eine wichtige Ergänzung dar. [8] Ein 6-monatiges Überwachungsprogramm bestehend aus Sonographie und AFP-Bestimmung hat sich in vielen Zentren durchgesetzt. [28] Die Durchführung einer dynamischen Magnetresonanztomographie und/oder einer Computertomographie dient der weiteren Diagnosesicherung. Bei Anwendung eines Kontrastmittels im Rahmen der Ultraschalluntersuchung oder der Magnetresonanztomographie kann das vaskuläre Profil des Tumors genauer dargestellt werden. Auch nach erfolgter kurativer oder palliativer Therapie ist das regelmäßige Monitoring wichtig, um das Ansprechen der Therapie zu beobachten und um über weitere Behandlungsschritte, wie über ein Fortsetzen, eine Veränderung oder einen Abbruch der Therapie, zu entscheiden. [29]

### **1.3 Klinik des hepatozellulären Karzinoms**

Klassische Symptome eines hepatozellulären Karzinoms sind die eines beginnenden Leberversagens, unterscheiden sich aber oftmals nicht von denen einer fortschreitenden Leberzirrhose ohne hepatozelluläres Karzinom. Seltener sind dies auch Schmerzen im rechten Oberbauch, Gewichtsabnahme, Ikterus sowie die Ausbildung von Aszites. Da nahezu 40% der Patienten keine klinischen Auffälligkeiten zeigen, ist eine Frühdiagnose häufig erschwert. Im frühen Tumorstadium verhält sich das hepatozelluläre Karzinom bei den meisten Patienten asymptomatisch. Treten spezifische klinische Anzeichen für eine Tumorentstehung auf, liegt meist schon ein fortgeschrittenes Tumorleiden vor, das kurative Therapieansätze häufig ausschließt [30].

## **1.4 Therapie des hepatozellulären Karzinoms**

Die Therapiemöglichkeiten bei Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms sind vielgestaltig. Bislang hat sich der Therapiealgorithmus der Barcelona Clinic for Liver Cancer (BCLC) durchgesetzt. Das BCLC Scoring System wird von der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) und der European Association for the Study of Liver Diseases (EASL) empfohlen. Hierbei wird ein Frühstadium, ein Zwischenstadium, ein fortgeschrittenes Stadium und ein Endstadium unterschieden und das hepatozelluläre Karzinom einem der Stadien 0 – D zugeteilt. Die Einteilung erfolgt nach Child Pugh Stadium, Tumoranzahl und Tumorgröße sowie Performance Status (PST). Des Weiteren werden assoziierte Leberfunktionen, wie das Vorliegen einer portalen Hypertension und einer Erhöhung des Bilirubin-Wertes, berücksichtigt. Somit stellt bei der Wahl der Therapiemethode nicht nur die Leberfunktion einen sehr entscheidenden Faktor da, sondern auch Größe und Anzahl der Tumorherde sowie der Allgemeinzustand des Patienten sind ebenfalls zu berücksichtigen. Der nachfolgend dargestellte BCLC-Therapiealgorithmus verdeutlicht dieses:



**Abb. 1: Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System [2]**

Zu den operativen Verfahren zählen die Tumorresektion sowie die Lebertransplantation, die neben der Radiofrequenzthermoablation die einzigen kurativen Therapiemethoden darstellen. [19, 31] Allerdings sind nur 30% aller hepatozellulären Karzinome einer kurativen Therapiemethode zugänglich. [32, 33] Wie es der BCLC-Therapiealgorithmus

vorgibt, sollte eine Resektion bei singulären Herden  $< 2$  cm und guter Leberfunktion (Child A Zirrhose) erfolgen. Jedoch findet sich dieses frühe Tumorstadium in der Regel nur bei 15-30% der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. [28, 34, 35] Liegen drei HCC-Herde  $< 3$  cm oder ein solitärer Tumor  $< 5$  cm vor, wird eine Transplantation im Rahmen der Milan-Kriterien angeraten. Dabei sollten zusätzlich weder eine Pfortaderinfiltration noch eine extrahepatische Manifestation bestehen. Zu den häufigsten Gründen einer Nichtresektabilität zählt die bestehende Leberzirrhose mit eingeschränkter funktioneller Reserve, die Größe der Läsion oder Läsionen, Multifokalität und Gefäßinvasion. Bei größeren Tumoren mit begrenzter Tumormanifestation und/oder bestehenden Begleiterkrankungen ist eine lokoregionäre Therapie zu empfehlen. Die perkutane Ethanolinjektion (PEI), die Radiofrequenzthermoablation (RFA), die transarterielle Chemoembolisation (TACE) sowie die selektive interne Strahlentherapie (SIRT) zählen zu den lokoregionären Therapieverfahren. Die Mikrowellenablation (MWA), der „High Intensity Focused ultrasound“ (HIFU), die laserinduzierte Thermoablation (LITT) und die Kryoablation stellen weitere thermische Ablationsverfahren dar. Bei diffusem Wachstum, Pfortaderinfiltration oder Metastasierung hingegen sind die therapeutischen Möglichkeiten stark eingeschränkt. In diesen Fällen hat sich jedoch eine Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib wirksam gezeigt. [14]

Die perkutane Alkoholinjektion erfolgt ultraschallgesteuert in Kurznarkose, wobei Ethanol 98% über eine Nadel in den HCC-Herd injiziert wird. Durch die toxischen Eigenschaften des Ethanols wird die Wirkung der Therapiemethode erreicht. Das Ethanol schädigt die mikrovaskuläre Struktur des Tumors. Es kommt zur Tumornekrose und Tumorverkleinerung durch zytoplasmatische Dehydratation mit konsekutiver Ausbildung einer Koagulationsnekrose und anschließender fibröse Gewebsumwandlung. Die Indikation für eine perkutane Alkoholinjektion wird gestellt, wenn maximal drei Läsionen mit einem Tumordurchmesser von maximal 3 cm oder ein singulärer Herd von maximal 5 cm im Child-Pugh-Stadium A vorliegen. Allerdings konnte mittlerweile in mehreren Studien eine deutliche Überlegenheit der Radiofrequenzablation gegenüber der perkutanen Ethanolinjektion gezeigt werden. Vor allem bezüglich des Gesamtüberlebens und der Lokalrezidivrate für bis zu drei Herde unter 3 cm ist die Radiofrequenztherapie überlegen. [36] Daher findet die perkutane

Alkoholinjektion dann Anwendung, wenn eine Radiofrequenztherapie der HCC-Herde technisch nicht möglich ist.

Bei der Radiofrequenzthermoablation wird der Tumor punktiert und durch oszillierenden Wechselstrom thermisch koaguliert, was zur Ausbildung einer Gewebnekrose führt. Dies kann sowohl im Rahmen einer Laparotomie als auch perkutan durchgeführt werden. Die Radiofrequenzthermoablation wird bei nicht primär resezierbaren hepatozellulären Karzinomen durchgeführt. Allgemein stellt sich die Indikation einer Radiofrequenzthermoablation bei drei oder weniger Tumoren von 3 cm Größe oder kleiner, Fehlen einer extrahepatischen Metastasierung, einer gut erhaltenen Leberfunktion und bei Nichtvorhandensein einer vaskulären Infiltration. [37] Unabhängig von der Tumorgöße ist die Radiofrequenzthermoablation der perkutanen Alkoholinjektion durch seinen stärkeren nekrotischen Effekt sowie durch die reduzierte Behandlungsanzahl deutlich überlegen. [36, 38] Hinsichtlich der Überlebensrate ist die Radiofrequenztherapie gegenüber der Resektion von singulären HCC-Herden kleiner 3 cm bis maximal 5 cm eine möglicherweise gleichwertige Therapieoption. [39-41]

In der Behandlung des nicht operablen hepatozellulären Karzinoms hat sich die transarterielle Chemoembolisation etabliert. In mehr als 60 Studien konnte gezeigt werden, dass sich die transarterielle Chemoembolisation als die einzige nicht-kurative Therapiemethode darstellt, die eine Überlebensverlängerung bewirkt. [42, 43] Anwendung findet diese Therapiemethode vor allem bei großen beziehungsweise multifokalen Tumoren. Auch in der Behandlung rezidivierender hepatozellulärer Karzinome wird es häufig mehrfach angewendet. [6] Bei der transarteriellen Chemoembolisation erfolgt eine selektiv regionale Injektion eines Zytostatikums mit anschließender Okklusion der tumorversorgenden Arterien. Entscheidend für das Ausmaß der Tumorzerstörung und damit der Prognose sind die hohen Zytostatikakonzentrationen innerhalb des HCC und die Devaskularisation des Tumors. [44] Die „klassische“ TACE wird mit einer Emulsion von Lipiodol und Chemotherapeutikum (meist Doxorubicin) mit anschließender Ergänzung einer Partikelembolisation der Tumorfeeder durchgeführt. Alternativ zur klassischen Methode gibt es Drug-eluting-beads (DEB), die mit verschiedenen Chemotherapeutika beladen werden können. Es existiert keine Leitlinien zur einheitlichen Durchführung der transarteriellen Chemoembolisation; Neben verschiedenen Embolisationsmaterialien

kommen auch verschiedene Chemotherapeutika zum Einsatz. Allerdings ist die transarterielle Chemoembolisation nicht grundsätzlich bei jedem Patienten durchführbar, da der Tumorbefund, die Leberfunktion und vorhandene Kontraindikationen berücksichtigt werden müssen. Eine Pfortaderthrombose und eine eingeschränkte Leberfunktion mit Child C-Zirrhose stellen absolute Kontraindikationen dar, während eine Child B-Zirrhose und eine Pfortaderteilthrombose als relative Kontraindikationen im Einzelfall kritisch zu prüfen sind.

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) zählt zu den neueren Therapieformen und stellt wie die transarterielle Chemoembolisation keinen primär kurativen Therapieansatz dar. Indiziert ist die selektive interne Radiotherapie vor allem bei Patienten mit multiplen und/oder großen hepatozellulären Karzinomen, umfasst daher das gleiche Indikationsspektrum wie die transarterielle Chemoembolisation. Im Verlauf der Behandlung werden Radionuklide, meist der  $\beta$ -Strahler Yttrium-90 (Y-90) an kleinste Kunstharz oder Glasmikrosphären gebunden und über die Arteria hepatica in das Karzinom infundiert. Eine adäquate Leberfunktion sowie das Fehlen extrahepatischer Metastasen stellen die Voraussetzungen für die Durchführung einer selektiven internen Radiotherapie dar. Vorteile der Therapie gegenüber anderen lokalablativen Verfahren sind das Ausreichen von meist nur einer Therapiesitzung und der Anwendung auch bei partieller Pfortaderthrombose.

Mit dem Medikament Sorafenib (Nexavar®) ist auch die systemische Chemotherapie zur Behandlung eines hepatozellulären Karzinoms möglich. Sorafenib ist ein oraler Multityrosinkinase-Inhibitor und wirkt unter anderem als B-RAF und VEGFR-Inhibitor antiproliferativ und antiangiogenetisch. Vor allem bei Tumoren im Endstadium und bei inoperablen Tumoren ist die systemische Behandlung mit Sorafenib Therapiemethode erster Wahl. [45] In der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms im fortgeschrittenen Stadium bei erhaltener Leberfunktion und bestehender Gefäßinvasion sowie extrahepatischer Metastasierung hat sich Sorafenib bewährt. Mittlerweile wird Sorafenib auch im Rahmen einer adjuvanten Therapie nach Resektion, Radiofrequenztherapie oder transarterieller Chemoembolisation angewendet. [46, 47]

## 1.5 Multimodale Therapiemöglichkeiten

Bisher hat sich zur Einschätzung der Prognose und Planung der Therapie eines hepatozellulären Karzinoms das Barcelona Clinic for Liver Cancer (BCLC) Scoring System durchgesetzt. Allerdings wird in keinem der bisherigen Leitlinien der Fachgesellschaften eine mögliche Kombinationstherapie oder auch neuere Therapieformen berücksichtigt. [2, 48] Die Wahl einer multimodalen Therapieform in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms verspricht deutliche Erfolge. Eine multimodale Therapie liegt vor, wenn entweder eine initiale Kombinationstherapie oder sequentiell verschiedene therapeutische Verfahren angewendet werden. Viele kombinierte Therapieformen zeigen gegenüber den einfachen Therapien Vorteile und sollten vor allem in der Therapie von nicht-resektablen Tumoren eine Rolle spielen. [49] Die Kombination der Therapiemöglichkeiten ist für jeden Patient individuell zu wählen. [50] Es können nicht-operative Therapieformen kombiniert werden. Auch die neuere zielgerichtete Krebstherapie kann sowohl mit chirurgischen als auch mit nicht-operativen Therapieformen kombiniert werden. Die Anwendung einer multimodalen wie auch einer Kombinationstherapie erwirkt für ausgesuchte Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil und sollte sich als ermutigende Behandlungsstrategie bei der Therapie des hepatozellulären Karzinoms erweisen. [51] Eine retrospektive Studie zeigt, dass durch Einsatz einer intraoperativen Radiofrequenztherapie die chirurgische Resektion positiv ergänzt werden kann. Dies ermöglicht auch primär nicht resektablen Tumorstadien einen potentiell kurativen Ansatz. [52] Durch vorgeschaltete lokalablative Verfahren oder systemische Therapiemethoden ergibt sich auch die Möglichkeit eines downstagings mit der Aussicht auf eine spätere Lebertransplantation [53, 54] Auch eine Kombination lokalablativer Verfahren, wie die Kombination aus Radiofrequenztherapie und perkutaner Alkoholinjektion oder einer Kombinationstherapie aus transarterieller Chemoembolisation und Radiofrequenztherapie erscheint für Herde > 3cm sinnvoll. [55 - 57] Die Möglichkeit der kombinierten Therapie von lokalablativen Verfahren und Sorafenib verspricht weitere Fortschritte. [58] Es wird erwartet, dass Sorafenib in Kombination mit der chirurgischen Resektion, der Radiofrequenztherapie oder der transarteriellen Chemoembolisation das Gesamtüberleben bei hepatozellulären Karzinom im frühen und fortgeschrittenen Stadium sowie im Endstadium deutlich verbessern wird. [59]

## 1.6 Fragestellung

Neben der steigenden Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms in westlichen Ländern gibt es auch ein immer größer werdendes Spektrum an Therapiemöglichkeiten. In der vorliegenden Untersuchung sollten mögliche prädikative Faktoren, die sich auf das Therapieansprechen und das Überleben auswirken, untersucht werden. Hierbei sollten multimodale Therapieansätze besonders berücksichtigt werden. Eine multimodale Therapie wurde definiert als initiale Kombinationstherapie zweier Therapieformen oder als sequentielle Kombination verschiedener Therapieformen. Für die Untersuchung sollten alle HCC-Patienten, die sich über einen Zeitraum von 24 Jahren am Universitätsklinikum Düsseldorf vorstellten, berücksichtigt werden.

Unter Berücksichtigung der verschiedenen HCC-Staging-Systeme (BCLC A-D, Okuda I-III) und der Leberfunktion (Child Pugh Score A-C) sollten zunächst das Krankheitsstadium bei Diagnosestellung und das Überleben eruiert werden. In einem weitergehenden Vergleich der einzelnen Stadien sollte untersucht werden, inwiefern es prädikative Faktoren gibt, die sich einerseits auf das Therapieansprechen als auch auf das Überleben auswirken. Dabei sollte insbesondere herausgestellt werden, ob die Anwendung einer multimodalen Therapie gegenüber einer unimodalen Therapie einen deutlichen Benefit bringt.

## **2. Patienten und Methoden**

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung an 607 Patienten, bei denen die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms gestellt wurde. Das Patientenkollektiv umfasst alle Patienten, die im Zeitraum von Januar 1988 bis Dezember 2011 an der medizinischen oder chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms erhielten. Zur Diagnosestellung bediente man sich hauptsächlich der histologischen Sicherung, zudem aber auch der BCLC-Kriterien mittels Bildgebung (CT, MRT, Angiographie, (Kontrastmittel-)Ultraschall) bei Vorliegen eines erhöhten alfa-Fetoprotein (AFP) von über 200-400 µg/l. Ein Vergleich der epidemiologischen Daten erfolgt über eine Aufteilung in zwei gleich große Zeitspannen über einen Zeitraum von jeweils zwölf Jahren (1988-1999 und 2000-2011). Über schriftliche Kontaktaufnahme mit den Einwohnermeldeämtern wurde entweder das Überleben oder das genaue Sterbedatum abgesichert.

Durch Bestimmung der HCV-Antikörper im ELISA und/oder des HCV Genoms (HCV-RNA) aus dem Serum erfolgte die Diagnose einer Hepatitis C-Infektion. Während von 1990-1991 ELISA's der 1. Generation für die Bestimmung der HCV-Antikörper verwendet wurde, wurden danach ELISA's der 2. und 3. Generation verwendet (AXSYM HCV TM, Abbott Laboratorien, Wiesbaden). Die HCV-RNA aus dem Serum wurde mittels der Polymerasekettenreaktion nachgewiesen (Cobas Amplicor, Roche, Grenzach-Wyhlen). Bei Nachweis von Virusantigenen (HBs-Ag) im Serum wurde von einer Hepatitis-B-Infektion ausgegangen. Eine ausgeheilte Hepatitis B hingegen nahm man bei Nachweis von Antikörpern (anti-HBc) und negativem HBsAg an. Eine Hepatitis B-/C-Koinfektion lag vor, wenn neben einer Hepatitis C-Infektion auch eine Hepatitis B-Infektion bestand.

Die multimodale Therapie wurde definiert als initiale Kombinationstherapie zweier Therapieformen oder als sequentielle Kombination verschiedener Therapieformen. Ein Alkoholkonsum von mehr als 60 g/Tag für Männer und mehr als 40 g/Tag für Frauen wurde als Alkoholabusus klassifiziert. Alle übrigen Lebererkrankungen wurden nach allgemein gültigen Kriterien diagnostiziert. Das hepatozelluläre Karzinom wurde nach der Okuda-Klassifikation, dem CLIP-Score sowie der BCLC-Stadieneinteilung

eingeteilt. Zur Beurteilung der Leberfunktion bediente man sich der Einteilung nach der Child-Pugh-Stadieneinteilung.

Für kontinuierliche Variablen mit einer Normalverteilung wurde der Student-t-Test angewendet. Der Mann-Whitney Test kam für kontinuierliche Variablen ohne Normalverteilung zur Anwendung. Bei der Berechnung von kategorischen Variablen bediente man sich dem Fisher's exact test und dem Chi<sup>2</sup>-Test. In eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression wurden das Geschlecht, das Child-Pugh Stadium, das BCLC-Stadium (0/A vs. B-D), das Okuda-Stadium sowie die Wahl einer multimodalen Therapie einbezogen. Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier erstellt. Das Signifikanzniveau ist auf 0,05 festgelegt worden. Die Auswertung erfolgt mit dem SPSS Statistikprogramm Vers. 20.0 (SPSS, München).

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Parameter bei Diagnosestellung**

Im Vergleich der Zeiträume 1988-1999 und 2000-2011 zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Patienten, bei denen die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms gestellt wurde. Die Zahl aller Patienten mit diagnostiziertem HCC hat sich mehr als verdoppelt. Hepatozelluläre Karzinome fanden sich mit 75,8% deutlich häufiger bei Männern als bei Frauen, wobei das Geschlechterverhältnis in beiden Zeiträumen unverändert war.

