

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Direktor: Prof. Dr. Häussinger

**Diagnostik und Verlauf des hepatozellulären Karzinoms  
- eine retrospektive Analyse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Lars Bell

2008

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Referent: Prof. Dr. Wettstein

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Poremba

## Danksagung

Diese Dissertation widme ich meinen Eltern Karin und Dieter Bell, ohne deren unermüdliche Unterstützung und Beistand das Studium und mein gesamter beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wären.

Desweiteren möchte ich mich bei meiner Frau Nicole für das langjährige Verständnis und die Geduld während meines Studiums bedanken.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wettstein gilt besonderer Dank, da er mich über viele Jahre hinweg stets unterstützte. Er leistete Hilfestellungen, gab mir immer wieder neue Anregungen und nicht zuletzt brachte er mir viel Geduld und Zeit für die Fertigstellung der Arbeit entgegen.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
1.1	Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms	3
1.2	Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms	4
1.3	Pathologie und Staging des hepatozellulären Karzinoms	6
1.4	Klinik, Diagnostik und Verlauf des hepatozellulären Karzinoms	10
1.5	Therapie des hepatozellulären Karzinoms	14
<b>2.</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b>	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAL UND METHODE</b>	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>31</b>
4.1	Patientencharakteristika bei Erstdiagnosestellung eines hepatozellulären Karzinoms	31
4.1.1	Grunderkrankungen	31
4.1.2	Tumorstadium	32
4.1.3	Zirrhosestadium	35
4.1.4	Altersverteilung	36
4.1.5	Symptome	37
4.1.6	AFP-Bestimmung	38
4.2	Krankheitsverlauf und Überleben	39
4.3	Evaluation der Ultraschallsteuerung bei der Radiofrequenzablation	48

<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>49</b>
	5.1 Tumorstaging und Zirrhosestadien bei HCC-Erstdiagnose	49
	5.2 Therapieverfahren	52
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>55</b>
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>57</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>58</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>61</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre Lebertumor des Menschen. Es repräsentiert mehr als 5% aller Karzinome weltweit und die geschätzte Anzahl aller karzinombedingter Todesfälle überschreitet 500.000 pro Jahr (1). Die Inzidenz des HCC zeigt weltweit erhebliche regionale Unterschiede. Während global gesehen jährlich ca. 1 Million Neuerkrankungen auftreten (2, 3), entfallen davon auf Europa und Nordamerika eine bis vier auf 100.000 Menschen, das sind bis zu 3% aller malignen Tumoren. In den südostasiatischen Ländern hingegen, sowie in den afrikanischen Staaten südlich der Sahara, liegt diese Zahl mit bis zu über 100 Erkrankten auf 100.000 Menschen um ein Vielfaches höher, womit es ungefähr die Hälfte aller bösartigen Tumoren in diesen Regionen und den weltweit fünf häufigsten malignen Tumor überhaupt darstellt. In Japan, den Mittelmeerländern und der Schweiz bestehen mittlere Inzidenzraten (4, 5). Es scheint keine für Krebserkrankungen der Leber prädisponierenden Rassen zu geben. Die erwähnten Unterschiede in der Inzidenz zwischen den verschiedenen Rassen lassen sich durch eine unterschiedliche Exposition mit bekannten Risikofaktoren wie der Hepatitis B- und Hepatitis C-Infektion erklären. Das Gleiche gilt für die beobachteten Unterschiede zwischen Immigranten im Vergleich zur Bevölkerung ihres Herkunftslandes. Es wurde nachgewiesen, dass die Inzidenz des primären Leberzellkarzinoms bei Migranten aus Ländern mit hoher Prävalenz auf die des Einwanderungslandes abfällt. In diesem Zusammenhang konnte in Nordamerika in den 70er und 80er Jahren eine Zunahme der Inzidenz des HCC von jährlich 1,4 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner für das Zeitintervall 1975 bis 1977 auf 3,0 pro 100.000 Einwohner für den Zeitraum 1996 bis 1998 verzeichnet werden (6, 7, 8).

Das HCC zeigt in fast allen Populationen eine deutliche *Geschlechtsprädisposition*. Männer erkranken in Mitteleuropa und Nordamerika etwa 2 – 3mal häufiger als Frauen (7, 9), in Hochrisikogebieten bis zu 6mal häufiger als Frauen (8, 10).

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms steigt mit zunehmendem *Lebensalter* an (4, 8). Während in Regionen mit hoher Prävalenz schon jüngere Erwachsene gefährdet sind, leiden in Mitteleuropa meist ältere Menschen unter dieser Erkrankung. Leberzellkarzinome werden auch bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. Die Mehrzahl der seltenen Hepatoblastome treten vor dem 2. oder zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr auf. Diese Erkrankung macht fast 40% aller Lebertumoren in der Kindheit aus und die 5-Jahres- Überlebensraten sind niedrig (11). Gehäuft entstehen auch fibrolamelläre Karzinome bei Kindern, einer HCC-Variante mit besserer Prognose, die sich meist in einer nichtzirrhotischen Leber entwickelt (12, 13, 14).

## 1.2 Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms

Es gibt mehrere Präkanzerosen für hepatozelluläre Karzinome, die jede für sich oder in Kombination das Auftreten von Leberkrebs begünstigen (15).