Während der Anteil der HCC-Patienten mit Ösophagusvarizen von 35,8% auf 46,0% stieg, nahm der Anteil der Patienten mit Pfortaderthrombose und Aszites ab. Der Anteil der Patienten mit Aszites verringerte sich von 53,5% auf 40,2% ( $p < 0,002$ ), während der Anteil an Patienten mit Pfortaderthrombose im zweiten Zeitraum von 27,8% auf 18,6% sank ( $p < 0,001$ ). Über den gesamten Zeitraum wurden 73,8% der Patienten mit erhöhtem alfa-Fetoprotein diagnostiziert. Diese Anzahl verringerte sich im Zeitverlauf nur unwesentlich (74,3% vs. 73,6%;  $p < 0,016$ ). Hinsichtlich der Konzentration von Bilirubin, Albumin, Alkalische Phosphatase, Quick, GOT und GPT ergaben sich im Vergleich der Zeiträume keine Unterschiede. Allerdings zeigte sich ein Abfall des erhöhten alfa-Fetoproteins (6806,69 vs. 3810,43;  $p < 0,056$ ). In beiden Zeiträumen betrug die mediane Tumoranzahl 2. Im zweiten Zeitraum wurde eine verringerte mediane Tumorgroße von 46 mm beobachtet. Diese betrug im ersten Zeitraum 62 mm. Die Anzahl der Patienten mit einer Tumorgroße  $< 50$ mm steigerte sich im Vergleich beider Zeiträume auf 54,5% ( $p < 0,002$ ). Die Anzahl der Patienten mit Alkoholabusus veränderte sich nicht, jedoch verringerte sich der Anteil der Patienten mit Nikotinkonsum von 39,0% auf 27,1% ( $p < 0,001$ , s. Tabelle 1).

<b>Parameter</b>	<b>1988-2011</b> <b>n = 607</b>	<b>1988-1999</b> <b>n = 187</b>	<b>2000-2011</b> <b>n = 420</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	65,6 ± 11,16	65,03 ± 10,65	65,85 ± 11,38	n.s.
Geschlecht				n.s.
- Männlich	460 (75,8%)	141 (75,4%)	319 (76%)	
- Weiblich	147 (24,2%)	46 (24,6%)	101 (24%)	
Ösophagusvarizen				n.s.
- ja	260 (42,8%)	67 (35,8%)	193 (46,0%)	
- nein	275 (45,3%)	78 (41,7%)	197 (46,9%)	
- unbekannt	72 (11,9%)	42 (22,5%)	30 (7,1%)	
Aszites				p < 0,003
- ja	269 (44,3%)	100 (53,5%)	169 (40,2%)	
- nein	338 (55,7%)	87 (46,5%)	251 (59,8%)	
Pfortaderthrombose				p < 0,001
- ja	130 (21,4%)	52 (27,8%)	78 (18,6%)	
- nein	442 (72,8%)	108 (57,8%)	334 (79,5%)	
- unbekannt	35 (5,8%)	27 (14,4%)	8 (1,9%)	
AFP-Erhöhung				p < 0,02
- ja	448 (73,8%)	139 (74,3%)	309 (73,6%)	
- nein	100 (16,5%)	19 (10,2%)	81 (19,3%)	
- nicht bestimmt	59 (9,7%)	29 (15,5%)	30 (7,1%)	
Tumorgroße < 50mm				p < 0,02
- ja	305 (50,2%)	76 (40,6%)	229 (54,5)	
- nein	302 (49,8%)	111 (59,4%)	191 (45,5%)	
Alkohol-Abusus				n.s.
- ja	212 (34,9%)	65 (34,8%)	147 (35%)	
- nein	374 (61,6%)	114 (61,0%)	260 (61,9%)	
- unbekannt	21 (3,5%)	8 (4,2%)	13 (3,1%)	
Nikotin				p < 0,002
- ja	187 (30,8%)	73 (39,0%)	114 (27,1%)	
- nein	396 (65,2%)	103 (55,1%)	293 (69,8%)	
- unbekannt	24 (4,0%)	11 (5,9%)	13 (3,1%)	
Child-Pugh-Stadium				p < 0,034
- A	247 (40,7%)	61 (32,6%)	186 (44,3%)	
- B	200 (33,0%)	72 (38,5%)	128 (30,5%)	
- C	84 (13,8%)	25 (13,4%)	59 (14,0%)	
- keine Zirrhose	76 (12,5%)	29 (15,5%)	47 (11,2%)	
HCV-Mono-Infektion				p < 0,01
- ja	176 (29,0%)	41 (21,9%)	135 (32,1%)	
- nein	431 (71%)	146 (78,1%)	285 (67,9%)	
- unbekannt	0	0	0	

<b>Parameter</b>	<b>1988-2011</b> <b>n = 607</b>	<b>1988-1999</b> <b>n = 187</b>	<b>2000-2011</b> <b>n = 420</b>	<b>p-Wert</b>
HBV-/HCV-Koinfektion				
- ja	166 (27,3%)	57 (30,5%)	109 (26,0%)	n.s.
- nein	441 (72,7%)	130 (69,5%)	311 (74,0%)	
- unbekannt	0	0	0	

**Tabelle 1: Klinische und laborchemische Parameter von 607 HCC-Patienten**

### **3.2 Risikofaktoren für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms**

Bei rund 85% aller Patienten lag bei Diagnosestellung eine Zirrhose vor. Das Verhältnis änderte sich im Zeitverlauf nicht. Die Anzahl der Patienten, die schon im frühen Child A-Stadium diagnostiziert wurden, steigerte sich von 32,6% im ersten Zeitraum auf 44,3% im zweiten Zeitraum, während sich der Anteil der Patienten mit Child B-Leberzirrhose im Vergleich beider Zeiträume verringerte. Gleichbleibend war der prozentuale Anteil an Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose Child C bei etwa 14,0% ( $p < 0,034$ , s. Tabelle 1)

Zu den HCC-Risikofaktoren zählen weiterhin eine Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion und ein Alkoholkonsum (s. Tabelle 2). Während im Zeitraum von 1988-1999 30,4% der Patienten an einer Hepatitis C-Infektion litt, waren es im folgenden Zeitraum von 2000-2011 bereits 38,1%. Daher stellt eine HCV-Infektion weiterhin den größten Risikofaktor für die HCC-Entstehung dar. Der Anteil an Patienten mit einer Hepatitis B-Infektion verringerte sich hingegen von 36,8% auf 24,3%. Von 1988-1999 zunächst noch als dritter Risikofaktor für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms zu nennen, war ein Alkoholkonsum im darauffolgenden Zeitraum von 2000-2011 mit einem Anstieg von 22,9% auf 27,2% zweithäufigster Risikofaktor hinter einer Hepatitis C-Infektion. Hepatitis C, Hepatitis B und ein Alkoholkonsum waren für rund 90% aller HCC-Fälle verantwortlich. Der Anteil an HCC-Patienten mit mehr als einem Risikofaktor verringerte sich von 28,1% auf 19,8%. 4,1% der HCC-Fälle begründeten

sich auf andere Risikofaktoren, während in 16,6% der Fälle der Risikofaktor für die HCC-Entstehung unbekannt war.

<b>Risikofaktoren</b>	<b>1988-2011</b> n = 607	<b>1988-1999</b> n = 187	<b>2000-2011</b> n = 420	<b>p-Wert</b>
HCV	172 (28,3%)	41 (21,9%)	131 (31,2%)	p < 0,05
HBV	96 (15,8%)	41 (21,9%)	55 (13,1%)	n.s.
Alkohol	119 (19,6%)	28 (15%)	91 (21,7%)	n.s.
Hämochromatose	16 (1%)	8 (4,3%)	8 (1,9%)	n.s.
Andere (PBC, AIH, NASH,...)	25 (4,1%)	12 (6,4%)	13 (3,1%)	n.s.
unbekannt	101 (16,6%)	32 (17,1%)	69 (16,4%)	n.s.
HCV + weiterer RF	45 (7,4%)	16 (8,5%)	29 (6,9%)	n.s.
HBV + weiterer RF	53 (8,8%)	22 (11,7%)	31 (7,4%)	n.s.
Alkohol + weiterer RF	38 (6,3%)	15 (7,9%)	23 (5,5%)	n.s.
Ausgeheilte HBV	22 (3,6%)	6 (3,2%)	16 (3,8%)	n.s.
HCV alle	217 (35,7%)	57 (30,4%)	160 (38,1%)	p < 0,05
HBV alle	171 (28,2%)	69 (36,8%)	102 (24,3%)	n.s.
Alkohol alle	157 (25,9%)	43 (22,9%)	114 (27,2%)	n.s.

**Tabelle 2: Risikofaktoren für die HCC-Entstehung (Anteile in %)**

### 3.3 HCC-spezifische klinische Parameter bei Diagnosestellung

Im gesamten Zeitraum erfolgte die Diagnosestellung bei einem Viertel der Patienten im BCLC-Stadium A, während rund 75% aller Patienten den fortgeschrittenen BCLC-Stadien B, C oder D zugeordnet werden konnten (s. Tabelle 3). Bei 38% aller

untersuchten Patienten wurde die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms im BCLC Stadium B gestellt. Der Anteil an Patienten im Stadium C oder D war im Vergleich ähnlich (19,93% im Stadium C, 17,63% im Stadium D). Allerdings konnte im zweiten Zeitraum ein von 17,1% auf 28,1% vergrößerter Anteil der Patienten, die schon in einem frühen BCLC-Stadium A die Diagnose erhielten, beobachtet werden (relative Steigerung um 64,3%).

Bezogen auf den Gesamtzeitraum erhielten 50,8% der Patienten im Okuda Stadium II die Diagnose eines HCC (s. Tabelle 3). Während der Anteil der Patienten im Okuda Stadium I bei 34,8% lag, betrug dieser im Okuda Stadium III 14,4%. Während im ersten Zeitraum ein Viertel aller Patienten im Okuda Stadium I diagnostiziert wurden, verbesserte sich dieser Anteil im zweiten Zeitraum auf 39,1%. Der dadurch geringere Anteil der Patienten im Stadium II und III veränderte sich im gleichen Verhältnis.

Bei den rund 78% aller HCC-Patienten, bei denen eine Klassifizierung nach dem CLIP-Score erfolgte, wurde die Mehrheit im CLIP Score 2 diagnostiziert (20,4%, s. Tabelle 3). Ähnlich hoch war der Anteil der Patienten im CLIP Score 1 (18,6%) und CLIP Score 3 (19,9%). CLIP Score 5 und 6 machten mit 6,1% und 2,0% den geringsten Anteil aus. Im Vergleich beider Zeiträume konnte der Anteil der Patienten im CLIP Score 1 von 13,4% auf 21,0% gesteigert werden, während sich das Verhältnis in den anderen CLIP Scores nur unwesentlich änderte ( $p < 0,016$ ).

<b>Parameter</b>	<b>1988-2011</b> <b>n = 607</b>	<b>1988-1999</b> <b>n = 187</b>	<b>1999-2011</b> <b>n = 420</b>	<b>p-Wert</b>
<b>BCLC Stadium</b>				
- A	146 (24,1%)	32 (17,1%)	114 (27,1%)	p < 0,05
- B	233 (38,4%)	73 (39,0%)	160 (38,1%)	
- C	121 (19,9%)	40 (21,4%)	81 (19,3%)	
- D	107 (17,6%)	42 (22,5%)	65 (15,5%)	
<b>Okuda Stadium</b>				
- Stadium I	211 (34,8%)	47 (25,1%)	164 (39,1%)	p < 0,05
- Stadium II	308 (50,8%)	106 (56,7%)	202 (48,2%)	
- Stadium III	87 (14,4%)	34 (18,2%)	53 (12,6%)	
<b>CLIP Score</b>				
- 0,1	168 (27,7%)	49 (26,2%)	119 (28,4%)	p < 0,05
- 2,3	245 (40,3%)	70 (37,5%)	175 (41,6%)	
- 4,5,6	119 (19,6%)	38 (20,3%)	81 (19,3%)	
- nicht bestimmt	75 (12,4%)	30 (16%)	45 (10,7%)	

**Tabelle 3: HCC spezifische klinische Parameter bei 607 HCC-Patienten aus 1988 - 2011**

### **3.4 Therapieformen des hepatozellulären Karzinoms**

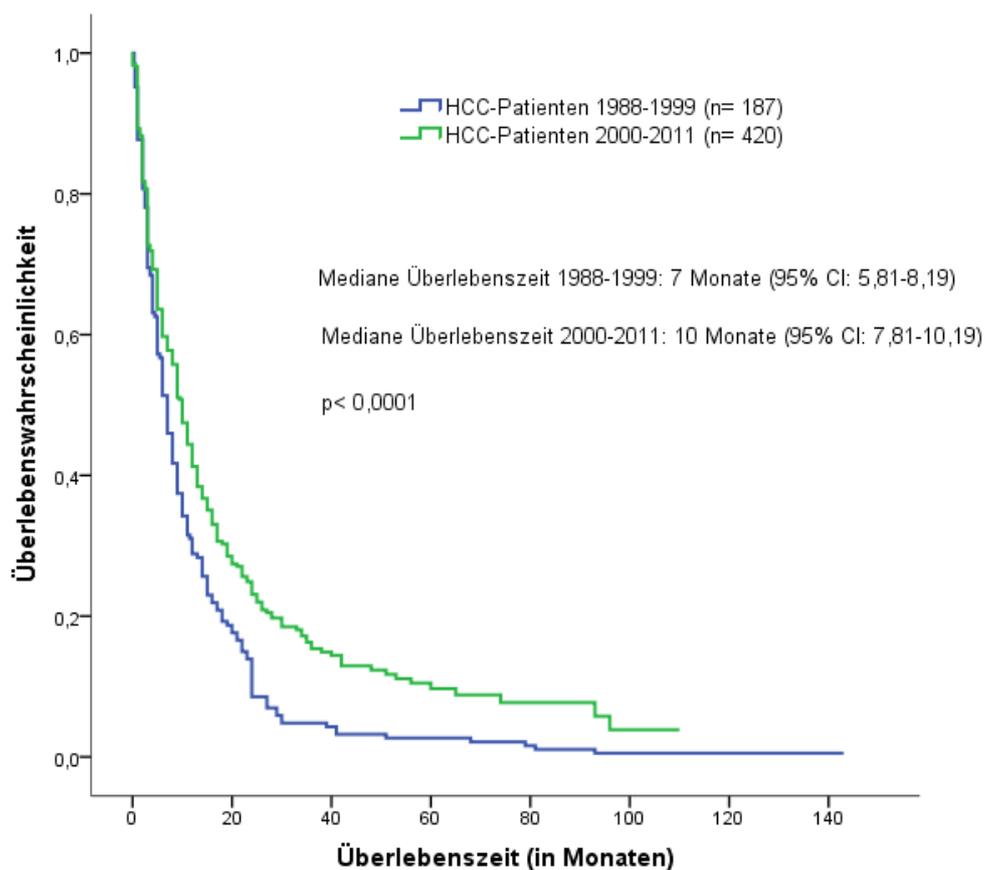
Bei den Therapiemöglichkeiten wurden neben der chirurgischen Resektion (32,3%) vor allem die transarterielle Chemoembolisation (34,3%) als initiale Therapieformen gewählt. Der Anteil der Patienten, bei denen eine initiale chirurgische Resektion erfolgte, blieb im Vergleich beider Zeiträume annähernd gleich (s. Tabelle 4). Deutliche Unterschiede hingegen erwiesen sich für die Anzahl an initial erfolgter Radiofrequenzablation, systemischer Chemotherapie und perkutaner Ethanolinjektion. Die Anzahl der mit transarterieller Chemoembolisation behandelten Patienten stieg von 22,5% auf knapp 40%. Vor allem die medikamentöse Chemotherapie nahm im Zeitverlauf deutlich zu und erreichte im zweiten Zeitraum rund 23% (1988-1999: 8%), was eine relative Steigerung um 187,5% ausmachte. Der Anteil an Patienten mit initialer perkutaner Ethanolinjektion hingegen sank von 7,5% auf 2,1%. Auch die Anzahl an Radiofrequenzablationen wurde deutlich gesteigert und stieg von 2,7% auf 23,6% im Zeitraum von 2000-2011 ( $p < 0,0001$ ).

<b>Initiale Therapie</b>	<b>1988-2011 n = 607</b>	<b>1988-1999 n = 187</b>	<b>2000-2011 n = 420</b>
Transarterielle Chemoembolisation	141 (23,2%)	32 (17,1%)	109 (26,0%)
Systemische Chemotherapie	39 (6,4%)	5 (2,7%)	34 (8,1%)
Perkutane Alkoholinjektion	13 (2,1%)	10 (5,3%)	3 (0,7%)
Radiofrequenzablation	68 (11,2%)	2 (1,1%)	66 (15,7%)
Tumorresektion	178 (29,3%)	62 (33,2%)	116 (27,6%)
Lebertransplantation	5 (0,8%)	2 (1,1%)	3 (0,7%)
Keine Therapie	142 (23,4%)	69 (36,9%)	73 (17,4%)
Antiproliferative Therapie	14 (2,3%)	5 (2,7%)	9 (2,1%)
Transarterielle Chemoembolisation + syst. Chemotherapie	6 (1%)	0 (0%)	6 (1,4%)
Radiatio	1(0,2%)	0	1 (0,2%)

**Tabelle 4: Initiale Therapieformen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom aus 1988-2011**

### 3.5 Überleben

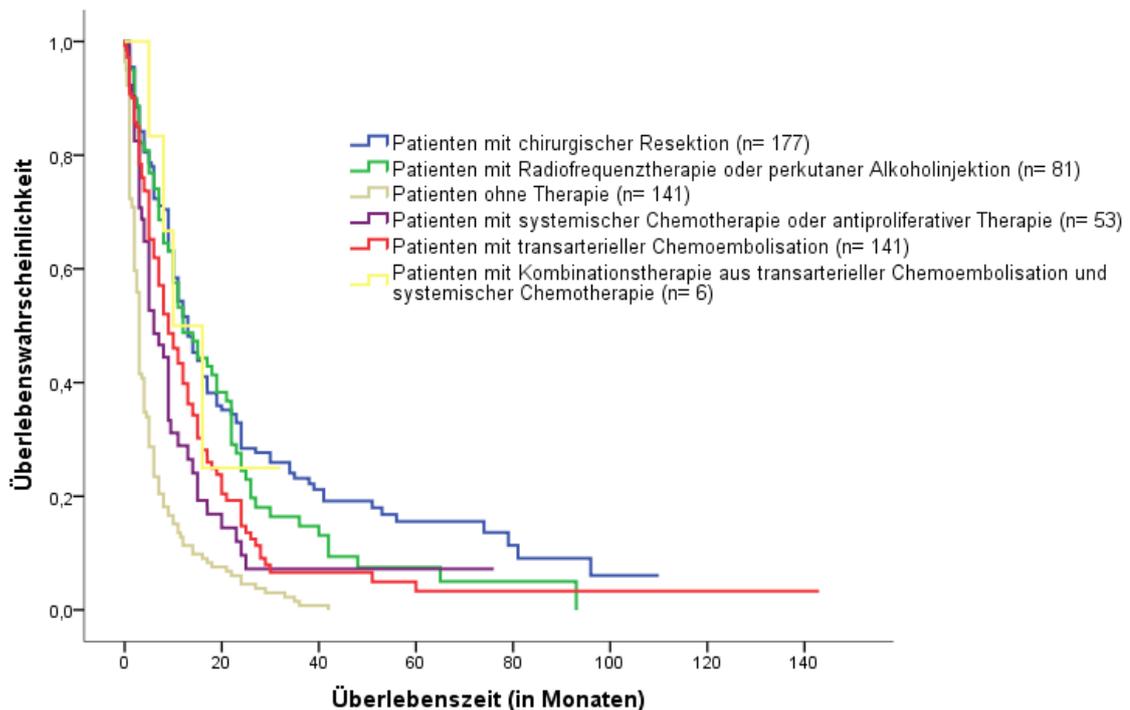
Im Vergleich der beiden Zeiträume konnte eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 7 (95% CI: 5,81-8,19) auf 10 (95% CI: 8,65-11,35;  $p < 0,0001$ ) Monate beobachtet werden (s. Abb. 2). Über den gesamten Zeitraum 1988-2011 betrug die mediane Überlebenszeit 9 Monate (95% CI: 7,82 - 10,18).