Eine Infektion mit dem **Hepatitis C-Virus** gilt als Präkanzerose eines Leberkarzinoms, insbesondere, wenn bereits eine Leberzirrhose eingetreten ist. Akute Hepatitis C-Infektionen werden in 50 bis 80 Prozent chronisch (Transaminasenerhöhung für mehr als 6 Monate), was sich serologisch (Anti-HCV) oder durch HCV-RNA-Bestimmung nachweisen lässt. Die Wahrscheinlichkeit einer Spontanheilung ist dann nur noch minimal. Werden HCV-Antikörper gefunden, so deutet dies auf eine aktive oder eine abgelaufene Infektion hin, während der Nachweis von HCV-RNA immer eine aktive Virusreplikation anzeigt. Die **chronische Hepatitis C** kann fortschreiten: Jeder vierte Patient entwickelt im Verlaufe von 10 bis 30 Jahren eine Leberzirrhose. Eine der Zirrhosekomplikationen mit hoher Inzidenz ist das Leberzellkarzinom (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22). Diesen Sachverhalt belegen eine Vielzahl von Studien, u. a. eine japanische retrospektive Studie, bei der Patienten untersucht wurden, die durch die Verabreichung von infizierten Blutkonserven erkrankten. Die durchschnittliche jährliche Karzinominzidenz beträgt für Patienten mit Hepatitis C und Leberzirrhose etwa 3-6% (23, 24, 25).

Neben der Hepatitis C, die als Ursache von Leberkrebs in den Industrieländern immer bedeutender wird, ist vor allem eine **chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus** der Hauptgrund für die hohe Inzidenz des HCC (26). Sowohl HBs-Antigentträger (HBsAg positiv), als auch Personen mit serologisch nachweisbarer Virusreplikation (HBsAg und HBeAg positiv) zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom. Dies zeigte eine große Studie des "Taiwan Community-Based Cancer Screening Project", bei der fast zwölftausend Männer über mehr als 10 Jahre nachbeobachtet wurden (27). Für Patienten mit HbsAg allein besteht ein 9,6-fach erhöhtes HCC-Risiko. Wenn HBsAg und HBeAg positiv sind, ist das Risiko sogar um den Faktor 60,2 erhöht. Eine weitere große Studie ließ auch einen Zusammenhang zwischen dem Serum-Level von HBV-DNA und dem HCC-Risiko erkennen (28).

Die chronischen Infektionen mit dem Hepatitis B- oder C-Virus sind offensichtlich ein über die Zirrhoseinduktion hinausgehender, unabhängiger Risikofaktor für die Karzinogenese, da eine Tumorentwicklung auch ohne vorbestehende Leberzirrhose möglich ist (29, 31, 22). Jedoch entwickelt sich das HBV-assoziierte HCC häufiger in einer nichtzirrhotischen Leber als das HCV-assoziierte (22).

Auch **chronischer Alkoholabusus** gilt zusätzlich als einer der wichtigsten ätiologischen Faktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCC, was in einer Vielzahl von Studien belegt werden konnte (32, 33). Zusätzlicher Alkoholabusus verdoppelt das HCC-

Risiko bei einer bestehenden HBV- oder HCV-Infektion (34).

Der **zirrhotische Leberumbau** zählt somit zu den wichtigsten Präkanzerosen von Leberzellkarzinomen. Diese entstehen besonders häufig in makronodulären Zirrhosen, die ein hohes regeneratives Potential aufweisen (30).

Einen weiteren ätiologischen Faktor des HCC stellt die Gruppe der **Aflatoxine** dar (z.B. Aflatoxin B1 von *Aspergillus flavus*). Dies sind Gifte von bestimmten Schimmelpilzen, die durch den Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das auch eine schwere Leberschädigung mit einschließt, verursachen können (z.B. Knollenblätterpilze). Im Tiermodell wurde bei chronischer Exposition eine kanzerogene Wirkung der Substanz nachgewiesen. Epidemiologische Daten aus Afrika und Südostasien deuten darauf hin, dass beim Menschen ein Zusammenhang zwischen aufgenommener Aflatoxinmenge und HCC-Entwicklung besteht (35, 36). Zudem konnten in Regionen mit hoher Aflatoxinkontamination der Nahrung vermehrt Punktmutationen des p53-Tumorsuppressorgens in hepatozellulären Karzinomen nachgewiesen werden (37, 38).

Leberzellkarzinome können sich auch bei **stoffwechselbedingten Lebererkrankungen** entwickeln: Ein hohes Risiko besteht für solche Patienten, die unter einer chronischen Eisenspeicherkrankheit (*hereditäre Hämochromatose*) leiden. Diese entsteht durch eine erhöhte Eisenaufnahme mit Eisenablagerung in den Organen und führt zu einem bindegewebigen Umbau von Leber und Pankreas. Die eigentliche Ursache dieser Stoffwechselstörung ist bis heute unbekannt. Dennoch weiß man, dass es sich um eine angeborene Erkrankung handelt, die sich meist erst in höherem Lebensalter bemerkbar macht (zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr), und dass für diese Patienten ein hohes Risiko besteht an einem HCC zu versterben (39). Im Vergleich dazu ist das Risiko einer Leberkrebsentwicklung bei *alpha-1-Antitrypsin-Mangel* (40), einer Erkrankung mit Störung des Proteinstoffwechsels, oder bei *Porphyria cutanea tarda* (41) wesentlich geringer.

Selten entwickelt sich ein HCC bei **primär biliärer Zirrhose** (42, 43, 44) oder **Autoimmunhepatitis** (45, 46). Bei einigen dieser Lebererkrankungen trägt möglicherweise eine zusätzliche HCV-Infektion entscheidend zur HCC-Entstehung bei (47, 46).

Es werden auch toxische Leberschäden durch **Arzneimittel** in der Literatur beschrieben, welche im Allgemeinen aber sehr selten auftreten, sofern die empfohlene Dosierung und Therapiedauer eingehalten werden (48). Besonders eine langjährige Einnahme von oralen Kontrazeptiva wird als Risikofaktor für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms diskutiert (49). Die arzneimittelbedingte Leberschädigung beruht auf genetischen Prädispositionen des Metabolismus einzelner Patienten.

Einer asiatischen Fallstudie zufolge, stellt das Kauen von **Betel-Nüssen**, welches in einigen asiatischen Regionen weit verbreitet ist, einen unabhängigen Risikofaktor für eine Leberzirrhose- und HCC-Entstehung dar (50, 51).

In westlichen Ländern nimmt in den letzten Jahren die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) zu, überwiegend eine Folge von Überernährung und des Diabetes mellitus. Zunehmend werden daher auch NASH-induzierte Zirrhosen und HCC gefunden.

<b><i>Hohes Risiko</i></b>	<b><i>Mittleres Risiko</i></b>	<b><i>Geringes Risiko</i></b>
HCV + Zirrhose HBV + Zirrhose Hämochromatose	HBV ohne Zirrhose Aflatoxine Alkoholische Zirrhose Nichtalkoholische Steatohepatitis	HCV ohne Zirrhose Autoimmunhepatitis PBC Porphyria cutanea tarda Alpha-1- Antitrypsinmangel Orale Kontrazeptiva

Tabelle 1: Ätiologische Faktoren des HCC

### **1.3 Pathologie und Staging des hepatozellulären Karzinoms**

#### **Makroskopische Wachstumsformen**

Makroskopisch tritt das hepatozelluläre Karzinom in drei unterschiedlichen Wachstumsformen (Tabelle 2) auf. Während das *großknotig* wachsende Karzinom vor allem bei jüngeren Patienten ohne vorbestehende Leberzirrhose beobachtet wird, findet sich das *multizentrische* Karzinom dagegen häufiger in zirrhotischen Lebern. Die seltene *diffuse* Wachstumsform ist bindegewebsreich, makroskopisch oft schwierig von Zirrhoseknoten abgrenzbar und neigt besonders zu Gefäßeinbrüchen.

<b>Makroskopische Wachstumsformen</b>	<b>Histologische Klassifikation</b>	<b>Ausbreitung</b>
Großknotig	Trabekulär	Lange intrahepatisch
Multizentrisch	Pseudoglandulär	Frühe Invasion von Leber- und Portalvenen
Diffus	Solide  Szirrhös	Späte regionale Lymphknotenmetastasierung Späte hämatogene Metastasierung

Tabelle 2: Makroskopische Wachstumsformen des HCC

### **Histologische Wachstumsmuster**

Je nach Tumorzellanordnung, Bindegewebsgehalt und Differenzierungsgrad werden nach einer von der WHO vorgeschlagenen Klassifikation verschiedene *histologische Typen* des HCC unterschieden (52). Mischtypen innerhalb eines Tumors sind dabei nicht selten. Der *trabekuläre* Typ ist das häufigste histologische Wachstumsmuster, von dem sich die anderen Formen herzuleiten scheinen. Die hepatozytenähnlichen, meist gut differenzierten Tumorzellen bilden mehrschichtige Zellstränge, die von Sinusoiden umgeben werden. Der *pseudoglanduläre* Typ kommt meist in Kombination mit dem trabekulären Typ vor und ist gekennzeichnet durch drüsenartige Formationen und zystische Strukturen, die durch zentrale Nekrosen solider Areale entstehen können. *Szirrhöse* Karzinome weisen reichlich sklerosiertes Bindegewebe zwischen den Tumorzellsträngen auf und werden oft nach Bestrahlung, Chemotherapie oder Infarkten beobachtet. Der seltene *solide* Typ schließlich besteht aus ungeordneten kompakten Tumorzellmassen, die eine erhebliche Polymorphie aufweisen und die umgebenden Blutgefäße komprimieren. Ein Sondertyp ist das *fibrolamelläre* Karzinom, eine Variante des hepatozellulären Karzinoms, die vor allem bei jüngeren Patienten und meist in einer nichtzirrhotischen Leber entsteht. Die Prognose ist deutlich besser als bei den anderen HCC-Formen, eine Assoziation mit der Virushepatitis B oder C wurde bisher nicht beschrieben (53). In Zweifelsfällen kann die hepatozelluläre Struktur eines Lebertumors durch immunhistochemische Differenzierung (z.B. mit dem OCH 1E5-Antikörper) verifiziert werden.