**Abb. 2: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten aus 1988-1999 und aus 2000-2011**

### 3.6 Initiale Therapieformen und Überleben

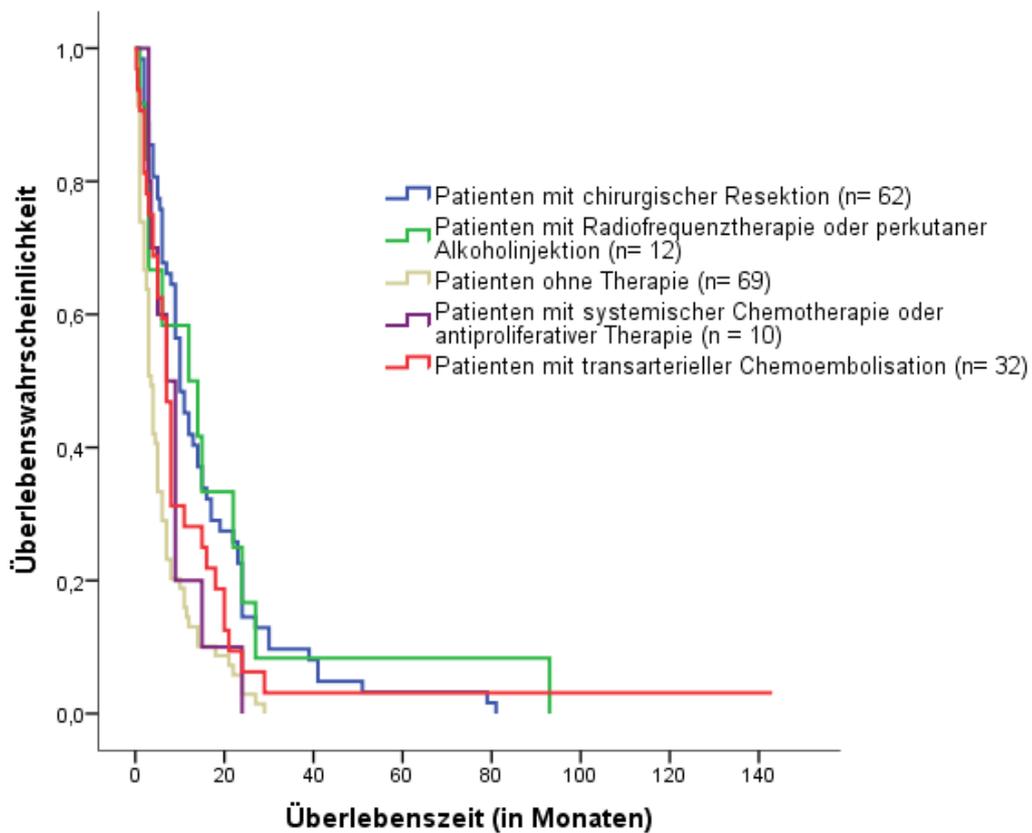
Im gesamten Zeitraum konnte mit initialer Radiofrequenzablation mit 17 Monaten (95% CI: 9,09-24,906) die höchste mediane Überlebenszeit erreicht werden, gefolgt von einer Überlebenszeit von 13 Monaten (95% CI: 10,28-15,72) bei initialer chirurgischer Resektion. Für die initiale Kombinationstherapie bestehend aus systemischer Chemotherapie und transarterieller Chemoembolisation konnte eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten (95% CI: 2,32-17,68) festgestellt werden. Diese betrug 9 Monate (95% CI: 6,46-11,54) bei initialer arterieller Chemoembolisation und 7 Monate bei initialer systemischer Chemotherapie (95% CI: 4,14-9,86;  $p < 0,0001$ ; s. Abb. 3).



Mediane Überlebenszeit bei chirurgischer Resektion: 13 Monate (95% CI: 10,28-15,72)  
 Mediane Überlebenszeit bei Radiofrequenztherapie: 17 Monate (95% CI: 9,09-24,9)  
 Mediane Überlebenszeit bei Perkutaner Alkoholinjektion: 6 Monate (95% CI: 0,00-15,4)  
 Mediane Überlebenszeit ohne Therapie: 3 Monate (95% CI: 2,69-3,31)  
 Mediane Überlebenszeit bei systemischer Chemotherapie: 7 Monate (95% CI: 4,14-9,86)  
 Mediane Überlebenszeit bei transarterieller Chemoembolisation: 9 Monate (95% CI: 6,46-11,54)  
 Mediane Überlebenszeit bei antiproliferativer Therapie: 5 Monate (95% CI: 0,00-10,5)  
 Mediane Überlebenszeit bei Kombinationstherapie aus transarterieller Chemoembolisation und syst. Chemotherapie: 10 Monate (95% CI: 2,31-17,68)  
 p < 0,0001

**Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien aus 1988-2011**

Für den Zeitraum 1988-1999 lässt sich die längste mediane Überlebenszeit mit initialer chirurgischer Resektion bestätigen (mediane Überlebenszeit 10 Monate (95% CI: 7,43-12,57)). Mit initialer transarterieller Chemoembolisation erreichte man eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten (95% CI: 5,78-8,23; p < 0,0001; s. Abb. 4). Auf Grund zu geringer Fallzahlen lässt sich keine vergleichende Aussage zu den anderen initial angewendeten Therapieformen machen.

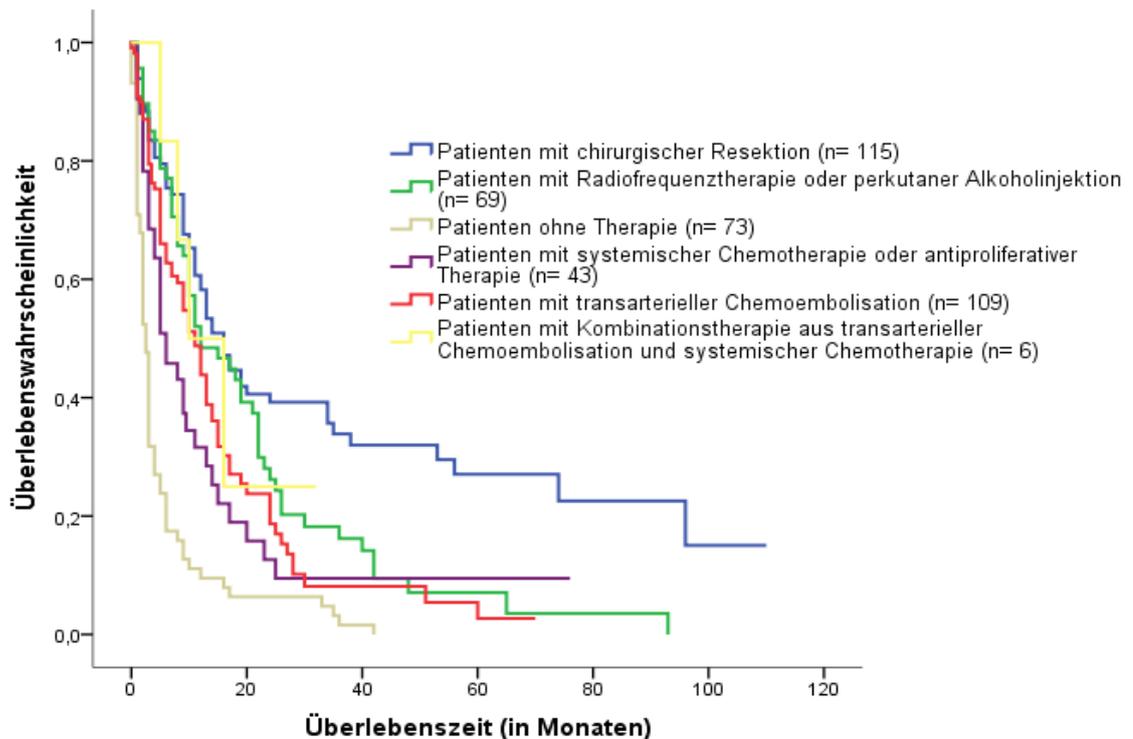


Mediane Überlebenszeit bei chirurgischer Resektion: 10 Monate (95% CI: 7,43-12,57)  
 Mediane Überlebenszeit bei Radiofrequenztherapie oder perkutaner Alkoholinjektion : 12 Monate (95% CI: 0,00-25,58)  
 Mediane Überlebenszeit ohne Therapie: 3,5 Monate (95% CI: 2,69-4,31)  
 Mediane Überlebenszeit bei systemischer Chemotherapie oder antiproliferativer Therapie: 7 Monate (95% CI: 3,90-10,10)  
 Mediane Überlebenszeit bei transarterieller Chemoembolisation: 7 Monate (95% CI: 5,77-8,23)  
 $p < 0,0001$

**Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien aus 1988-1999**

Im Zeitraum von 2000-2011 konnte mit initialer chirurgischer Resektion eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten (95% CI: 12,18-19,82) festgestellt werden. Die initiale Radiofrequenzablation führte zu einer ähnlich langen Überlebenszeit von 15 Monaten (95% CI: 8,18-21,82), während diese bei initialer transarterieller Chemoembolisation 11 Monate (95% CI: 8,39-13,61) betrug. Die Überlebenszeit mit initialer

Kombinationstherapie aus systemischer Chemotherapie und transarterieller Chemoembolisation betrug 10 Monate (95% CI: 2,32-17,68;  $p < 0,0001$ ; s. Abb. 5).



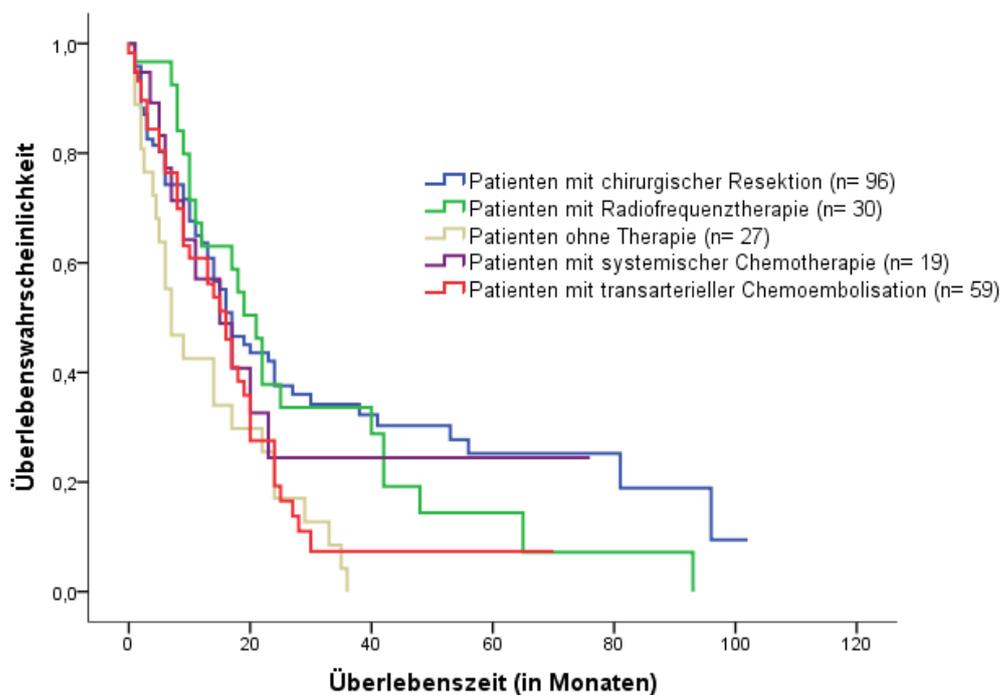
Mediane Überlebenszeit bei chirurgischer Resektion: 16 Monate (95% CI: 12,18-19,82)  
 Mediane Überlebenszeit bei Radiofrequenztherapie: 15 Monate (95% CI: 8,18-21,82)  
 Mediane Überlebenszeit bei Perkutaner Alkoholinjektion: 4 Monate (95% CI: 0,00-8,80)  
 Mediane Überlebenszeit ohne Therapie: 2,5 Monate (95% CI: 1,99-3,02)  
 Mediane Überlebenszeit bei systemischer Chemotherapie: 8 Monate (95% CI: 3,08-12,92)  
 Mediane Überlebenszeit bei transarterieller Chemoembolisation: 11 Monate (95% CI: 8,39-13,61)  
 Mediane Überlebenszeit bei antiproliferativer Therapie: 3 Monate (95% CI: 1,54-4,46)  
 Mediane Überlebenszeit bei Kombinationstherapie aus transarterieller Chemoembolisation und systemischer Chemotherapie: 10 Monate (95% CI: 2,32-17,68)  
 $p < 0,0001$

**Abb. 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien aus 2000-2011**

### 3.7 Überleben bei bestehender Child A Zirrhose

Im gesamten Zeitraum konnte mittels initialer Radiofrequenzablation bei bestehender Zirrhose die längsten medianen Überlebenszeiten erreicht werden. Bei Child A-Zirrhose betrug diese 21 Monate (95% CI: 16,25-25,75), während sie in den fortgeschrittenen

Zirrhose-Stadien Child B und C 22 (95% CI: 11,97-32,03) bzw. 7 Monate (95% CI: 1,97-12,03) betragen. Mit einer medianen Überlebenszeit von 15 (95% CI: 5,53-24,47) bzw. 17 Monaten (95% CI: 12,17-21,83) waren bei bestehender Child A-Zirrhose die chirurgische Resektion und die systemische Chemotherapie ebenfalls initiale Therapieformen der Wahl. Auch mit initialer transarterieller Chemoembolisation wurde eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten (95% CI: 12,16-19,84;  $p < 0,009$ ) erreicht (s. Abb. 6).

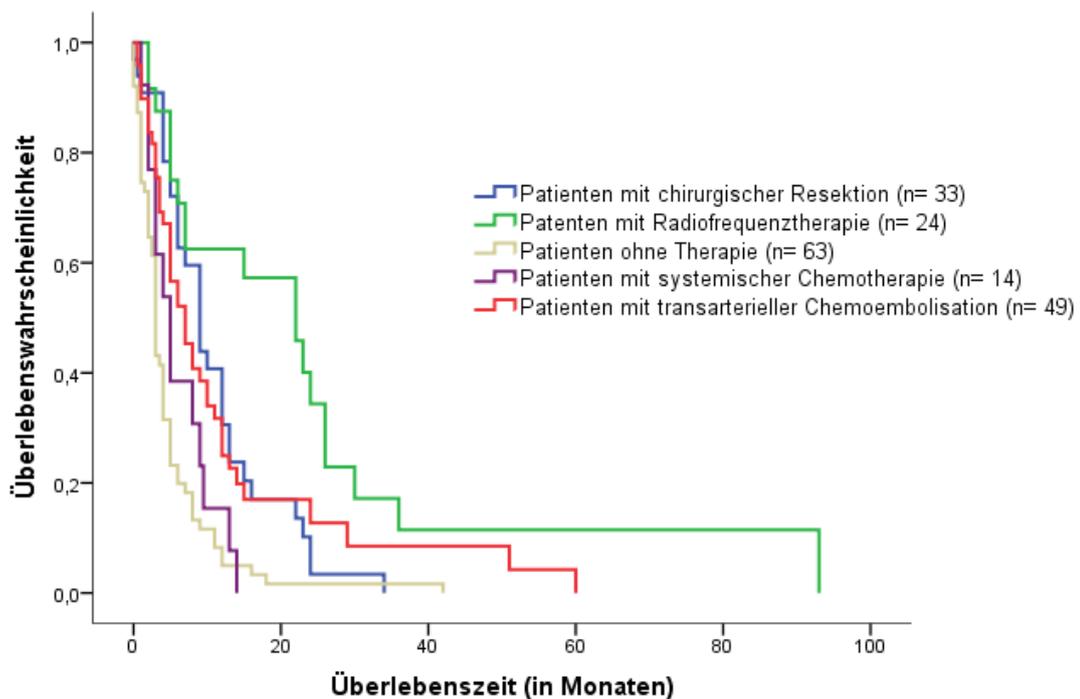


Mediane Überlebenszeit bei chirurgischer Resektion: 17 Monate (95% CI: 12,17-21,83)  
 Mediane Überlebenszeit bei Radiofrequenztherapie: 21 Monate (95% CI: 16,25-25,75)  
 Mediane Überlebenszeit ohne Therapie: 7 Monate (95% CI: 2,30-11,70)  
 Mediane Überlebenszeit bei systemischer Chemotherapie: 15 Monate (95% CI: 5,53-24,72)  
 Mediane Überlebenszeit bei transarterieller Chemoembolisation: 16 Monate (95% CI: 12,16-19,84))  
 $p < 0,009$

**Abb. 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Child A Zirrhose**

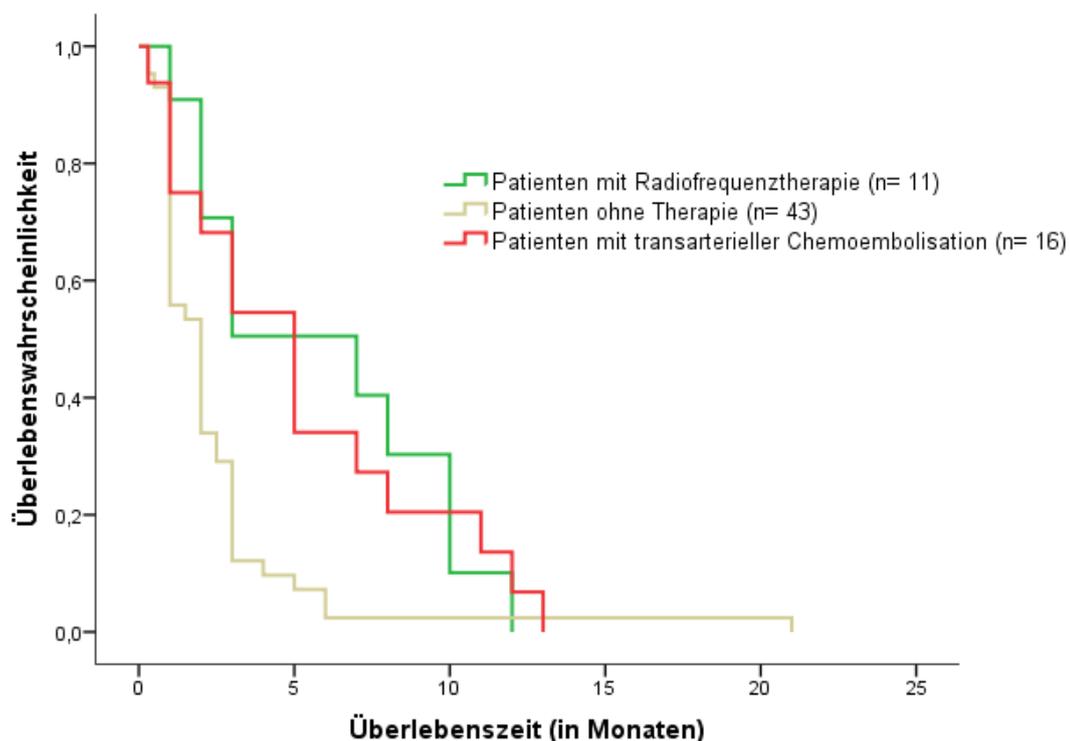
### 3.8 Überleben bei bestehender Child B und Child C Zirrhose

Bei Child B-Zirrhose konnte initial mittels chirurgischer Resektion bzw. transarterieller Chemoembolisation mit 9 (95% CI: 6,81-11,2) bzw. 7 Monaten (95% CI: 4,3-9,7;  $p < 0,0001$ ) eine im Vergleich zur Child A-Zirrhose deutlich geringere mediane Überlebenszeit erreicht werden. Weiterhin vergleichend dazu führte die initiale transarterielle Chemoembolisation bei Child C-Zirrhose zu einer medianen Überlebenszeit von 5 Monaten (95% CI: 2,88-7,12;  $p < 0,004$ ). Damit ist bei gleicher initialer Therapie ein fortgeschrittener Zirrhosegrad mit einer deutlich verringerten Überlebenszeit unmittelbar verbunden (s. Abb. 7 und 8).



Mediane Überlebenszeit bei chirurgischer Resektion: 9 Monate (95% CI: 6,81-11,20)  
Mediane Überlebenszeit bei Radiofrequenztherapie: 22 Monate (95% CI: 11,97-32,03)  
Mediane Überlebenszeit ohne Therapie: 3 Monate (95% CI: 2,66-3,34)  
Mediane Überlebenszeit bei systemischer Chemotherapie: 5 Monate (95% CI: 2,71-7,29)  
Mediane Überlebenszeit bei transarterieller Chemoembolisation: 7 Monate (95% CI: 4,30-9,70)  
 $p < 0,0001$

**Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Child B Zirrhose**



Mediane Überlebenszeit mit Radiofrequenztherapie: 7 Monate (95% CI: 1,97-12,03)  
 Mediane Überlebenszeit ohne Therapie: 2 Monate (95% CI: 1,34-2,66)  
 Mediane Überlebenszeit mit transarterieller Chemoembolisation: 5 Monate (95% CI: 2,88-7,12)  
 $p < 0,004$

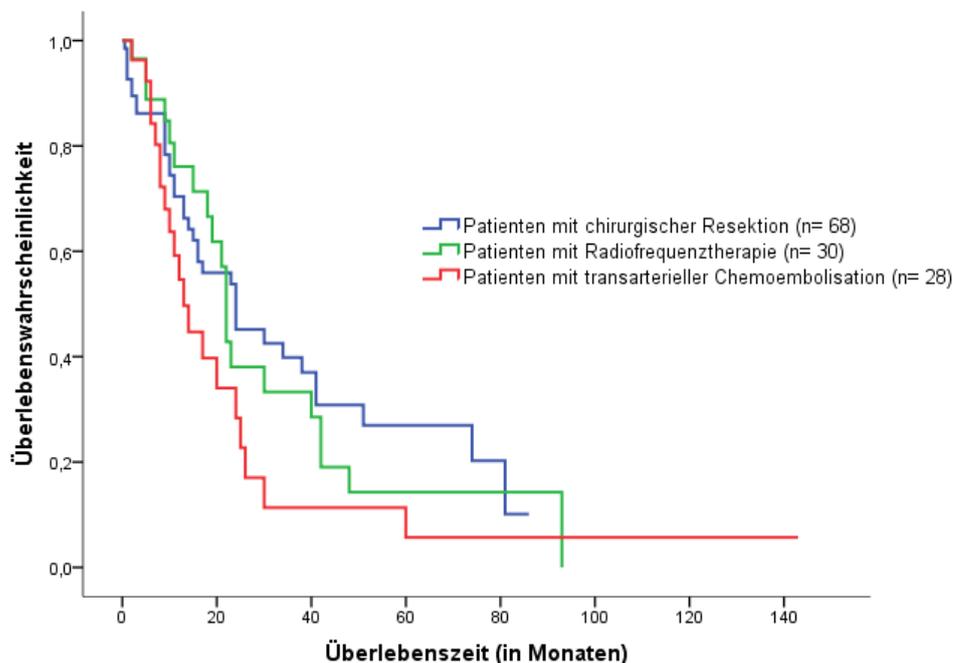
**Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Child C Zirrhose**

### 3.9 Überleben bei bestehender Hepatitis C-Infektion

Im Vergleich von Patienten mit bestehender Hepatitis C-Infektion und ohne bestehende Infektion ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der initialen Therapieform. Die längste mediane Überlebenszeit betrug 19 (95% CI: 7,78-30,22) bzw. 15 Monate (95% CI: 6,46-23,55;  $p < 0,0001$ ) mit initialer Radiofrequenzablation.

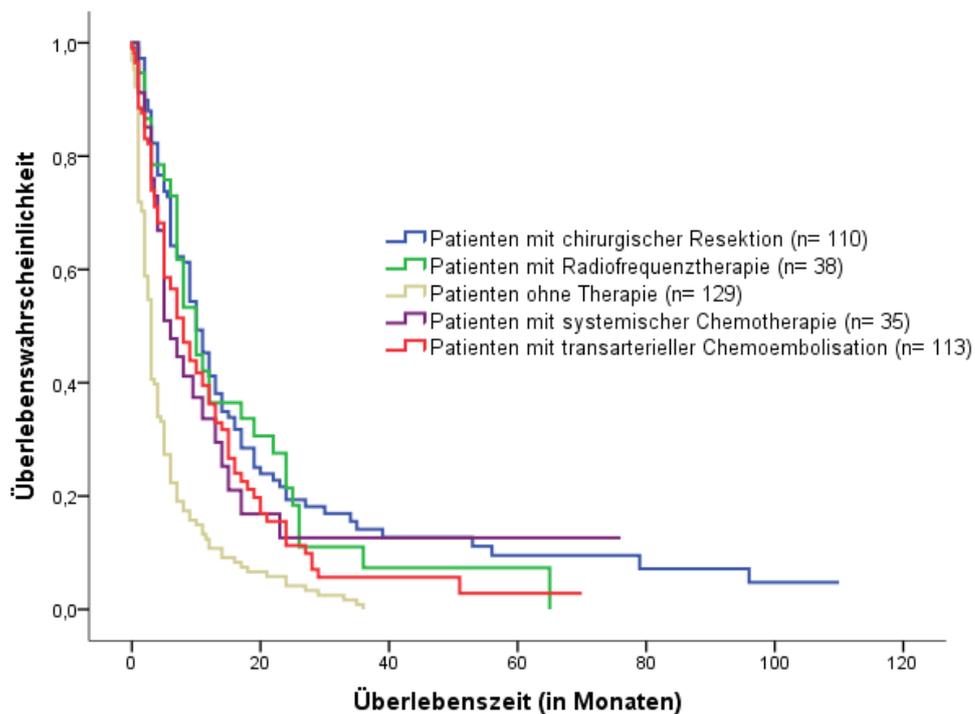
### 3.10 Überleben bei bestehendem BCLC-Stadium A vs. BCLC- Stadium B-D

Im frühen BCLC-Stadium A konnte mit initialer chirurgischer Resektion eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten erreicht werden (95% CI: 10,6-37,4). Mit initialer Radiofrequenzablation wurde eine ähnlich lange mediane Überlebenszeit erreicht (22 Monate, 95% CI: 20,54-23,46). In den fortgeschrittenen BCLC-Stadien verringerten sich die medianen Überlebenszeiten deutlich. Sowohl mit initialer chirurgischer Resektion als auch mit Radiofrequenzablation konnte eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten (95% CI: 8,08-11,92) erreicht werden. An dritter Stelle der initialen Therapiemethoden fiel die transarterielle Chemoembolisation mit einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten (95% CI: 8,76-17,24;  $p < 0,0001$ ) im frühen BCLC-Stadium A und mit 8 Monaten (95% CI: 5,71-10,29;  $p < 0,0001$ ) im fortgeschrittenen Stadien B, C und D auf (s. Abb. 9 und 10).



Mediane Überlebenszeit bei chirurgischer Resektion: 24 Monate (95% CI: 10,60-37,40)  
Mediane Überlebenszeit bei Radiofrequenztherapie: 22 Monate (95% CI: 20,54-23,46)  
Mediane Überlebenszeit bei transarterieller Chemoembolisation: 13 Monate (95% CI: 8,76-17,24)  
 $p < 0,0001$

**Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei bestehendem BCLC-Stadium A**



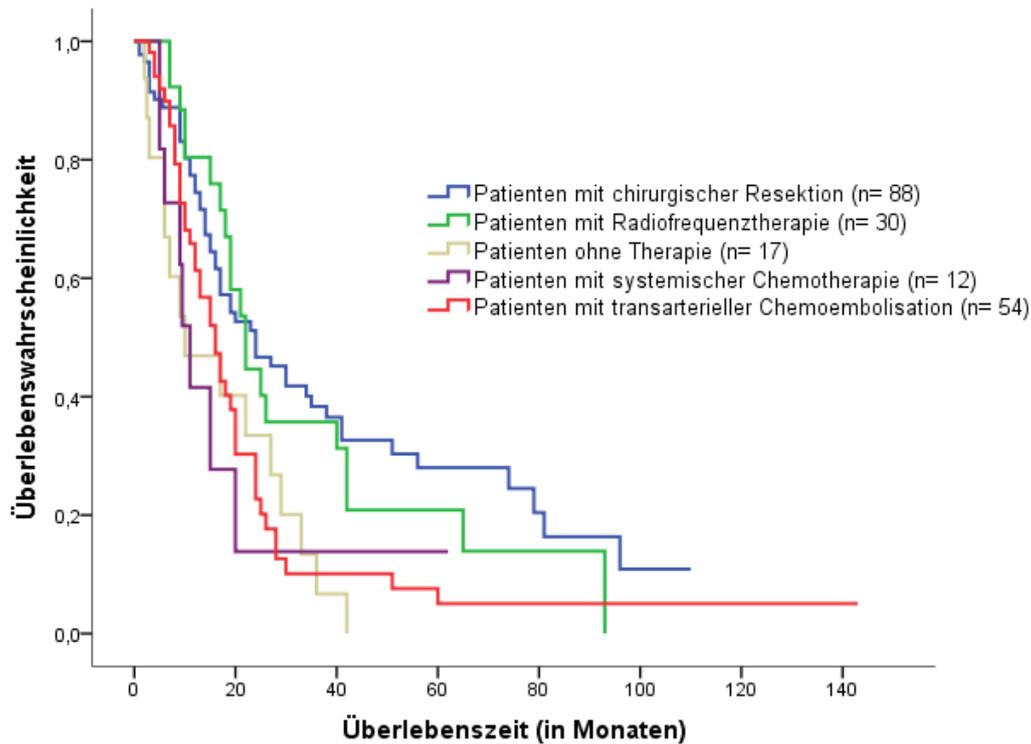
Mediane Überlebenszeit bei chirurgischer Resektion: 10 Monate (95% CI: 8,10-11,92)  
 Mediane Überlebenszeit bei Radiofrequenztherapie: 10 Monate (95% CI: 7,10-12,89)  
 Mediane Überlebenszeit ohne Therapie: 3 Monate (95% CI: 2,52-3,48)  
 Mediane Überlebenszeit bei systemischer Chemotherapie: 6 Monate (95% CI: 3,68-8,32)  
 Mediane Überlebenszeit bei transarterieller Chemoembolisation: 8 Monate (95% CI: 5,71-10,29)  
 $p < 0,0001$

**Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei bestehenden BCLC-Stadien B - D**

### 3.11 Überleben bei bestehendem Okuda Stadium I, II und III

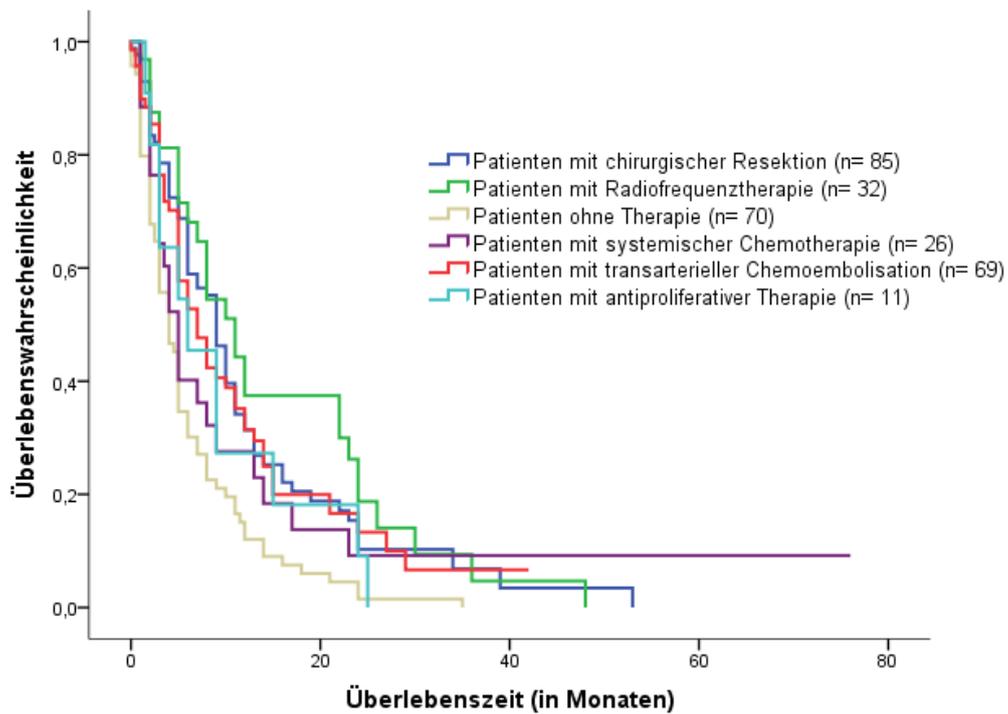
Initiale Therapieform der Wahl stellte bei bestehendem Okuda Stadium I die chirurgische Resektion mit einer medianen Überlebenszeit von 24 Monaten (95% CI: 14,08-33,92) dar. Mit einer medianen Überlebenszeit von 22 Monaten (95% CI: 17,45-26,56) konnten mittels initialer Radiofrequenzablation ähnlich gute Ergebnisse erreicht werden. Bei initial erfolgter transarterieller Chemoembolisation erreichte man eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten (95% CI: 11,86-20,14;  $p < 0,004$ ). Im Vergleich dazu wurde bei den gleichen initialen Therapiemethoden bei bestehendem

Okuda Stadium II deutlich geringere Überlebenszeiten erreicht. Diese betragen 11 Monate (95% CI: 7,52-14,48) mit initial angewandter Radiofrequenzablation, 9 Monate (95% CI: 7,61-10,39) mit initialer chirurgischer Resektion und nur noch 7 Monate (95% CI: 4,6-9,4;  $p < 0,0001$ ) mit initialer transarterieller Chemoembolisation. Auf Grund zu geringer Fallzahlen kann bei Vorliegen von Okuda Stadium III vergleichend dazu keine Aussage gemacht werden (s. Abb. 11 – 13).



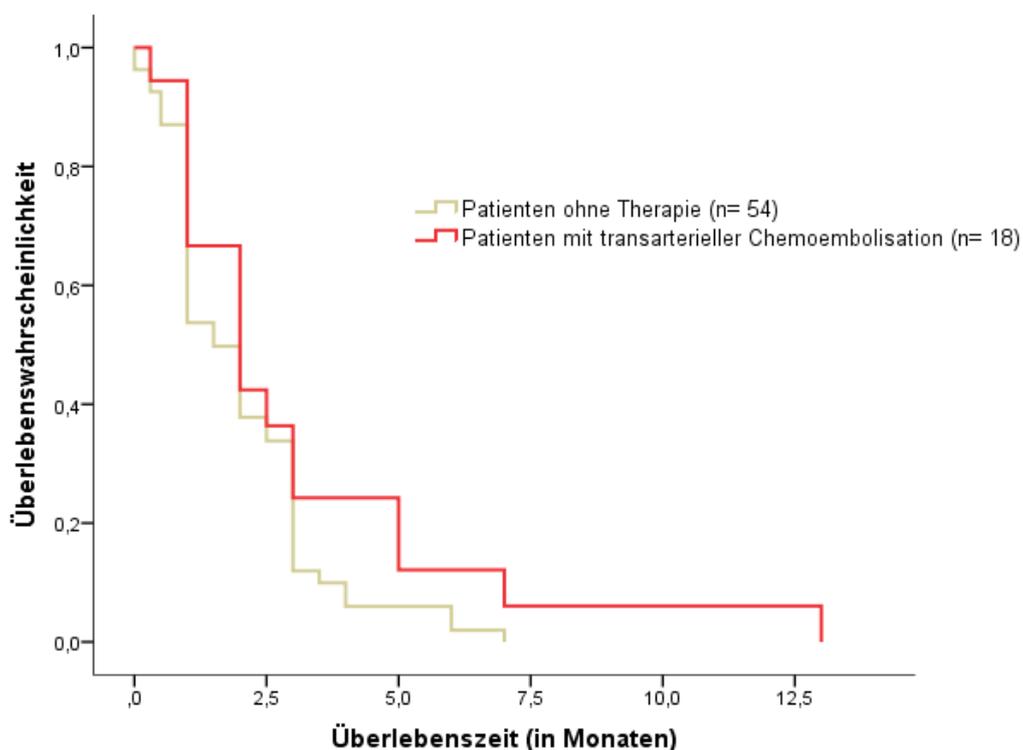
Mediane Überlebenszeit bei chirurgischer Resektion: 24 Monate (95% CI: 14,08-33,92)  
 Mediane Überlebenszeit bei Radiofrequenztherapie: 22 Monate (95% CI: 17,44-26,56)  
 Mediane Überlebenszeit ohne Therapie: 10 Monate (95% CI: 0,00-22,57)  
 Mediane Überlebenszeit bei systemischer Chemotherapie: 11 Monate (95% CI: 8,05-13,95)  
 Mediane Überlebenszeit bei transarterieller Chemoembolisation: 16 Monate (95% CI: 11,86-20,14)  
 $p < 0,004$

**Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Okuda Stadium I**



Mediane Überlebenszeit mit chirurgischer Resektion: 9 Monate (95% CI: 7,61-10,39)  
 Mediane Überlebenszeit mit Radiofrequenztherapie: 11 Monate (95% CI: 7,52-14,48)  
 Mediane Überlebenszeit ohne Therapie: 4 Monate (95% CI: 2,87-4,13)  
 Mediane Überlebenszeit mit systemischer Chemotherapie: 5 Monate (95% CI: 3,57-6,44)  
 Mediane Überlebenszeit mit transarterieller Chemoembolisation: 7 Monate (95% CI: 4,60-9,40)  
 Mediane Überlebenszeit mit antiproliferativer Therapie: 6 Monate (95% CI: 1,15-10,86)  
 $p < 0,0001$

**Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Okuda Stadium II**



Mediane Überlebenszeit ohne Therapie: 1,5 Monate (95% CI: 1,09-1,91)  
 Mediane Überlebenszeit mit transarterieller Chemoembolisation: 2 Monate (95% CI: 1,03-2,97)  
 $p < 0,0145$

**Abb. 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit verschiedenen initialen Therapien bei Okuda Stadium III**

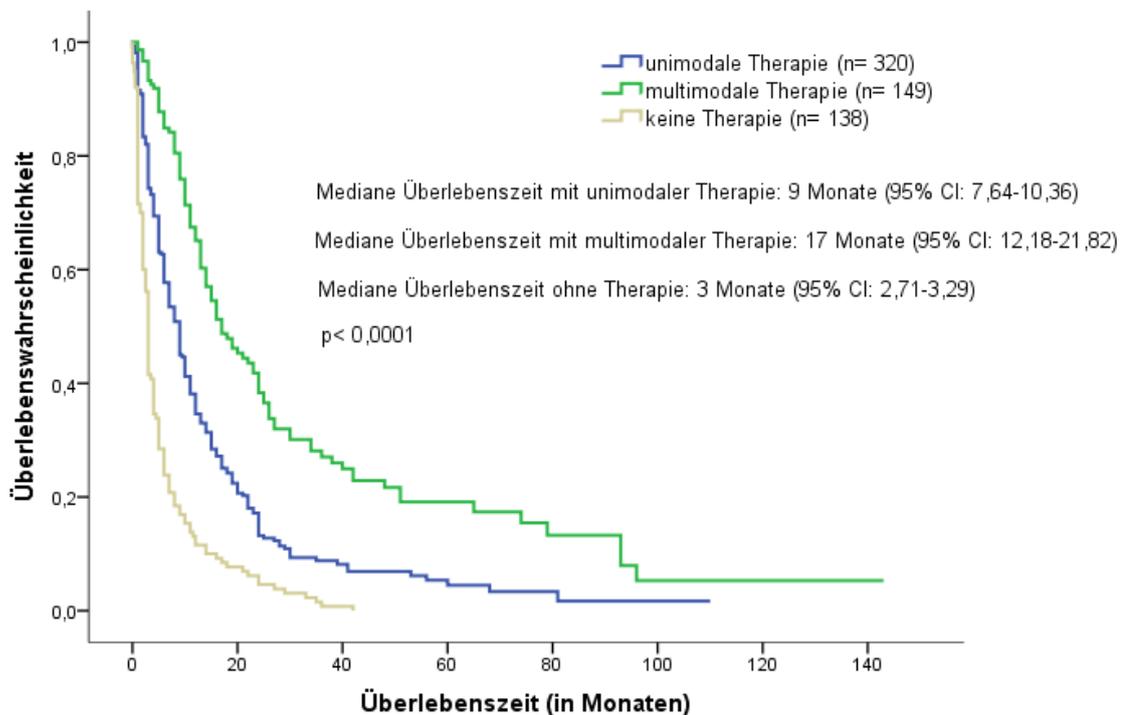
### 3.12 Überleben mit multimodaler Therapie

Von den 607 Patienten wurde knapp ein Viertel mit einer multimodalen Therapie behandelt (24,5%), während 52,7% eine unimodale Therapie erhielten (s. Tabelle 5). 22,7% der Patienten erhielten keine Therapie, wobei sich der Anteil im zweiten Zeitraum mehr als halbierte (von 36,9% auf 16,4%;  $p < 0,0001$ ). Im Vergleich der beiden Zeiträume stieg die Zahl der multimodal behandelten Patienten um mehr als das Doppelte (von 12,3% auf 30%), während der prozentuale Anteil der unimodal Therapierten nahezu unverändert blieb. Unterschiede im Vergleich der medianen Überlebenszeiten der Geschlechter ergaben sich sowohl unter multimodaler Therapie als auch unter unimodaler Therapie keine.