## **Ausbreitung**

Die Ausbreitung des hepatozellulären Karzinoms erfolgt vor allem intrahepatisch. Nur selten wird ein Überschreiten der Leberkapsel mit Einwachsen in Strukturen der Umgebung beobachtet. Häufig kommt es jedoch zu einem Einbruch in Portal-oder Lebervenenäste mit intra- und extrahepatischer Ausbreitung des Tumors per continuitatem. In Einzelfällen wurden sogar Tumorzapfen im rechten Vorhof beschrieben. Eine lymphogene Metastasierung erfolgt spät und spärlich vor allem in die regionalen peripankreatischen und hilusnah gelegenen Lymphknoten. Auch hämatogene Metastasen treten in der Regel erst im Spätstadium auf und sind dann meist in der Lunge lokalisiert. Deutlich seltener sind die Nebennieren, die Knochen oder andere Organe betroffen (54) (Tabelle 2).

## **Grad- und Stadieneinteilung**

Das auf Edmondson und Steiner (55) zurückgehende *Grading-System des HCC* unterscheidet aufgrund der histologischen Differenzierung Grad 1 bis 4. Gut differenzierte Grad 1-Tumoren können dabei schwer von Leberzelladenomen und atypischen hyperplastischen Knoten zu trennen sein, während Grad 4-Karzinome mit anderen anaplastischen Tumoren verwechselt werden können. Eine prognostische Relevanz ist für die Grading-Klassifikation des HCC ebenso wenig belegt wie für die makroskopische Einteilung des Leberzellkarzinoms (56). Es wurden daher mehrere *Stadieneinteilungen* vorgenommen, die für die Prognoseabschätzung und die Auswahl des Therapieverfahrens hilfreich sein können (Tabelle 3). Die TNM-Klassifikation (57) und die UICC-Einteilung berücksichtigen Tumorgröße, Lokularität und Metastasierung. Allerdings sind Kriterien wie die Gefäßinvasion mit darstellenden Verfahren präoperativ häufig nicht sicher zu beurteilen. Zudem ist für die Prognoseabschätzung beim einzelnen Patienten im besonderen Falle des HCC das Stadium der zugrundeliegenden Lebererkrankung ebenfalls wichtig. In die Stadieneinteilungen nach Okuda (58) und eine im Jahr 2000 von einer italienischen Arbeitsgemeinschaft vorgeschlagenen CLIP-Klassifikation (59) gehen daher neben Tumorparametern auch Parameter der Leberfunktion ein (60, 61).

Klassifikation	Stadium	Kriterien	
<b>TNM</b>	T1	Solitär, <2cm ohne Gefäßinvasion	
	T2	Solitär, <2cm mit Gefäßinvasion Solitär, >2cm ohne Gefäßinvasion Multipel, ein Leberlappen, <2cm ohne Gefäßinvasion	
	T3	Solitär, > 2cm mit Gefäßinvasion Multipel, ein Leberlappen, <2cm mit Gefäßinvasion Multipel, ein Leberlappen, >2cm mit und ohne Gefäßinvasion	
	T4	Multipel, mehr als ein Leberlappen Invasion größerer Äste der V. portae oder der Lebervenen	
	N1	Peritonealinvasion, Invasion benachbarter Organe Regionale Lymphknotenmetastasen	
	M	Fernmetastasen	
<b>UICC 1997</b>	I	T1 N0 M0	
	II	T2 N0 M0	
	IIIA	T3 N0 M0	
	IIIB	T1 N1 M0, T2 N1 M0, T3 N1 M0	
	IVA	T4, jedes N, M0	
	IVB	jedes T, jedes N, M1	
<b>Okuda</b>	I	0 Punkte	
	II	1-2 Punkte	
	III	3-4 Punkte	
<b>CLIP-Score</b>	Score 1-6	Child-Pugh Stadium	Child A 0 Punkte Child B 1 Punkt Child C 2 Punkte
		Tumor	Uninodulär und Ausdehnung <50%, 0 Punkte Multinodulär und Ausdehnung <50%, 1 Punkt Diffus oder Ausdehnung > 50%, 2 Punkte
		Portalvenenthrombose	Nein: 0 Punkte, ja: 1 Punkt
		AFP	<400 ng/dl, 0 Punkte >400 ng/dl, 1 Punkt

Tabelle 3: Stadieneinteilung des HCC

## 1.4 Klinik, Diagnostik und Verlauf des hepatozellulären Karzinoms

Die der HCC-Entstehung zugrundeliegenden prämaligen Läsionen sind nicht genau bekannt. Ihre Identifizierung wäre jedoch hinsichtlich präventiver Maßnahmen und in Bezug auf eine Tumor-Frühdiagnose von wesentlicher Bedeutung. Als Vorstufen des hepatozellulären Karzinoms in der zirrhotischen Leber werden vor allem *makroregenerative Knoten* bzw. *adenomatöse Hyperplasien* diskutiert, für die eine Transformation zum HCC nachgewiesen werden konnten (62, 49, 63, 64).

Darüber hinaus zeigten klonale Analysen einen hohen Prozentsatz (43%) *monoklonaler Regeneratknoten* in HCV-assoziierten, zirrhotischen Lebern, so dass diese möglicherweise bereits als präkanzeröse Läsionen angesehen werden müssen (65). Die Bedeutung von *Leberzell dysplasien* als Vorläufer für die Karzinomentstehung wird in der Literatur uneinheitlich beurteilt. Da die vorliegenden Daten zudem überwiegend von Patienten mit chronischer Hepatitis B stammen, sind weitere Untersuchungen insbesondere bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion erforderlich (66, 67, 68, 69, 70, 71).

### Klinik und Diagnostik des HCC

Aufgrund des oft lange symptomlosen Verlaufs werden Leberzellkarzinome insbesondere bei vorbestehender Zirrhose (22) oft zufällig oder im Rahmen von sonographischen Screening-Untersuchungen entdeckt. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C wird sich erst dann der klinische Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom ergeben, wenn nach langjährigem Verlauf der Lebererkrankung Beschwerden wie abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, allgemeine Abgeschlagenheit, Fieber, Ikterus oder Aszites auftreten (Tabelle 4).

Laborchemisch finden sich häufig erhöhte Transaminasen und Cholestaseparameter, die jedoch wenig richtungsweisend sind.

<b>Symptome</b>	<b>Befunde</b>
Abdominelle Schmerzen	Hepatomegalie
Allgemeine Schwäche	Aszites
Appetitlosigkeit	Splenomegalie
Gewichtsabnahme	Ikterus
Übelkeit/Erbrechen	Ösophagusvarizen(-blutung)
Fieber	Pfortaderthrombose
Hämatemesis/Melaena	Enzephalopathie

Tabelle 4: Klinik des symptomatischen hepatozellulären Karzinoms

## **Sonographie**

Die *Abdomensonographie* wird bei klinischem Verdacht auf ein HCC in den meisten Fällen am Anfang der diagnostischen Maßnahmen stehen. Verglichen mit pathologischen Untersuchungen explantierter oder resezierter Lebern wiesen Studien dieser Untersuchungsmethode eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 97% auf (72). Sonographisch lassen sich etwa 90% der über 2 cm großen Leberzellkarzinome nachweisen. Das Reflexmuster ist bei Tumoren < 5 cm in ca. 70% der Fälle echoärmer als das des umgebenden Leberparenchyms, in ca. 20% echoreicher und in ca. 10% echogleich (73). Hämangiome und Lebermetastasen, die allerdings nur selten in einer zirrhotischen Leber vorkommen, stellen sich dagegen oft echoreich dar. Der bei Metastasen häufig gefundene echoarme Randsaum des Tumors ist beim HCC seltener zu beobachten. Die *farbkodierte Duplexsonographie* erbringt insbesondere im Hinblick auf begleitende Thrombosen im Pfortadersystem zusätzliche Information. Die Anflutungsdynamik in der *Kontrastmittelsonographie* und die Beurteilung der Vaskularisation des Tumorareals mittels *Power-Mode-Farbdopplersonographie* kann bei Differentialdiagnostik und Therapiekontrolle hilfreich sein.

## **$\alpha$ 1-Fetoprotein**

Bei sonographischem Nachweis eines HCC-verdächtigen Leberumrundherdes kann in vielen Fällen die Bestimmung des *alpha-1-Fetoproteins (AFP)* im Serum die Diagnose weiter erhärten. Bei diesem Tumormarker handelt es sich um ein Glykoprotein, das bei gesunden Erwachsenen normalerweise in Konzentrationen von 0-20 ng/ml nachweisbar ist. Werte über 200-400 ng/ml weisen auf ein HCC hin (74). Weniger ausgeprägt erhöhte Werte finden sich dagegen häufig bei Leberzirrhose, chronischer Hepatitis, großen Lebermetastasen und in der Schwangerschaft (75, 76). Die Bedeutung des  $\alpha$ -Fetoproteins zur Diagnostik des HCC wird jedoch durch die mangelnde Sensitivität des Tumormarkers eingeschränkt. Insbesondere kleine (meist subklinische), gut differenzierte Karzinome gehen oft mit normalen oder nur gering erhöhten AFP-Werten im Serum einher (22, 30). Größere Tumoren zeigen dagegen deutlich häufiger erhöhte AFP-Werte, wobei aber interindividuell keine Korrelation zwischen Tumorgöße und AFP-Wert besteht. Bei unselektionierten Patienten mit Leberzellkarzinom in verschiedenen Stadien betrug die Sensitivität des Tumormarkers 52,6%, bei einem cut-off-Wert von 200 ng/ml (77). Für Karzinome < 3 cm Durchmesser wurde bei gleichem Grenzwert nur noch eine Sensitivität von 9,1 - 26% ermittelt (78, 79). Darüber hinaus weisen bis zu 44% aller HCC-Patienten normale AFP-Konzentrationen im Serum auf (22). In einer Analyse der Patienten mit HCC der eigenen Klinik hatten 20% der

Patienten einen unauffälligen AFP-Wert, 48% leicht erhöhte Werte zwischen 8,5 und 300 ng/ml und nur 32% der Erkrankten wiesen einen hohen AFP-Wert von über 300 ng/ml auf (80). Leberzellkarzinome bei chronischer Hepatitis C scheinen seltener mit einer AFP-Erhöhung einherzugehen als dies bei der HBV-Infektion der Fall ist (81). Bei Nachweis einer fokalen Leberläsion sollte daher auch bei fehlender AFP-Erhöhung eine rasche Artdiagnose erfolgen.

Umgekehrt weisen Patienten mit HCV-assoziiierter Zirrhose und steigendem oder fluktuierendem AFP-Spiegel ein erhöhtes HCC-Risiko auf (23, 82). Auch bei fehlendem sonographischem Nachweis eines Leberrundherdes können hier weiterführende Untersuchungen indiziert sein.