	<b>1988-2011</b> <b>n = 607</b>	<b>1988-1999</b> <b>n = 187</b>	<b>2000-2011</b> <b>n = 420</b>
<b>Unimodale Therapie</b>	320 (52,7%)	95 (50,8%)	225 (53,6%)
<b>Multimodale Therapie</b>	149 (24,5%)	23 (12,3%)	126 (30,0%)
<b>Keine Therapie</b>	138 (22,7%)	69 (36,9%)	69 (16,4%)

**Tabelle 5: Vergleich von unimodaler, multimodaler und keiner Therapie von 607 HCC-Patienten aus 1988-2011**

Für den gesamten Zeitraum ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 17 Monaten (95% CI: 12,18-21,82) bei Patienten unter multimodaler Therapie. Im Vergleich dazu lag die mediane Überlebenszeit bei unimodaler Therapie bei 9 Monaten (95% CI: 7,64-10,36). Ohne Therapie ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 3 Monaten (95% CI: 2,71-3,23;  $p < 0,0001$ ; s. Abb. 14).



**Abb. 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie aus 1988-2011**

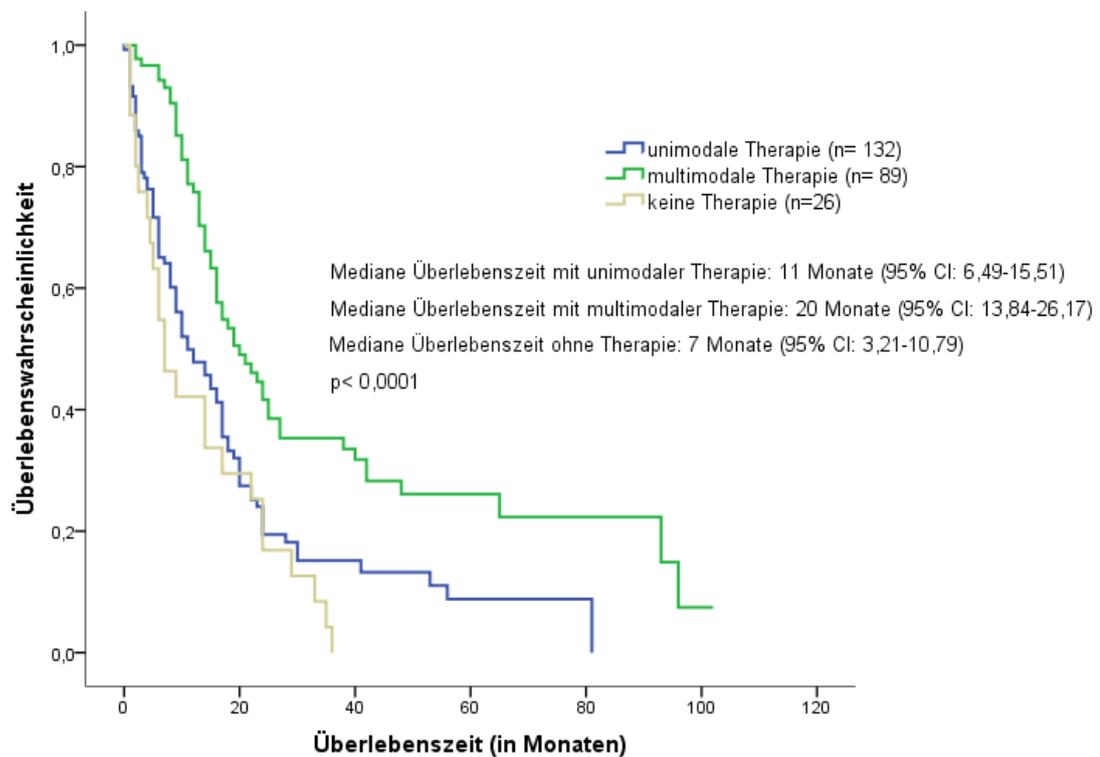
### **3.13 Überleben mit multimodaler Therapie bei bestehender Hepatitis C-Infektion**

Im Vergleich von Patienten mit und ohne bestehende Hepatitis C-Infektion ergaben sich mit multimodaler Therapie ähnliche Überlebenszeiten. Bei Patienten mit bestehender Hepatitis B/C-Koinfektion wurde mit multimodaler Therapie die gleiche Überlebenszeit wie bei Patienten mit bestehender Hepatitis C-Infektion beobachtet. Bei bestehender Hepatitis C-Infektion betrug die mediane Überlebenszeit mit multimodaler Therapie 20 Monate (95% CI: 12,15-27,85), mit unimodaler Therapie 9 Monate (95% CI: 6,74-11,26;  $p < 0,0001$ ). Dasselbe galt für Patienten mit Hepatitis C-Koinfektion.

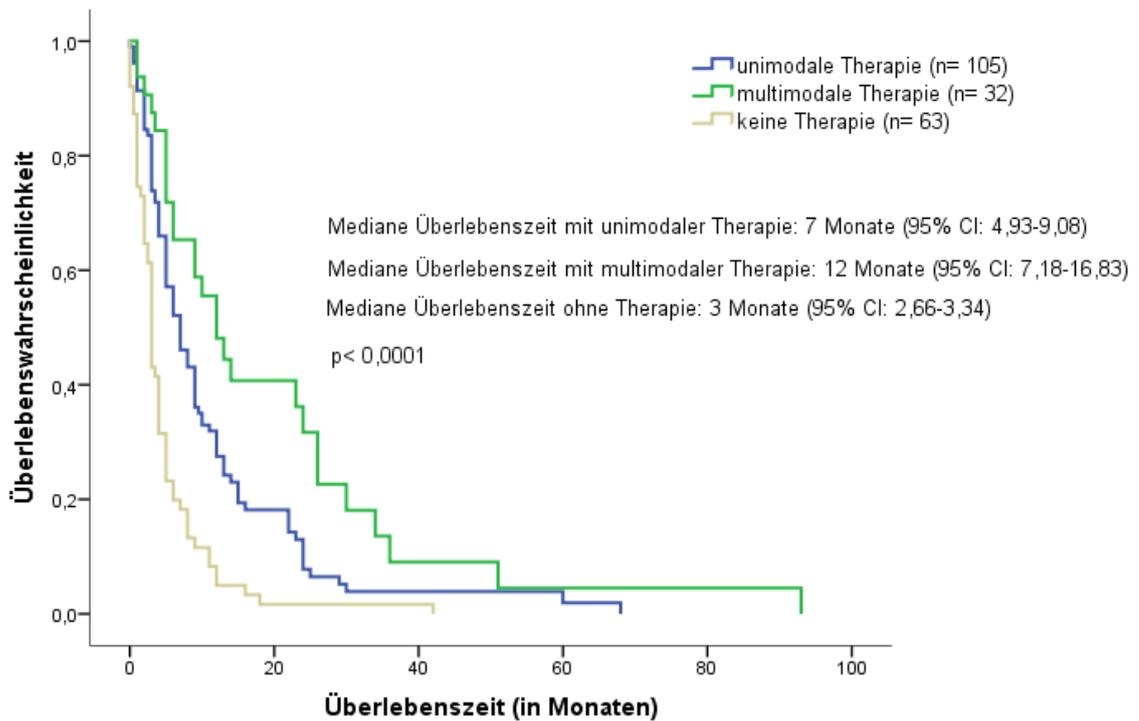
### **3.14 Überleben mit multimodaler Therapie bei bestehender Leberzirrhose Child A-C**

Bei den 85% der HCC-Patienten mit bestehender Leberzirrhose konnte durch die Wahl einer multimodalen Therapie eine im Vergleich zur unimodalen Therapie verdoppelte Überlebenszeit erreicht werden (8 Monate mit unimodaler Therapie [95% CI: 6,46-9,54] vs. 16 Monate mit multimodaler Therapie [95% CI: 11,63-20,37;  $p < 0,0001$ ]). Lag keine Zirrhose vor, war der Unterschied zwischen einer unimodalen und einer multimodalen Therapie deutlich größer; die mediane Überlebenszeit betrug 10 Monate (95% CI: 8,17-11,84) mit unimodaler Therapie und 26 Monate (95% CI: 8,8-43,2;  $p < 0,022$ ) mit multimodaler Therapie. Allerdings zeigten sich deutliche Unterschiede hinsichtlich des medianen Überlebens in den verschiedenen Zirrhose-Stadien. Bei Patienten mit Child A-Zirrhose konnte mit multimodaler Therapie eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten (95% CI: 13,84-26,17) erreicht werden. Mit einer unimodalen Therapie verringerte sich die mediane Überlebenszeit auf 11 Monate (95% CI: 6,49-15,51). Mit bestehender Child B-Zirrhose und multimodaler Therapie betrug die mediane Überlebenszeit 12 Monate (95% CI: 7,18-16,83). Mit unimodaler Therapie wurde eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten erreicht (95% CI: 4,93-16,83). Bei Patienten mit Child C-Zirrhose konnte mit einer multimodalen Therapie eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten (95% CI: 3,62-12,38) festgestellt werden, wobei dabei die geringen Fallzahlen zu berücksichtigen sind. Mit einer unimodalen Therapie betrug die mediane Überlebenszeit bei bestehender Child C Zirrhose 2,5 Monate (95% CI:

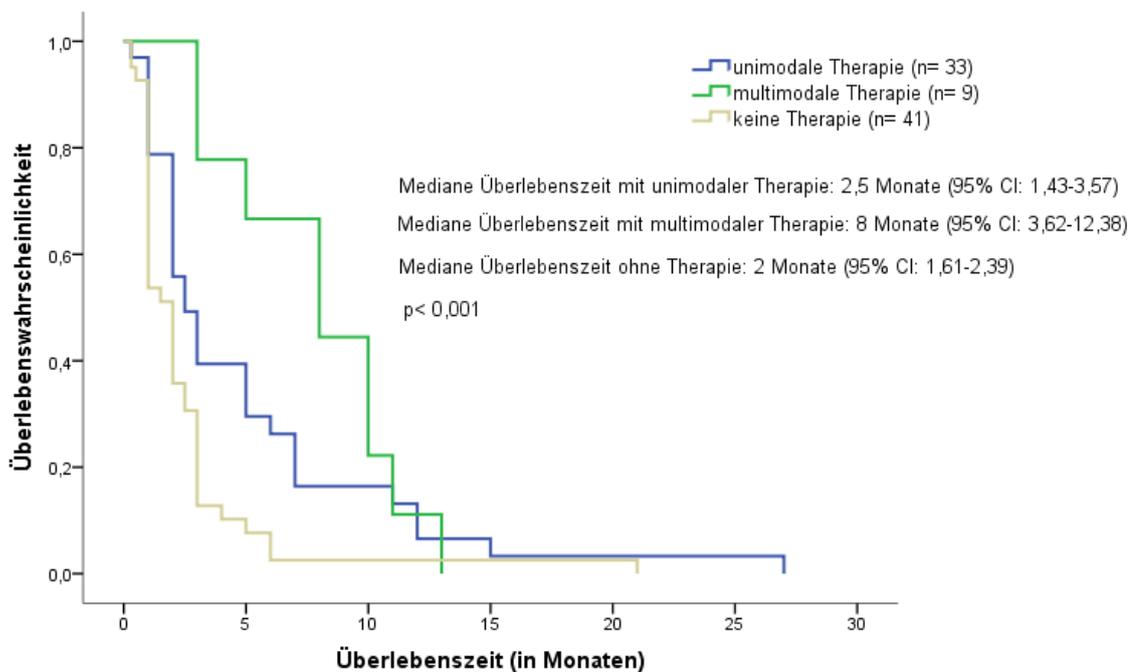
1,43-3,57) betrug. Ohne Therapie waren die Unterschiede der verschiedenen Zirrhose-Stadien deutlich geringer. Während die mediane Überlebenszeit bei bestehender Child A-Zirrhose bei 7 Monaten (95% CI: 3,21-10,79;  $p < 0,0001$ ) lag, lag diese bei Child B bzw. Child C-Zirrhose bei 3 (95% CI: 2,66-3,34;  $p < 0,0001$ ) bzw. 2 Monaten (95% CI: 1,61-2,4;  $p < 0,001$ ; s. Abb. 15 – 17).



**Abb. 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehender Child A Zirrhose**



**Abb. 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehender Child B Zirrhose**



**Abb. 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehender Child C Zirrhose**

### 3.15 Überleben mit multimodaler Therapie bei bestehendem BCLC-Stadium A vs. BCLC-Stadium B-D

Die mediane Überlebenszeit im BCLC-Stadium A betrug mit einer multimodalen Therapie 26 Monate (95% CI: 14,71-37,29), während mit einer unimodalen Therapie einem mediane Überlebenszeit von 16 Monaten (95% CI: 8,79-23,21;  $p < 0,0001$ ) erreicht werden konnte. Im Vergleich dazu, lag die mediane Überlebenszeit bei fortgeschrittenem BCLC-Stadium B, C oder D bei 15 Monaten (95% CI: 12,14-17,86) mit einer multimodalen Therapie und nur 7 Monaten (95% CI: 5,71-8,3;  $p < 0,0001$ ) mit unimodaler Therapie. Die mediane Überlebenszeit reduziert sich um die Hälfte bei fortgeschrittenem BCLC-Stadium im Vergleich von multimodaler vs. unimodaler Therapie (s. Abb. 18 und 19).

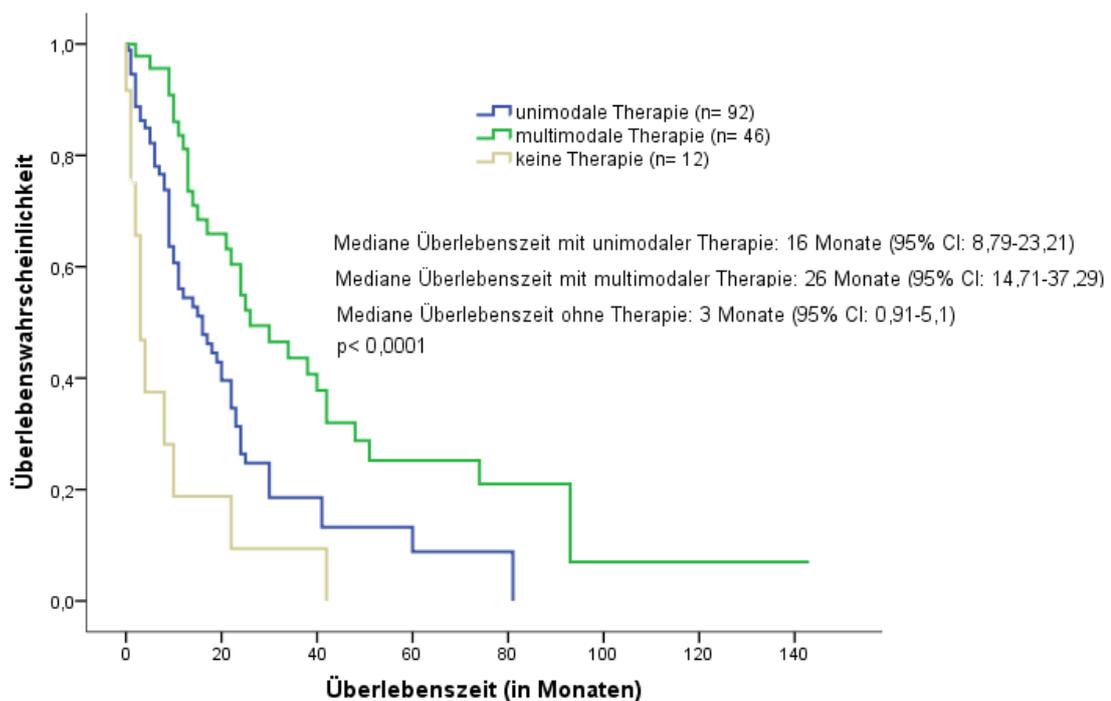
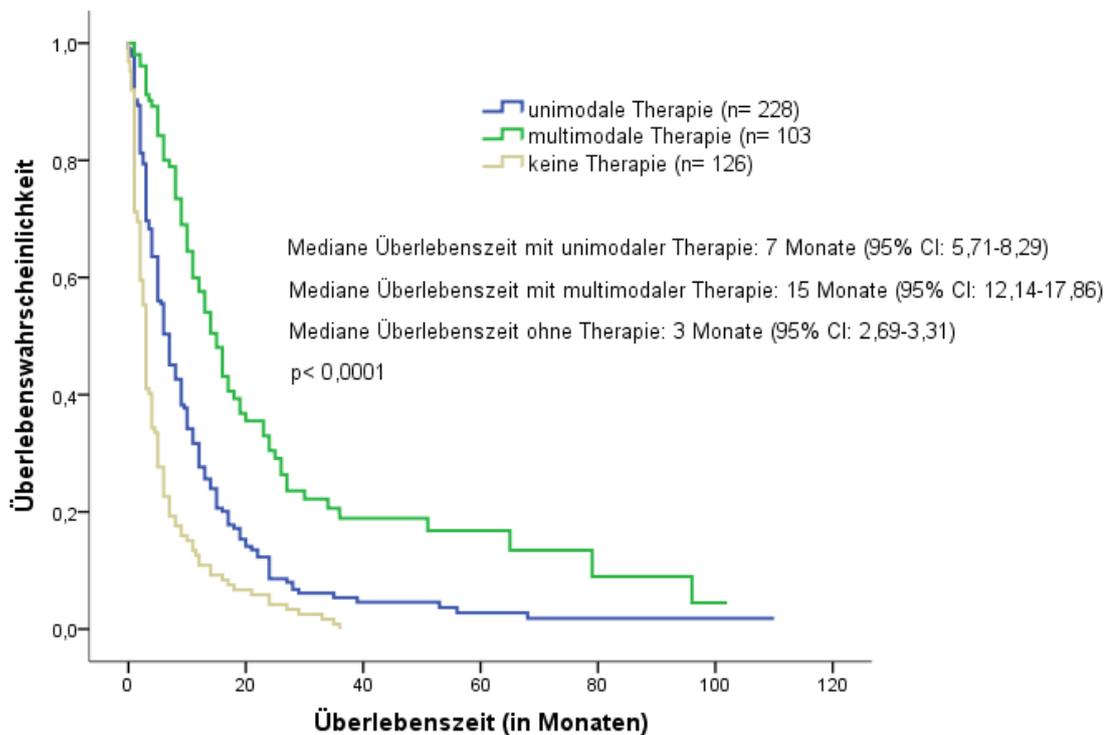