### ***CT, MRT, Angiographie und PET***

Die verschiedenen bildgebenden Verfahren ergänzen sich wegen der unterschiedlichen physikalischen Prinzipien beim Auffinden und der Differentialdiagnose von Leberrundherden. Mit der fortschreitend besseren Bildauflösung der Sonographiegeräte dürfte die früher beschriebene höhere Sensitivität der *Computertomographie (CT)* mit Kontrastmittel gegenüber der Sonographie (83) bei der Detektion kleinerer Herde heute nicht mehr gegeben sein (84). Im Rahmen einer dynamischen CT-Untersuchung ist die Differentialdiagnose zum Hämangiom möglich. Das Leberzellkarzinom stellt sich in der nativen CT meist hypodens und nur selten isodens dar. Nach Kontrastmittelgabe kommen HCC-Herde wegen der häufig stark ausgeprägten arteriellen Vaskularisation in der arteriellen Phase meist hyperdens zur Darstellung.

Die *Magnetresonanztomographie (MRT)* ist ebenfalls ein leistungsfähiges, nichtinvasives Verfahren hinsichtlich Erkennung und Differentialdiagnose fokaler Leberläsionen. Durch RES-spezifische Kontrastmittel wie ENDOREM® wurden Verbesserungen insbesondere bei der Unterscheidung von HCC-Herden und Regeneratknoten erzielt (85), da HCC-Herde (wie auch andere Lebertumoren und Metastasen) in der Regel keine Kupffer-Zellen enthalten und daher kein Kontrastmittel anreichern. ENDOREM® gehört zu den superparamagnetischen Kontrastmitteln und enthält dextranumhüllte Eisenoxidpartikel als kontrastgebende Substanz. Nach i.v. Injektion wird es von den Zellen des retikuloendothelialen Systems aufgenommen und gesundes Lebergewebe zeigt in der T2-gewichteten Bildgebung eine Signalabschwächung, was zu einer erhöhten Kontrastierung des Tumors führt (86, 87, 88).

Die *hepatische Angiographie* wird als invasives Verfahren vorwiegend im Rahmen der präoperativen Diagnostik und der transarteriellen Chemoembolisation eingesetzt. Wegen der überwiegend arteriellen Blutversorgung bilden sich HCC-Herde durch ihr pathologisches Gefäßmuster ab. Hiermit lassen sich wichtige Hinweise über Ausdehnung, Gefäßversorgung

und Operabilität des Tumors gewinnen (89).

Mit 18-F FDG-PET (*Positronen-Emissions-Tomographie*) besteht die Möglichkeit Stoffwechseluntersuchungen im Rahmen der Tumordiagnostik bildlich darzustellen. FDG (Fluor-Deoxyglykose) ist ein Glucoseabkömmling, der in den Zuckerstoffwechsel von Tumoren eingeschleust wird. Das radioaktive Fluor 18-F hat eine sehr kurze physikalische Halbwertszeit (109 Minuten). 18-F FDG-PET kann vor und nach Therapie und als Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Damit gelingt es Tumoren nachzuweisen oder auszuschließen. Verschiedene Studien haben diesem Verfahren eine potentielle Stellung in der Tumordiagnostik, dem Tumor-Staging und der daraus resultierenden Weiterbehandlungsmaßnahmen zugesagt (90, 91). Die Möglichkeit zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Herden ist jedoch noch unklar (92). Ein neuer Tracer, das 11C-Acetat, verbessert in Verbindung mit 18-F FDG-PET die Sensitivität und Spezifität (93). Bis zum Vorliegen weiterer Studienergebnisse bleibt dieses Verfahren bei HCC- Patienten jedoch noch unsicher, insbesondere auch aufgrund geringer Verbreitung der technischen Geräte.

### ***Biopsie***

In vielen Fällen lässt sich bei Patienten mit HCV-assoziiertes Leberzirrhose durch die genannten bildgebenden Verfahren bereits mit hoher Sicherheit die Diagnose eines HCC stellen. Dies gilt insbesondere dann, wenn gleichzeitig ein deutlich erhöhter Serum-AFP-Wert (>200-400 ng/ml) vorliegt. Dennoch sollte immer dann eine histologische Sicherung der Diagnose angestrebt werden, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben (94, 95). Ist die Diagnose bereits eindeutig und eine Operation geplant, so kann auf eine Biopsie verzichtet werden. Die Biopsie wird in der Regel mittels sonographisch oder CT-gesteuerter Feinnadelpunktion gewonnen. Problematisch kann die Histologiegewinnung bei kleinen, schwer zugänglichen Rundherden sein, wenn nicht sicher zu beurteilen ist, ob die Läsion in einem repräsentativen Anteil getroffen wurde. Möglicherweise lässt dann erst die Verlaufsbeobachtung Rückschlüsse auf die Dignität des Tumors zu.

### **Verlauf des hepatozellulären Karzinoms**

Der Verlauf des klinisch manifesten HCC ist rasch progredient und führt unbehandelt in der Regel nach wenigen Monaten zum Tod. Da bei den meisten Patienten erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium die Diagnose gestellt wird, bleibt die Prognose auch bei Ausschöpfung aller Therapiemöglichkeiten schlecht. Legt man die von Okuda entwickelte Stadieneinteilung zugrunde, in die Parameter wie Tumorausdehnung, Vorliegen von Aszites,

sowie Höhe des Serumalbumins und des Bilirubins eingehen, so beträgt im Okuda-Stadium I die mediane Überlebenszeit aller Patienten 11 Monate, im Stadium II nur noch 3 Monate und im Stadium III einen Monat (58).

Im Gegensatz dazu ist der subklinische Verlauf des Leberzellkarzinoms sehr variabel. Vom Nachweis eines initial nur leicht erhöhten AFP-Spiegels über die Diagnose mit bildgebenden Verfahren bis hin zum symptomatischen Stadium können mehrere Jahre vergehen. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Karzinome kann dabei von Fall zu Fall stark mit Tumorverdopplungszeiten zwischen 27 und 606 Tagen variieren. Für unbehandelte Patienten mit einer initialen HCC-Größe von < 5 cm wurden 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 81%/56% bzw. 21% beschrieben (96). Limitierend im Hinblick auf die Lebenserwartung ist hier häufig die zugrunde liegende Lebererkrankung.

## **1.5 Therapie des hepatozellulären Karzinoms**

Eine Heilung des hepatozellulären Karzinoms ist grundsätzlich nur durch vollständige Entfernung oder Zerstörung des Tumors möglich, was in erster Linie mit chirurgischen Maßnahmen wie Tumorresektion oder Lebertransplantation zu erreichen ist. In Einzelfällen ist es auch durch lokale Therapieverfahren gelungen, eine komplette Tumornekrose zu erreichen. Bei Diagnosestellung sind etwa 80% der HCC nicht mehr operabel. Eine Resektion ist bei fortgeschrittener Leberzirrhose durch die eingeschränkte funktionelle Reserve der Leberfunktion limitiert. In diesen Fällen und auch bei Ablehnung einer Operation können palliative Verfahren wie die perkutane Ethanolinstillation, die transarterielle Chemoembolisation, die radiofrequenzinduzierte oder laserinduzierte Thermoablation und medikamentöse Therapieansätze zum Einsatz kommen. Die Überprüfung der Wirksamkeit der verschiedenen Therapieverfahren hinsichtlich des Überlebens wird generell durch den sehr variablen Spontanverlauf bei HCC und fortgeschrittener Leberzirrhose erschwert.

### **Kurative Maßnahmen – *Tumorresektion und orthotope Lebertransplantation***

Standardtherapie mit *kurativer Zielsetzung* in der kleinen Gruppe der Patienten mit HCC ohne Vorliegen einer Leberzirrhose ist die *Tumorresektion* auch größerer Tumoren, da bei diesen Patienten einerseits die Regenerationsfähigkeit der Leber erhalten ist und andererseits die Lebertransplantation mit höheren Rezidivquoten einhergeht. Dies ist vermutlich auf die erforderliche Immunsuppression zurückzuführen (97). Bei Patienten mit HCC und Zirrhose muss zwischen *Tumorresektion und orthotoper Lebertransplantation (OLT)* abgewogen werden. Für eine Resektion in Betracht kommen Patienten mit HCC in den UICC-Stadien I und II und Child A-Zirrhose. Zur Entfernung der tumortragenden

Leberabschnitte mit ausreichendem Sicherheitsabstand werden Hemihepatektomien, erweiterte Hemihepatektomien, Lobektomien, Segmentresektionen sowie atypische und Keilresektionen durchgeführt. Eine extrahepatische Tumormanifestation oder eine Infiltration der Portalvene gelten als Kontraindikationen. Zudem muss eine ausreichende funktionelle Reserve der Leber bestehen, was insbesondere bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit eingeschränkter Regenerationsfähigkeit oft nicht der Fall ist. Die Resektionsrate betrug in einer großen Metaanalyse (98), bei der insgesamt 8725 Resektionen erfasst wurden, weltweit im Mittel 33% (7 - 67%). Die Klinikletalität lag bei 13%, dürfte neueren Publikationen zufolge derzeit aber unter 5% liegen. Die Überlebensraten betrugen nach 1, 3 und 5 Jahren 66%, 39% und 21%. In einer großen Untersuchung aus Japan mit 30 000 Patienten betrugen die Überlebensraten der kurativ Resezierten nach 1, 3 und 5 Jahren 77,4%, 55% und 36,6% (99). Die Langzeitergebnisse nach Resektion werden vor allem durch die hohe Rate der Tumorrezidive beeinträchtigt (100).

Bei Patienten in den UICC-Stadien I und II mit Zirrhose-Stadium Child B oder C sollte primär eine Lebertransplantation angestrebt werden, da dadurch 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 60% bei einer perioperativen Mortalität von 0-16% erzielt werden können (101, 102, 103, 104, 105, 106). Für höhere Tumorstadien als UICC-Stadium II sind die Ergebnisse der Lebertransplantation deutlich schlechter mit 5-Jahresüberlebensraten um 10-20% (107). Weiterhin kontrovers diskutiert wird die Frage, ob auch Patienten mit potentiell kurativ resektablem kleinen HCC und guter Leberfunktion primär einer Lebertransplantation zugeführt werden sollten. Retrospektive Studien haben diesbezüglich Vorteile der OLT gegenüber der Resektion gezeigt (108, 109, 110). Durch die Lebertransplantation entfällt die Gefahr zirrhosebedingter Komplikationen einschließlich der Neubildung eines Zweit-HCC. Da noch keine prospektiven Studien zu dieser Problematik vorliegen und die Spenderorganverfügbarkeit limitiert ist, kann die Leberresektion bei kleinem HCC zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht grundsätzlich abgelehnt werden.