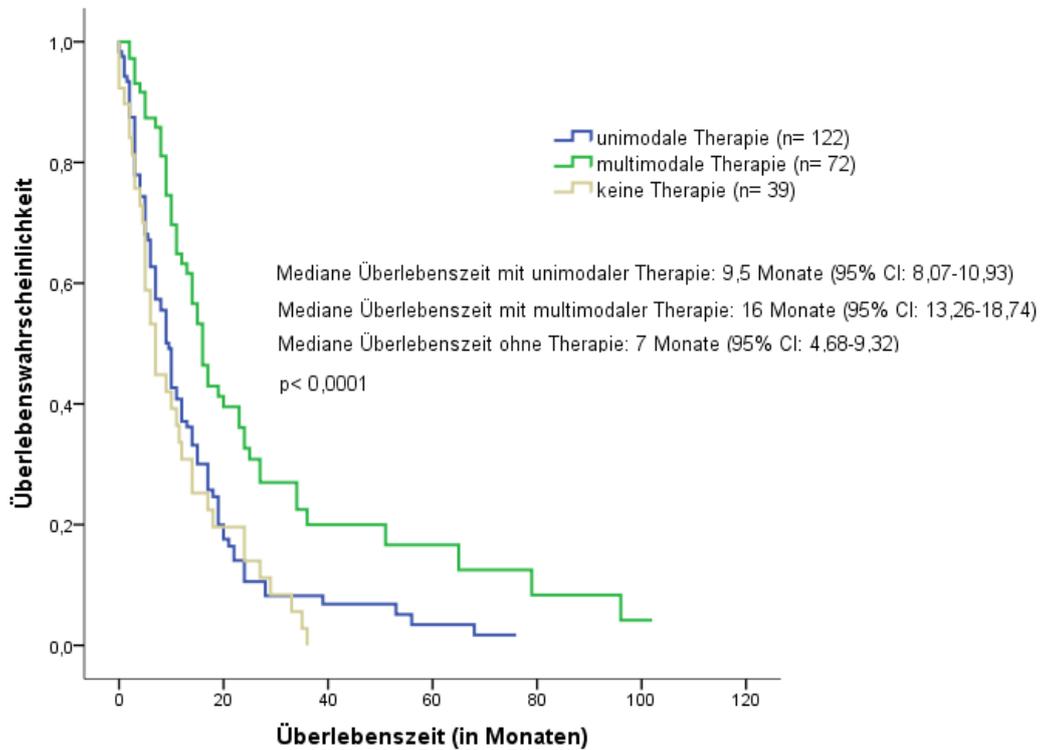
Abb. 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem BCLC-Stadium A



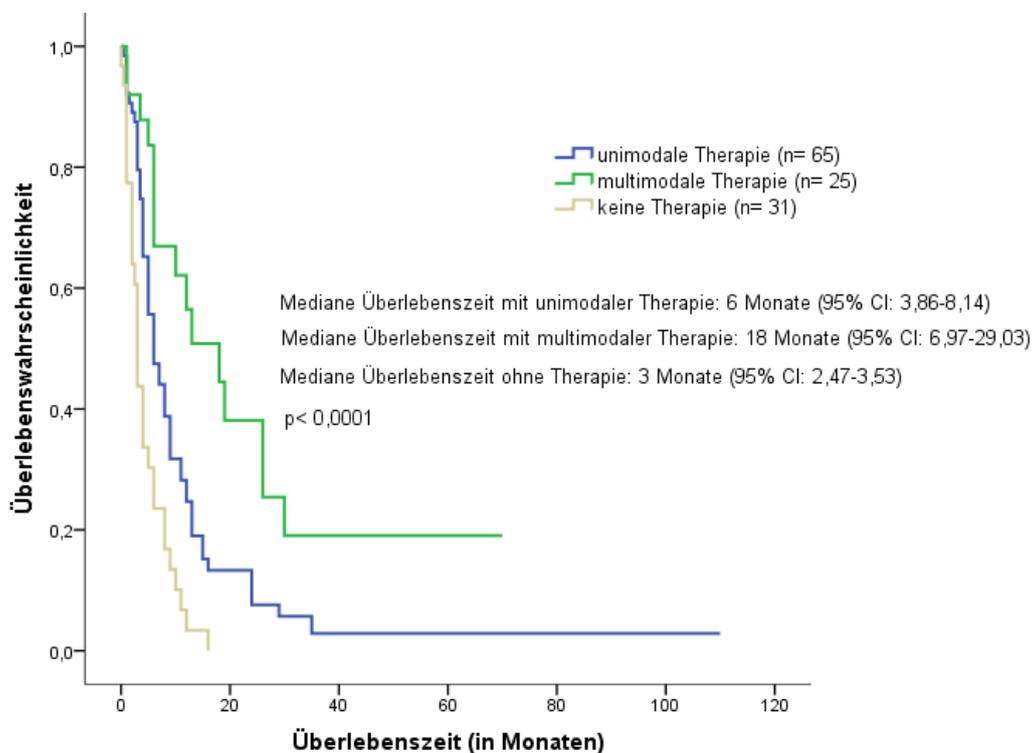
**Abb. 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehenden BCLC-Stadien B – D**

### 3.16 Überleben mit multimodaler Therapie bei bestehenden BCLC-Stadien B, C und D

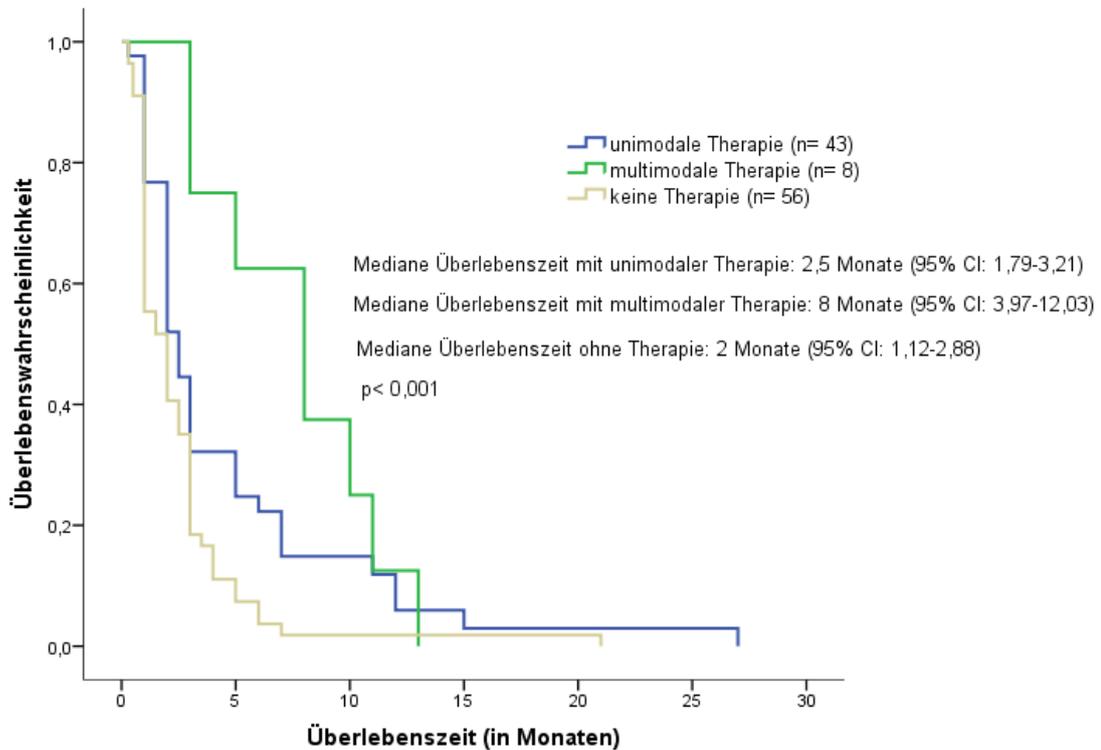
Bei BCLC-Stadium A war das mediane Überleben unter beiden Therapiemethoden ähnlich groß. Im Vergleich der einzelnen BCLC-Stadien ergaben sich für die Stadien B und C keine großen Unterschiede hinsichtlich der medianen Überlebenszeiten im Vergleich von multimodaler und unimodaler Therapie (s. Abb. 20 und 21). Davon war ein bestehendes hepatozelluläres Karzinom im Endstadium abzugrenzen (BCLC-Stadium D, s. Abb. 22). Hier konnte mit einer multimodalen Therapie ein medianes Überleben von 8 Monaten (95% CI: 3,97-12,03), mit einer unimodalen Therapie nur noch 2,5 Monate (95% CI: 1,79-3,21;  $p < 0,001$ ) erreicht werden (Stadium B multimodal 16 Monate [95% CI: 12,26-18,74], unimodal 9,5 Monate [95% CI: 8,07-10,93;  $p < 0,0001$ ] / Stadium C multimodal 18 Monate [95% CI: 6,97-29,03], unimodal 6 Monate [95% CI: 3,86-8,14;  $p < 0,0001$ ]).



**Abb. 20:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem BCLC-Stadium B



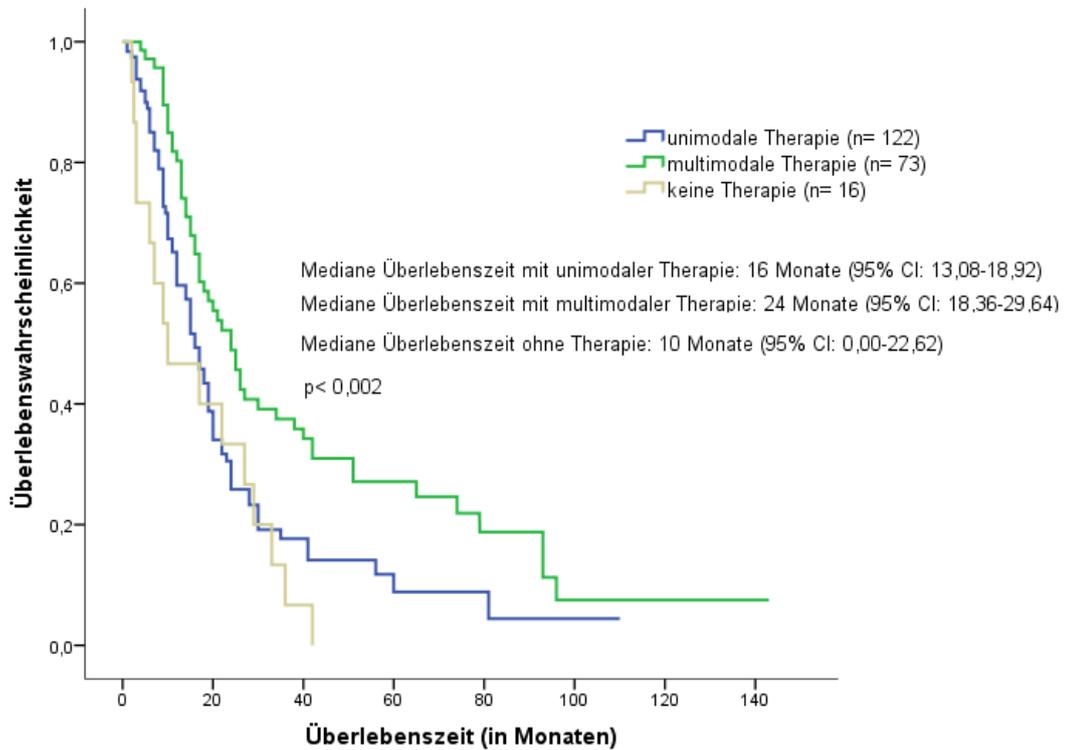
**Abb. 21:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem BCLC-Stadium C



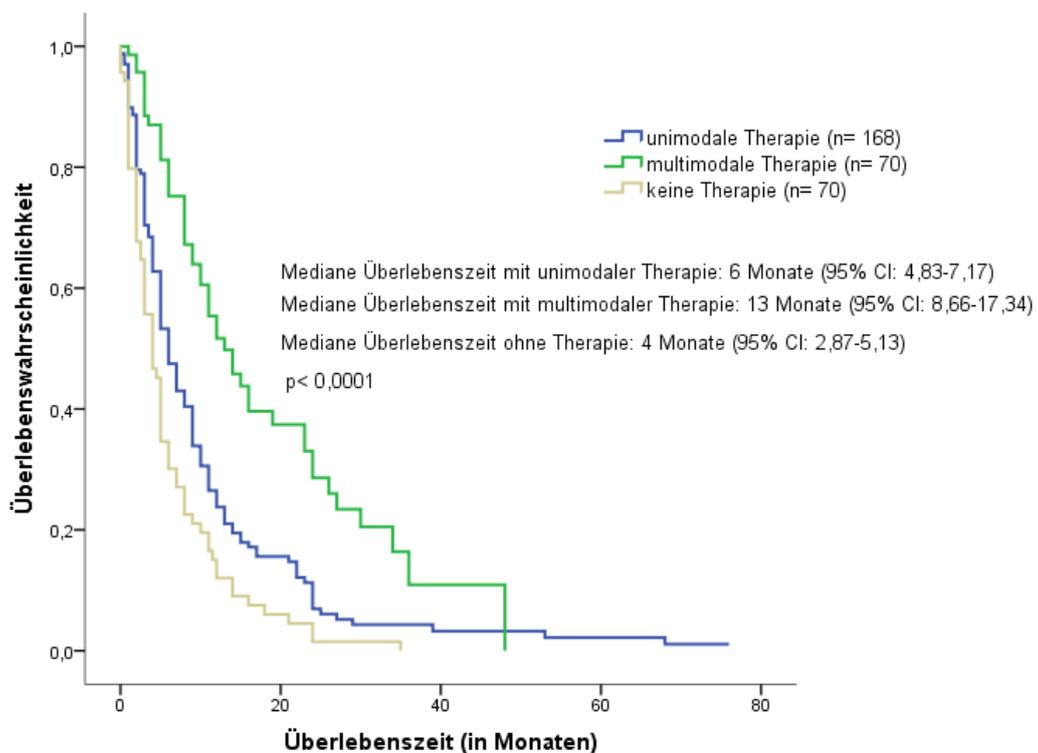
**Abb. 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem BCLC-Stadium D**

### 3.17 Überleben mit multimodaler Therapie bei bestehendem Okuda Stadium I, II und III

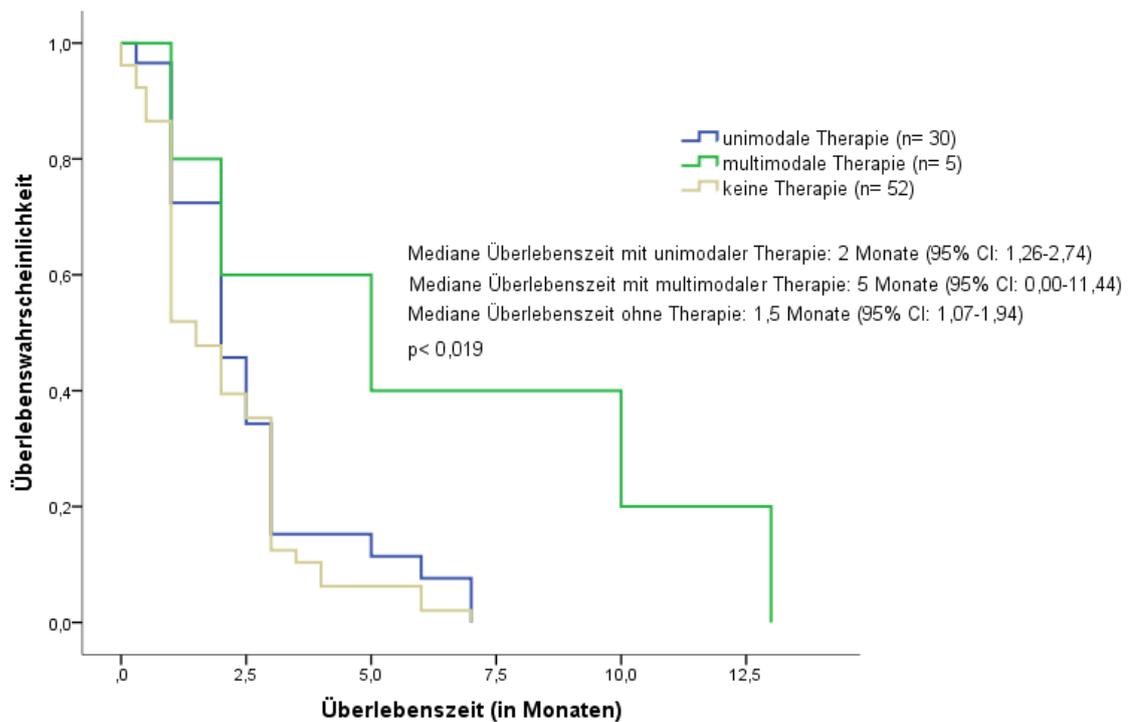
Bei bestehendem Okuda Stadium I wurde mit einer multimodalen Therapie eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten (95% CI: 18,36-29,64) festgestellt. Diese verringerte sich im Okuda Stadium II auf 13 Monate (95% CI: 8,67-17,34). Mit einer unimodalen Therapie war der Unterschied noch deutlicher. Die mediane Überlebenszeit mit Okuda Stadium I betrug 16 Monate (95% CI: 13,08-18,92;  $p < 0,002$ ), während diese im Okuda Stadium II lediglich 6 Monate (95% CI: 4,83-17,17;  $p < 0,0001$ ) betrug. Davon war ein bestehendes Okuda Stadium III abzugrenzen. Mit multimodaler Therapie wurde eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten (95% CI: 0,00-11,44) festgestellt, wobei dabei die geringen Fallzahlen im Okuda Stadium III berücksichtigt werden sollten. Mit unimodaler Therapie wurde bei bestehendem Okuda Stadium III eine mediane Überlebenszeit von 2 Monaten erreicht. (95% CI: 1,26-2,74;  $p < 0,019$ ; s. Abb. 23 – 25).



**Abb. 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem Okuda Stadium I**



**Abb. 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem Okuda Stadium II**



**Abb. 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von HCC-Patienten mit unimodaler, multimodaler und keiner Therapie bei bestehendem Okuda Stadium III**

### 3.18 Univariate Analyse von Prädiktoren für das Überleben

In einer univariaten Analyse erwiesen sich das Child-Pugh Stadium, das BCLC-Stadium, das Okuda Stadium, eine HCV-Koinfektion, ein erhöhter AFP-Wert sowie eine multimodale Therapie als wesentliche Prädiktoren für das Überleben. Keinen Einfluss haben hingegen das Geschlecht sowie die Tumorgöße (s. Tabelle 6).

	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,971	1,01	0,63 - 1,62
Child Pugh Stadium (A vs. B/C)	0,001	3,65	2,39 - 5,55
BCLC Stadium (0/A vs. B-D)	0,001	2,87	1,87 - 4,42
Okuda Stadium (I vs. II/III)	0,001	2,60	1,84 - 3,68
Tumorgöße ( $\leq 50\text{mm}$ > 50mm)	0,057	1,49	0,99 - 2,25
HCV-Monoinfektion (vorhanden vs. nicht vorhanden)	0,937	1,02	0,65 - 1,59

HBV/HCV-Koinfektion (vorhanden vs. nicht vorhanden)	0,001	0,21	0,10 - 0,40
AFP erhöht vs. AFP nicht erhöht	0,003	0,48	0,29 - 0,78
Multimodale Therapie vs. unimodale Therapie	0,002	1,54	1,17 - 2,03

**Tabelle 6: Univariate Analyse von Prädiktoren für das Überleben**

### 3.19 Multivariate Analyse von Prädiktoren für das Überleben

In einer multivariaten Analyse unter Einbeziehung der oben genannten Faktoren ist die multimodale Therapie ein unabhängiger Faktor für das Überleben (s. Tabelle 7). In den einzelnen Analysen der multimodalen Therapie und dem BCLC Stadium, dem Child Pugh Score und dem Okuda Stadium erwiesen sich sowohl die multimodale Therapie als auch die genannten Stadien als signifikante Prädiktoren für das Überleben. Ein erhöhter AFP-Wert konnte zusätzlich als signifikanter Faktor für das Überleben beobachtet werden.

	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
Multimodale Therapie vs. unimodale Therapie	0,015	1,43	1,07 - 1,89
BCLC Stadium (0/A vs. B-D)	0,001	2,63	1,70 - 4,10

	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
Multimodale Therapie vs. unimodale Therapie	0,029	1,44	1,04 - 1,98
Child Pugh Score (A vs. B/C)	0,001	3,44	2,24 - 5,26

	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
Multimodale Therapie vs. unimodale Therapie	0,047	1,35	1,00 - 1,82
Okuda Stadium (I vs. II/III)	0,001	2,43	1,70 - 3,47

	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
Multimodale Therapie vs. unimodale Therapie	0,006	1,51	1,13 - 2,04
BCLC Stadium (A vs. B-D)	0,001	2,19	1,39 - 3,48
AFP erhöht vs. AFP nicht erhöht	0,017	0,54	0,32 - 0,89

	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
Multimodale Therapie vs. unimodale Therapie	0,037	1,43	1,02 - 2,01
Child Pugh Score (A vs. B/C)	0,001	3,59	2,30 - 5,65
AFP erhöht vs. AFP nicht erhöht	0,006	0,45	0,25 - 0,79

	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>
Multimodale Therapie vs. unimodale Therapie	0,036	1,39	1,02 - 1,90
Okuda Stadium (I vs. II/III)	0,001	2,33	1,61 - 3,38
AFP erhöht vs. AFP nicht erhöht	0,007	0,49	0,30 - 0,82

**Tabelle 7: Multivariate Analyse von Prädiktoren für das Überleben**

#### 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) analysiert, die sich im Zeitraum vom 01.01.1988 bis 31.12.2011 in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universitätsklinik Düsseldorf befanden. Zum besseren Vergleich der Daten wurde der Gesamtzeitraum in zwei Zeiträumen von jeweils 12 Jahren (1988-1999 und 2000-2011) getrennt voneinander untersucht.

Insgesamt handelt es sich um 607 Patienten. Während im ersten Zeitraum bei 187 Patienten die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms gestellt wurde, waren es im darauffolgenden Zeitraum 420 Patienten. Diese mehr als verdoppelte Anzahl an HCC-erkrankten Patienten im Universitätsklinikum Düsseldorf bestätigt die allgemein bekannte zunehmende HCC-Inzidenz weltweit. [60-64] Die zunehmende HCC-Inzidenz lässt sich einerseits auf verbesserte Screening-Methoden von Patienten mit Leberzirrhose zurückführen. Allgemein lässt sich allerdings bestätigen, dass sich die Ursachen einer zunehmenden Inzidenz auf die Zunahme an Hepatitis C-Infektionen und einem anhaltenden Alkoholkonsum, vor allem in Verbindung mit einer zunehmenden Fettleibigkeit und Diabetes mellitus und damit in Folge assoziierter nicht-alkoholische Steatohepatitis, die mittlerweile als wichtigste Ursache der nicht-infektiösen Leberzirrhose zu sein scheint, begründen. [65-67] Vor allem in den USA und Zentraleuropa ist eine steigende HCC-Inzidenz zu beobachten, zurückzuführen vor allem auf die stetig zunehmende Zahl an HCV-Infizierten, aber auch auf die zunehmende Zahl an Fettleibigen. Durch HBV-Impfungen konnten demgegenüber in vielen ehemaligen Hochrisikogebieten die HCC-Inzidenz verringert werden. [68-71]

Wie bereits bekannt bestätigen sich erneut die wichtigsten Risikofaktoren für die HCC-Entstehung wie das Vorliegen einer Hepatitis B/C-Infektion und ein Alkoholabusus, die zusammen für rund 90% der HCC-Fälle verantwortlich waren. Der Anteil an Patienten mit bestehender Hepatitis C-Infektion steigerte sich im Zeitraum von 2000-2011 auf 38,1%, womit eine Hepatitis C-Infektion weiterhin als größter Risikofaktor für eine HCC-Entwicklung genannt werden kann. Ein tendenziell deutlich verringerter Anteil an Patienten mit bestehender Hepatitis B-Infektion konnte im zweiten Zeitraum festgestellt werden. Bei dazu gesteigerter Anzahl an Patienten mit Alkohol-bedingter Leberzirrhose

rückte im Zeitraum 2000-2011 ein Alkoholabusus als Risikofaktor an die zweite Stelle hinter einer Hepatitis C-Infektion. Auf Grund des in vielen Ländern zunehmenden Alkoholkonsums wird Alkohol ein immer häufigerer Risikofaktor für die Entstehung eines HCC. [72] In USA und in westlichen Ländern stehen mittlerweile Alkoholbedingte Zirrhosen, sowie die nicht-alkoholische Fettleber, vor allem in Verbindung mit Fettleibigkeit, für die Mehrheit von Leberzellkrebs. [68] In einer Studie zur HCC-Entwicklung in Frankreich wird gewarnt, die nicht-viralen Ursachen für eine HCC-Entstehung nicht zu vernachlässigen. Auch ein zunehmender Tabakkonsum stehe für eine zunehmende HCC-Inzidenz. [73, 74] Dies konnte in dieser Studie, in der im Verlauf beider Zeiträume eine deutliche Verringerung des Nikotin-Konsum festgestellt worden ist, allerdings nicht nachgewiesen werden.

In der Untersuchung zeigte sich auch der bereits in verschiedenen Studien erwiesene Geschlechtsunterschied in der Prävalenz des hepatozellulären Karzinoms, der im Verhältnis Mann : Frau zwischen 2:1 und >4:1 variiert. [10, 26, 72, 75, 76] Von den 607 HCC-Patienten sind 460 männlichen Geschlechts, weniger als ein Viertel aller Patienten sind Frauen. [62]

Ein erhöhter alpha-Fetoprotein-Wert konnte bei 73,8% der HCC-Patienten festgestellt werden. Alpha-Fetoprotein (AFP) galt lange Jahre als Standard-Tumormarker für das hepatozelluläre Karzinom. Bei Vorliegen eines HCC kommt es häufig zu erhöhten AFP-Werten, allerdings ist dies nicht immer der Fall. Ebenfalls zu erhöhten AFP-Werten kann es bei akuten und chronischen viralen Hepatitiden, sowie bei Hepatitis C-bedingter Leberzirrhose kommen. [77, 78] Liegt allerdings bereits ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs vor, so geht eine Erhöhung des AFP-Wertes in der Regel mit der Entwicklung eines HCC einher. [79] Daher ist die AFP-Bestimmung zusammen mit einer Ultraschall-Untersuchung als regelmäßige Screening-Methode bei der Überwachung von Risikogruppen, wie z.B. der Patientin mit Leberzirrhose bei bestehender Hepatitis B/C-Infektion von Bedeutung. [80]

In 80-90% der Fälle entsteht ein hepatozelluläres Karzinom auf dem Boden einer zirrhotisch umgebauten Leber. Eine bestehende Leberzirrhose stellt damit den größten Risikofaktor dar. [26, 81] Im Vergleich beider Zeiträume ergab sich kein Unterschied im Hinblick auf das Vorliegen einer Leberzirrhose. Bei rund 85% der HCC-Patienten

lag bei Diagnosestellung eine Leberzirrhose vor, die im zweiten Zeitraum bei knapp 50% der Patienten dem Child A-Stadium zugeteilt werden konnte. Dass im zweiten Zeitraum nahezu die Hälfte aller Patienten mit Leberzirrhose dem Child A-Stadium zugeteilt werden konnten, lässt auf eine deutliche Verbesserung der Screening-Methoden schließen. Auch der auf 54,5% gestiegene, erhöhte Anteil an Patienten mit einer Tumorgöße < 50mm im zweiten Zeitraum bestätigt diese Feststellung. Bei Betrachtung einiger weiterer Stadieneinteilungen des HCCs ergibt sich im zweiten Zeitraum eine ebenfalls erhöhte Anzahl an hepatozellulären Karzinomen im BCLC-Stadium A und im Okuda Stadium I. Dies erklärt auch das deutlich verbesserte Überleben mit einem Anstieg der medianen Überlebenszeit von 7 auf 10 Monate im Vergleich beider Zeiträume.

Die Therapie des hepatozellulären Karzinoms ist anspruchsvoll. Neben der Tumorerkrankung leidet die Mehrheit der Patienten an einer chronischen Lebererkrankung, die schon an sich die Lebenserwartung der Patienten einschränkt. [82] In der Wahl der initialen Therapiemethode erwiesen sich deutliche Veränderungen. Hinter der chirurgischen Resektion erlangte vor allem die transarterielle Chemoembolisation (TACE) große Bedeutung und war mit 23,2% zweithäufigste initiale Therapiemethode der Wahl. Die transarterielle Chemoembolisation gilt derzeit als die am häufigsten durchgeführte palliative Behandlungsmethode beim HCC und erwächst zur Standardtherapie bei fortgeschrittenem HCC. [66, 72] Vor allem auch im Hinblick auf zunehmend additiv, sequentielle Therapien erlangen die minimal-invasiven, lokalablativen Therapiemethoden zunehmend Bedeutung. So kann im Rahmen einer multimodalen Therapie zunächst eine transarterielle Chemoembolisation vor Radiofrequenzablation erfolgen, die vor allem bei größeren Tumoren angeraten ist. Mittels dieser kombinierten Verfahren kann eine Lebensverlängerung der Patienten erreicht werden, denen ursprünglich eine schlechtere Prognose gestellt worden ist. [66, 83] Auch die präoperative TACE größerer Läsionen bewirkt ein downstaging mit dem Ziel einer verringerten Rezidivrate sowohl bei Resektion als auch bei Transplantation und etabliert die TACE deutlich als palliative Behandlungsmethode größerer Herde. [19]

Eine Kombination mit medikamentösen Behandlungen ist ebenfalls möglich. Die Kombination von Sorafenib als systemisches Chemotherapeutikum und einer

lokoregionären Therapie verspricht Erfolg. [58] Vor allem in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC konnte mittels der Kombination von Sorafenib und transarterieller Chemoembolisation wesentliche längere Überlebenszeit erreicht werden als unter alleiniger transarterieller Chemoembolisation. [84] Auch in dieser Studie konnte mittels der initialen Kombinationstherapie bestehend aus systemischer Chemotherapie und transarterieller Chemoembolisation, die im zweiten Zeitraum als initiale Therapiemethode neu hinzukam, ein hohes prozentuales Überleben von 33,3% mit einer medianen Überlebenszeit von 10 Monaten erreicht werden. Mit einer relativen Steigerung von 187,5% kam vor allem die medikamentöse Chemotherapie deutlich häufiger initial zur Anwendung.

Auch die Anzahl initial erfolgter Radiofrequenzablationen, die als dritthäufigste initiale Therapieform zur Anwendung kam, steigerte sich von 1,1% auf 15,7% deutlich und erzielte im Gesamtzeitraum die höchste mediane Überlebenszeit von 17 Monaten. Thermoablative Verfahren, wie die Radiofrequenzablation, konkurrieren letztendlich mit der Resektion, liefern vergleichbare Überlebensraten wie die chirurgische Resektion, den Vorteil eines geringeren Verlustes an Lebergewebe und sind vor allem durch eine Wiederholbarkeit gekennzeichnet. [66] Eine Resektion ist nur möglich bei ausreichender Leberfunktion, da sie mit einer verminderten Organverfügbarkeit einhergehen kann. Für die Radiofrequenzablation gilt auf Grunde der Ablationsgröße eine ähnliche lokale Radikalität, allerdings ist diese Methode auch bei eingeschränkter Leberfunktionsreserve mit mindestens dem gleichen Ergebnis möglich. [39, 66, 83] So stellt die Radiofrequenzablation eine alternative Therapiemethode für nicht-resektable Tumoren dar, kann aber auch als Überbrückung für eine zukünftige Transplantation genutzt werden, da es ein Tumorfortschreiten aufhalten kann. [85, 86] Wesentlich geringer hingegen war die Anzahl an initialer perkutaner Alkoholinjektion, die im zweiten Zeitraum nur noch 0,7% ausmachte. Dass die perkutane Alkoholinjektion nicht mehr häufig zur Anwendung kommt, nahezu gar nicht mehr, hängt vor allem mit der Zunahme an Radiofrequenzablation zusammen, die auf Grund größerer Ablationsvolumina, besserer Steuerbarkeit und Verträglichkeit als bessere Ablationsmethode gilt. [19, 72]

Neben der Radiofrequenzablation, konnte mit initialer chirurgischer Resektion eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten erreicht werden. Während die mediane

Überlebenszeit mit initial erfolgter chirurgischer Resektion im ersten Zeitraum 1988-1999 10 Monaten betrug, konnte diese im darauffolgenden Zeitraum 2000-2011 auf 16 Monate gesteigert werden. Dies lässt sich vor allem durch die im zweiten Zeitraum kleineren Tumoren, erhöhte Anzahl an Patienten mit Leberzirrhose Child A und Tumoren im BCLC Stadium A begründen. Ganz allgemein führte diese Tatsache dazu, dass sich die medianen Überlebenszeiten der verschiedenen initial angewandten Therapieformen im Vergleich der Zeiträume 1988-1999 und 2000-2011 im zweiten Zeitraum alle deutlich verlängert haben. Bei HCC-Patienten ohne Leberzirrhose ist die Resektion die Therapie der Wahl. [87] Sobald allerdings eine Leberzirrhose besteht, müssen sowohl die Tumoranzahl, Tumorgröße, eine eventuelle vaskuläre und extrahepatische Beteiligung wie vor allem die funktionelle Leberreserve gegeneinander abgewogen werden. [83, 88] Vor allem bei frühen HCCs in einem noch frühen Zirrhosestadium stellt die Resektion eine einfache und sichere und im Vergleich zur Transplantation effektive Therapiemethode dar. [89]

Bei bestehender Child A-Zirrhose konnte mit initialer Radiofrequenzablation die längste mediane Überlebenszeit von 21 Monaten erreicht werden. Eine ähnlich lange mediane Überlebenszeit konnte ebenfalls bei bestehender Child B-Zirrhose erreicht werden. Im Stadium einer Child C-Zirrhose betrug die mediane Überlebenszeit unter initial angewandter Radiofrequenzablation allerdings nur noch 7 Monate. Mit medianen Überlebenszeiten von 15-17 Monaten konnte man bei bestehender Child A-Zirrhose auch mittels chirurgischer Resektion, transarterieller Chemoembolisation und systemischer Chemotherapie ebenfalls sehr gute Ergebnisse erzielen. Mit diesen initialen Therapiemethoden ist aber bei fortgeschrittenem Zirrhosegrad B und C eine deutlich verringerte mediane Überlebenszeit unmittelbar verbunden. Die Überlebenszeit halbierte sich nahezu auf 7-9 Monate bei bestehender Child B-Zirrhose und erreichte mit nur noch 5 Monaten bei Child C-Zirrhose knapp ein Drittel der medianen Überlebenszeit im Vergleich zum früheren Zirrhosestadium A. Eine bestehende Hepatitis C-Infektion hat keinen großen Einfluss auf das Therapieansprechen bzw. das Überleben. Hinsichtlich der initialen Therapieformen ergaben sich keine Unterschiede im Vergleich von HCC-Patienten mit und ohne Hepatitis C-Infektion.

Im Vergleich der verschiedenen BCLC-Stadien wird ebenfalls deutlich, wie stark ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit einer deutlich verringerten Überlebenszeit

unmittelbar verbunden ist. Mit einer initialen chirurgischen Resektion konnte im BCLC-Stadium A die längste mediane Überlebenszeit von 24 Monaten erreicht werden; diese war mit initialer Radiofrequenzablation mit 22 Monaten vergleichbar groß. Deutlich geringer erwiesen sich allerdings die medianen Überlebenszeiten bei fortgeschrittenem BCLC-Stadium mit initial angewandter chirurgischer Resektion bzw. Radiofrequenzablation, bei denen eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten erreicht werden konnte.

Auch bei Betrachtung der OKUDA-Klassifikation konnte nachweislich eine kürzere mediane Überlebenszeit bei fortgeschrittenem Stadium nachgewiesen werden. Während auch bei bestehendem Okuda Stadium I die chirurgische Resektion sowie die Radiofrequenzablation als initial angewandte Therapieformen mit 24 bzw. 22 Monaten die längsten medianen Überlebenszeiten erzielten, so waren diese im fortgeschrittenem Okuda Stadium II 9 bzw. 11 Monate. Auf Grund zu geringer Fallzahlen kann keine vergleichende Aussage zum Okuda Stadium III gemacht werden.

An dritter Stelle der initial angewandten Therapiemethoden steht sowohl bei isolierter Betrachtung der BCLC-Stadien, wie auch der Okuda-Klassifikation, die transarterielle Chemoembolisation, die allerdings im Vergleich zu den vorgenannten Therapiemethoden auch in den frühen Stadien mit einer deutlich verringerten Überlebenszeit einhergeht.

Ziel dieser Untersuchung war es, das Therapieansprechen und Überleben bei bestehendem hepatozellulären Karzinom vor allem unter dem Gesichtspunkt der multimodalen Therapie näher zu untersuchen. Die multimodale Therapie gilt als effektive Behandlungsmethode des hepatozellulären Karzinoms und kann vor allem auch ergänzend zur Lebetransplantation genutzt werden. [90] Eine multimodale Therapieform verspricht für alle Patienten mit hepatozellulärem Karzinom durch die sorgfältig ausgewählte Kombination chirurgischer und nicht-chirurgischer Therapieformen eine deutliche Verbesserung des Langzeitüberlebens. [91] Als Folge der technischen Entwicklung lokoregionärer Therapieansätze hat sich das Spektrum kombinierter Therapien in den letzten Jahren ausgedehnt. Im Vergleich mit den einzelnen Therapiemethoden weisen die kombinierten Therapiemethoden deutliche Vorteile auf und spielen vor allem bei der Therapie von nicht-resektablen

hepatozellulären Karzinomen eine wichtige Rolle. [49] Die multimodale Therapie des hepatozellulären Karzinoms bietet als die einzige effektive Therapieoption die Chance, eine komplette Tumorkontrolle zu erhalten. [92] Ein Rückblick auf die letzten 20 Jahre zeigt, dass sich die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom mehr als verdoppelt haben. [81] Nicht nur die zunehmende Früherkennung, auch die multimodalen Therapiemöglichkeiten haben ihren Beitrag dazu geleistet. [93] Im Vergleich beider Zeiträume hat sich die Anzahl der multimodal Therapierten mehr als verdoppelt, sodass sich letztendlich 30% aller Patienten von 2000-2011 einer multimodalen Therapie mit den Vorzügen einer deutlich verlängerten medianen Überlebenszeit von 17 Monaten unterzogen. Vergleichend dazu, erreichte man mittels unimodaler Therapie eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten. Im Gesamtzeitraum erhielt knapp ein Viertel der 607 Patienten eine multimodale Therapie. Die Anzahl der Patienten ohne Therapie konnte deutlich verringert werden, während die Anzahl der Patienten unter unimodaler Therapie annähernd gleich blieb und etwa die Hälfte des Patientenkollektivs ausmachte. Einen Einfluss des Geschlechts auf das Therapieansprechen und die Überlebenszeit nach multimodaler Therapie im Vergleich zur unimodalen Therapie konnte nicht festgestellt werden.

Im Vergleich der Patienten mit und ohne Hepatitis C-Infektion konnten sich sowohl unter multimodaler als auch unter unimodaler Therapie kaum nennenswerte Unterschiede hinsichtlich des Überlebens feststellen. Dasselbe gilt für den Vergleich mit Patienten, die an einer Hepatitis C-Koinfektion litten.

Mit einer verdoppelten medianen Überlebenszeit konnte bei der Mehrheit der Patienten mit bestehender Zirrhose durch die Wahl einer multimodalen Therapie eine deutliche Verbesserung des Überlebens erreicht werden. Bei den 15% der HCC-Patienten, bei denen keine Leberzirrhose bestand, war der Unterschied im Vergleich der medianen Überlebenszeit zwischen unimodaler und multimodaler Therapie noch erheblich größer; Unter multimodaler Therapie konnte eine um das 2,5fach verlängerte mediane Überlebenszeit erreicht werden. Bei bestehender Child A-Zirrhose konnte unter multimodaler Therapie ein medianes Überleben von 38,2% mit einer medianen Überlebenszeit von 20 Monaten erreicht werden. Mit 11 Monaten ergab sich unter unimodaler Therapie eine deutlich geringere mediane Überlebenszeit. Auch unter multimodaler Therapie wird deutlich, dass ein fortgeschrittenes Zirrhosestadium mit

einer deutlich verkürzten medianen Überlebenszeit verbunden ist. Unter multimodaler Therapie bei Child-B-Zirrhose verringerte sich die mediane Überlebenszeit auf 12 Monate, während diese bei Child C-Zirrhose nur noch 8 Monate betrug. Ähnlich wie im frühen Zirrhosestadium A veränderte sich auch die Überlebenszeit bei Child B und C-Zirrhose unter unimodaler im Vergleich zu multimodaler Therapie und ist deutlich kürzer.

Im Vergleich der früheren und fortgeschrittenen BCLC-Stadien ergibt sich auch unter multimodaler Therapie eine deutlich längere Überlebenszeit für das frühe BCLC-Stadium A. Mit einer medianen Überlebenszeit von 26 Monaten steht es dem fortgeschrittenen BCLC-Stadien B, C und D gegenüber, bei denen die Überlebenszeit 15 Monate betrug. Für das BCLC-Stadium A erwies sich bei unimodaler Therapie eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten, diese lag für die fortgeschrittenen Stadien B, C und D bei 7 Monaten. Während sich im Vergleich der beiden Stadien B und C keine großen Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeiten bei multimodaler Therapie ergaben, sind das Therapieansprechen und die Überlebenszeit bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom im Endstadium deutlich davon abzugrenzen. Im BCLC Stadium D konnte unter multimodaler Therapie eine im Vergleich zu den Stadien B und C deutlich verringerte mediane Überlebenszeit von 8 Monaten erreicht werden. Unter unimodaler Therapie betrug diese lediglich 2,5 Monate.

Ein deutlicher Unterschied erwies sich bei Betrachtung der einzelnen Okuda-Stadien im Vergleich von unimodaler und multimodaler Therapie. Während unter multimodaler Therapie im Okuda Stadium I eine Überlebenszeit von 24 Monaten festgestellt werden konnte, war diese bei Okuda Stadium II mit 13 Monaten deutlich verringert. Unter unimodaler Therapie standen sich eine reduzierte Überlebenszeit von 16 Monaten bei Okuda I einer 6monatigen Überlebenszeit bei Okuda II gegenüber. Bei bestehendem Okuda III erwiesen sich sowohl unter unimodaler als auch unter multimodaler Therapie im Vergleich zu den früheren Stadien wesentlich geringere Überlebenszeiten, wobei der Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit nach unimodaler bzw. multimodaler bei bestehendem Stadium III nicht sehr groß war. (5 Monate multimodal vs. 2 Monate unimodal).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter multimodaler Therapie eine deutlich verlängerte mediane Überlebenszeit erreichbar ist. Vor allem bei fortgeschrittenem Tumorstadium lässt sich diese im Vergleich zur Überlebenszeit bei einer unimodalen Therapieform nahezu verdoppeln, was für die Patienten, denen auf Grund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums eine anfänglich schlechtere Prognose gestellt worden ist einen deutlichen Vorteil erbringt. Das Child-Pugh-Stadium, das BCLC-Stadium und das Okuda-Stadium erweisen sich als signifikante prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen und das Überleben bei multimodaler Therapie.

## Literaturverzeichnis

- 1) M. Meguro, T. Mizuguchi, M. Kawamoto, K. Hirata: The Molecular Pathogenesis and Clinical Implications of Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 2011; 2011: 818672.
- 2) EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943.
- 3) D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, and P. Pisani: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
- 4) F. X. Bosch, J. Ribes, M. Diaz, R. Cleries: Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): 5-16.
- 5) J.F. Perz, G.L. Armstrong, L.A. Farrington et al.: The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538.
- 6) H. Kirikoshi, M. Yoneda, H. Mawatari, K. Fujita, K. Imajo, S. Kato, K. Suzuki, N. Kobayashi, K. Kubota, S. Maeda, A. Nakajima, S. Saito: Is hepatic arterial infusion chemotherapy effective treatment for advanced hepatocellular carcinoma resistant to transarterial chemoembolization? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1933-1939.
- 7) R. Wong, C. Frenette: Updates in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology* 2011; 7: 16-24.
- 8) T. Flecken, N. Schmidt, H. C. Spangenberg, R. Thimme: Das hepatozelluläre Karzinom – von der Immunbiologie zur Immuntherapie. *Z Gastroenterologie* 2012; 50: 47-56.
- 9) H. B. El-Serag: Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35 (5 Suppl 2): 72-78.

- 10) M. I. Shariff, I. J. Cox, A. I. Gomaa, S. A. Khan, W. Gedroyc, S. D. Taylor-Robinson: Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 353-367.
- 11) M.C. Kew: Hepatocellular carcinoma in developing countries: Prevention, diagnosis and treatment. *World J Hepatol* 2012; 4: 99-104.
- 12) H. B. El-Serag: Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): 27-34.
- 13) S. A. Khan, S. D. Taylor-Robinson, M. B. Toledano, A. Beck, P. Elliott, H. C. Thomas: Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37: 806-813.
- 14) J. Trojan, R. Hammerstingl, C. W. Strey, T. J. Vogel, W.-O. Bechstein, S. Zeuzem: Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A3326-33.
- 15) H. B. El-Serag, J. A. Davila, N. J. Petersen, K. A. McGlynn: The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 817-823.
- 16) R. Schurr, U. Stölzel, D. Schuppan, C. Schwertner, J. Steinberg, H. Scherübl: Zunahme des hepatozellulären und des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms im Nordosten Deutschlands. *Dtsch med Wochenschr* 2006; 131: 1649-1655.
- 17) S. Jelic: Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009 May; 20 (Suppl 4): iv 41-iv 45.

- 18) Clarinda W.L. Chua, Su Pin Choo: Targeted Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 2011; 2011: 348297.
- 19) C.G. Dietrich, A. Geier, J. Tacke, C. Garton, S. Matern: Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A-772-782.
- 20) H. B. El-Serag, K. L. Rudolph: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557–2576.
- 21) R. Durr, W. H. Caselmann: Carcinogenesis of primary liver malignancies. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 154-161.
- 22) T. R. Morgan, S. Mandayam, M. M. Jamal: Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): 87-96.
- 23) H. B. El Serag, H. Hampel, F. Javadi: The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369-380.
- 24) J. M. Llovet, J. Bruix: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl 1): 20-37.
- 25) A. Sangiovanni , G.M. Prati, P. Fasani, G. Ronchi, R. Romeo, M. Manini et al.: The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303–1310.
- 26) H. Nordenstedt, D. L. White, H. B. El-Serag: The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42 (Suppl 3): 206-214.
- 27) G. Fattovich, T. Stroffolini, I. Zagni, F. donato: Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): 35-50.

- 28) J. Bruix, M. Sherman: Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236.
- 29) C. Ayuso, J. Rimola, A. Garcia-Criado: Imaging of HCC. *Abdom Imaging* 2012; 37: 215-230.
- 30) J. Boese-Landgraf, U. Gallkowski, G. Layer, A. Schalhorn: Regionale Tumorthherapie. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2003: 100-102.
- 31) J. A. Marrero, T. Welling: Modern diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 233-247.
- 32) B. A. Cahill, D. Braccia: Current treatment for hepatocellular carcinoma. *Clin J Oncol Nurs*. 2004; 8: 393-399.
- 33) J. M. Llovet, A. Burroughs, J. Bruix: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
- 34) J. Bruix, M. Sherman, J. M. Llovet, M. Beaugrand, R. Lencioni, A. K. Burroughs et al.: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
- 35) W. H. Caselmann, H. E. Blum, W. E. Fleig, P. E. Huppert, G. Ramadori, P. Schirmacher, T. Sauerbruch: Guidelines of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1999; 37: 353-365.
- 36) S. Shiina, T. Teratani, S. Obi, S. Sato, R. Tateishi, T. Fujishima et al.: A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-130.

- 37) M. Kudo: The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 25: 439-452.
- 38) T. Himoto, K. Kurokohchi, S. Watanabe, T. Masaki: Recent Advances in Radiofrequency Ablation for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2012; 12 (10 HCC): e5945.
- 39) M.S. Chen, J. Q. Li, Y. T'Zheng, R.P. Guo, H. H. Liang, Y. Q. Zhang et al.: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328.
- 40) M. Kudo: Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010. *Oncology* 2010; 78 (Suppl 1): 113-124.
- 41) I. Gory, M. Fink, S. Bell, P. Gow, A. Nicoll, V. Knight et al.: Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of early stage hepatocellular carcinoma (HCC) – A large multicentre study. *EASL – The International Liver Congress. Barcelona; 2012.*
- 42) Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, Boix L, Vilana R, Llovet JM. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25:3848-3856.
- 43) Llovet JM, Bruix J. Systemic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37:429-442.
- 44) S. Murata, T. Mine, T. Ueda, K. Nakazawa, S. Onozawa, D. Yasui, S. Kumita: Transcatheter Arterial Chemoembolization Based on Hepatic Hemodynamics for Hepatocellular Carcinoma. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 479805.

- 45) M. Salhab, R. Canelo: An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2011; 7: 463-475.
- 46) M. Kudo: Hepatocellular carcinoma 2009 and beyond: from the surveillance to molecular targeted therapy. *Oncology* 2008; 75 (Suppl 1): 1-12.
- 47) F. T. Kolligs, R. T. Hoffmann, M. op den Winkel, C. J. Bruns, K. Herrmann, T. F. Jakobs, R. Lamerz, C. Trumm, C. J. Zech, R. Wilkoswski, C. Graeb: Diagnosis and multimodal therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 274-288.
- 48) J. Bruix, M. Sherman: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2011; 53: 1020-1022.
- 49) J. Qian, G. S. Feng, T. Vogl: combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1885-1891.
- 50) S. O. Dima, S. Iacob, F. Botea, E. Matei, B. Dorobanfu, S. Vasile, S. Alexandrescu, A. Croitoru, T. Dumitrascu, C. Stroescu, V. Herlea, I. Popescu: Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma: an eastern European experience. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1696-1703.
- 51) J. Yang, L. Yan, W. Wang: Current status of multimodal & combination therapy for hepatocellular carcinoma. *Indian J Med Res* 2012; 136: 391-403.
- 52) T. T. Cheung, K. K. Ng, K. S. Chok, S. C. Chan, R. T. Poon, C. M. Lo et al: Combined resection and radiofrequency ablation for multifocal hepatocellular carcinoma: Prognosis and outcomes. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3056-3062.
- 53) W. Y. Lau, E. C. Lai: Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma – a strategy to increase resectability. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3301-3309.

- 54) J. Belghiti, B. I. Carr, P. D. Greig, R. Lencioni, R. T. Poon: Treatment before liver transplantation for HCC. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 993-1000.
- 55) T. Shibata, H. Isoda, Y. Hirokawa, S. Arizono, K. Shimada, K. Togashi: Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009; 252: 905-913.
- 56) M. Morimoto, K. Numata, M. Kondou, A. Nozaki, S. Morita, K. Tanaka: Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; 116: 5452-5460.
- 57) Z. W. Peng, Y. J. Zhang, H. H. Liang, X. J. Lin, R. P. Guo, M. S. Chen: Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012; 262: 689-700.
- 58) R. Cabrera, D. R. Nelson: Review article: the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 461-476.
- 59) M. Kudo, K. Ueshima: Positioning of a molecular-targeted agent, sorafenib, in the treatment algorithm for hepatocellular carcinoma and implication of many complete remission cases in Japan. *Oncology* 2010; 78 (Suppl 1): 154-166.
- 60) S. Caldwell, S.H. Park: The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology. *J Gastroenterol* 2009; 44: 96-101.
- 61) J.D. Yang, L.R. Roberts: Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458.

- 62) G. Montalgo, M. Cervello, L. Giannitrapani, F. Dantona, A. Terranova, L. A. Castagnetta: Epidemiology, risk factors and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 963: 13-20.
- 63) H. B. El-Serag, A. C. Mason: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-750.
- 64) H. Nordenstedt, D. L. White, H. B. El-Serag: The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 206-214.
- 65) S. Tanwar, S. A. Khan, V. P. B. Grover, C. Gwillt, B. Smith, A. Brown: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5511-5516.
- 66) T. Helmberger, B. Scher, B. Kläsner, P. Schneider: Lokoregionäre Therapie des HCC. *TumorDiagn u Ther* 2012; 33: 42-49.
- 67) W. Blonski, D. S. Kotlyar, K. A. Forde: Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2603-2615.
- 68) H.B. El-Serag: Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res.* 2007; 37: 88-94.
- 69) S. F. Altekruse, K. A. McGlynn, M. E. Reichman: Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485-1491.
- 70) C. Bosetti, F. Levi, P. Boffetta, F. Lucchini, E. Negri, C. La Vecchia: Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008; 48: 137-145.

- 71) H.B. El-Serag, A.C. Mason: Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3227-3230.
- 72) S. W. Raphael, Z. Yangde, C. YuXiang: Hepatocellular Carcinoma: Focus on Different Aspects of Management. *ISRN Oncology* 2012; 2012: 421673.
- 73) A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, D. Forman: Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
- 74) A. Braillon, G. Dubois: Hepatocellular carcinoma and industrial epidemics. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2976.
- 75) V. W. Keng, D. A. Largaespada, A. Villanueva: Why men are at higher risk for hepatocellular carcinoma?. *J Hepatol* 2012; 57: 453-454.
- 76) J. Ahn, S. L. Flamm: Hepatocellular Carcinoma. *Disease-a-Month* 2004; 50: 556–573.
- 77) T. Behne, M. Sitki Copur: Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 2012; 2012: 859076.
- 78) D. S. Chen, J. L. Sung, J. C. Sheu: Serum  $\alpha$ -fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984; 86: 1404-1409.
- 79) J. T. Wu: Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Ann Clin Lab Sci* 1990; 20: 98-105.
- 80) R. Lamerz, P. Stieber: Tumormarker. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 2722-2728.
- 81) H. B. El-Serag: Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365:1118–1127.

- 82) K. Schütte, H. Lippert, J. Ricke, P. Malfertheiner: Multimodale und interdisziplinäre Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC). *Tumorzentrum aktuell* 2011; 1: 19-21.
- 83) Y. Minami, M. Kudo: Radiofrequency ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. *J Hepatol* 2011; 2011: 104685.
- 84) Xu-Dong Qu, Cheng-Shi Chen, Jian-Hua Wang, Zhi-ping Yan et. al.: The efficiency of TACE combined Sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2012; 12: 263.
- 85) D. S .K. Lu, N. C. Yu, S. S. Raman, P. Limanond, C. Lassman, K. Murray, J. Tong, R. G. Amado, R. W. Busuttil: Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Treatment Success as Defined by Histologic Examination of the Explanted Liver. *Radiology* 2005; 234: 954-960.
- 86) R. J. Fontana, H. Hamidullah, H. Nghiem, J. K. Greenon, H. Hussain, J. Marrero, S. Rudich, L. A. McClure, J. Arenas: Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 1165-1174.
- 87) A. Grasso, A. F. Watkinson, J. M. Tibbals, A. K. Burroughs: Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma – a clinical viewpoint. *J Hepatol* 2000; 33: 667-672.
- 88) C. Rust, G. J. Gores: Locoregional management of HCC. Surgical and ablation therapies. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 161-173.
- 89) N. Merchant, C.S. David, S.C. Cunningham: Early Hepatocellular Carcinoma: Transplantation versus Resection: The Case for Liver Resection. *J Hepatol*; 2011, 2011: 142085.

- 90) P. A. Schumacher, J. J. Powell, A. J. MacNeill, A. K. Buczkowski, S. R. Erb, S. G. Ho, C. H. Scudamore, U. P. Steinbrecher, A. Weiss, E. Yoshida, S. W. Chung: Multimodal therapy for hepatocellular carcinoma: a complementary approach to liver transplantation. *Ann Hepatol* 2010; 9: 23-32.
- 91) M. Bassanello, U. Cillo, A. Vitale, F. Lumachi, F. A. Ciarleglio, P. Boccagni, A. Brolese, G. Zanusi, F. D'Amico, M. Senzolo, D. F. D'Amico: Multimodal approach and its impact on survival for patients with hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 4047-4053.
- 92) H. Bismuth, A. Fecteau: Kombinationstherapie in der Onkologie – das hepatocelluläre Carcinom. *Chirurg* 1998; 69: 360-365.
- 93) J. Eick, J. Steinberg, C. Schwertner, W. Ring, H.-J. Wagner, H. Scherübl: Therapie des hepatocellulären Karzinoms. *Tumordiagn und Ther* 2012; 33: 24-28.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

08.08.2014

-----

Christina Hosnowsky