Der Einsatz eines lokalen Therapieverfahrens wie der transarteriellen Chemoembolisation oder der Radiofrequenzablation vor Transplantation oder Resektion ist möglich, jedoch konnte in Studien bislang kein eindeutiger Überlebensvorteil gezeigt werden (111). In einer Studie wurde ein günstiger Einfluss einer sechsmonatigen adjuvanten Chemotherapie mit Fluorouracil, Doxorubicin und Cisplatin nach Lebertransplantation wegen HCC gezeigt (112), jedoch hat sich dieses Vorgehen noch nicht als Standardtherapie durchgesetzt.

## **Palliative Maßnahmen**

### **a) *Perkutane Ethanolinstillation***

Sind Resektion oder Lebertransplantation nicht möglich, ist für Tumoren mit einer maximalen Größe von 3-5 cm die *perkutane Ethanolinjektion (PEI)* ein risikoarmes und kostengünstiges Therapieverfahren. Hierbei wird meist in mehreren Sitzungen ultraschallgesteuert mittels einer Feinnadel 95-%iger Alkohol in den Tumor injiziert, wodurch eine lokale Nekrose induziert wird (109). Das umgebende Lebergewebe scheint hierdurch kaum geschädigt zu werden (113). Die Ausbreitung ist im Ultraschall als echogene Reflexzone erkennbar. In der Regel muss jeder Herd 6-10mal im Abstand von 1-2 Wochen durch Injektion von 5-20 ml Ethanol behandelt werden. In den meisten Fällen kann die PEI mit Lokalanästhesie und eventuell leichter Sedierung mit Midazolam durchgeführt werden. Bei solitären Herden unter 5 cm Durchmesser kann eine 1-Jahres-Überlebensrate von 90% und eine 3-Jahres-Überlebensrate von 63% erzielt werden (114). Selbst beim Vorliegen mehrerer Herde lag die 3-Jahres-Überlebensrate noch bei 31%. In einer retrospektiven Auswertung von 391 Patienten mit solitärem HCC unter 5 cm Durchmesser lag die 3-Jahres-Überlebensrate in der Untergruppe mit Zirrhose im Stadium Child A bei 30% für unbehandelte Patienten, im Gegensatz zu 71% bei PEI und 79% bei chirurgischer Resektion (115).

Eine Modifikation ist die Applikation größerer Ethanolmengen (z.B. 50-60 ml) in Vollnarkose. Dadurch lassen sich auch bei größeren Herden in einer einzigen Sitzung weitgehend komplette Nekrosen des Tumorgewebes erzielen (116, 117, 118). Diese Vorgehensweise hat sich jedoch bislang nicht generell durchgesetzt.

Eine kombinierte PEI- und Interferontherapie wies in einer chinesischen Studie Überlebensvorteile gegenüber der alleinigen PEI-Therapie auf, da Spätrezidivraten geringer waren und ein Überlebensvorteil zugunsten der Kombinationstherapie aufgezeigt werden konnte (119).

### **b) *Radiofrequenzinduzierte Thermoablation***

Ein relativ neues Verfahren ist die *radiofrequenzinduzierte Thermoablation (RITA)* oder Radiofrequenz-Ablation (RFA) (120). Vor einem solchen Eingriff wird zunächst eine sonographische Untersuchung und ein CT oder MRT zur Tumorlokalisierung angefertigt. Die eigentliche Durchführung der RFA erfolgt folgendermaßen: Der Patient erhält vor dem Eingriff sowohl eine Sedation mit Midazolam, Propofol und Opiat, als auch eine Lokalanästhesie, um eine Schmerzfreiheit gewährleisten zu können. Die punktgenaue Nadelpositionierung in den Tumor erfolgt ultraschall- oder computertomographisch gesteuert.

Das Gewebe in der Umgebung der Nadelspitzen wird pro Sondenpositionierung mittels einer 15-20 minütigen Ablation von Radiofrequenzwellen mit 460.000 Polaritätsveränderungen der Ionen pro Sekunde und eines anliegenden Wechselstroms von 460 kHz so stark erhitzt, dass es zur Nekrose eines definierten Areals führt.

Problematisch bei allen Verfahren mit lokaler Hitzeanwendung ist die Karbonisation in der unmittelbaren Umgebung der eingebrachten Sonde, die eine Wärmeleitung in die weitere Umgebung behindert. Bei neueren Systemen wird eine möglichst ausgedehnte gleichmäßig erhitzte Zone erzielt, indem entweder die Elektrode durch Kochsalzspülung gekühlt wird, oder sich mechanisch im Tumor mehrere hakenartige Elektroden aus der Sonde ausfahren lassen. So können Nekrosezonen von 3,5-4 cm Durchmesser erzielt werden, wobei innerhalb einer Sitzung nach Neuplazierung der Elektrode mehrere Herde oder verschiedene Bereiche eines größeren Herdes erfasst werden können. (Abbildung 1 und 2)

Die RFA kann offen intraoperativ, laparoskopisch oder perkutan angewandt werden.

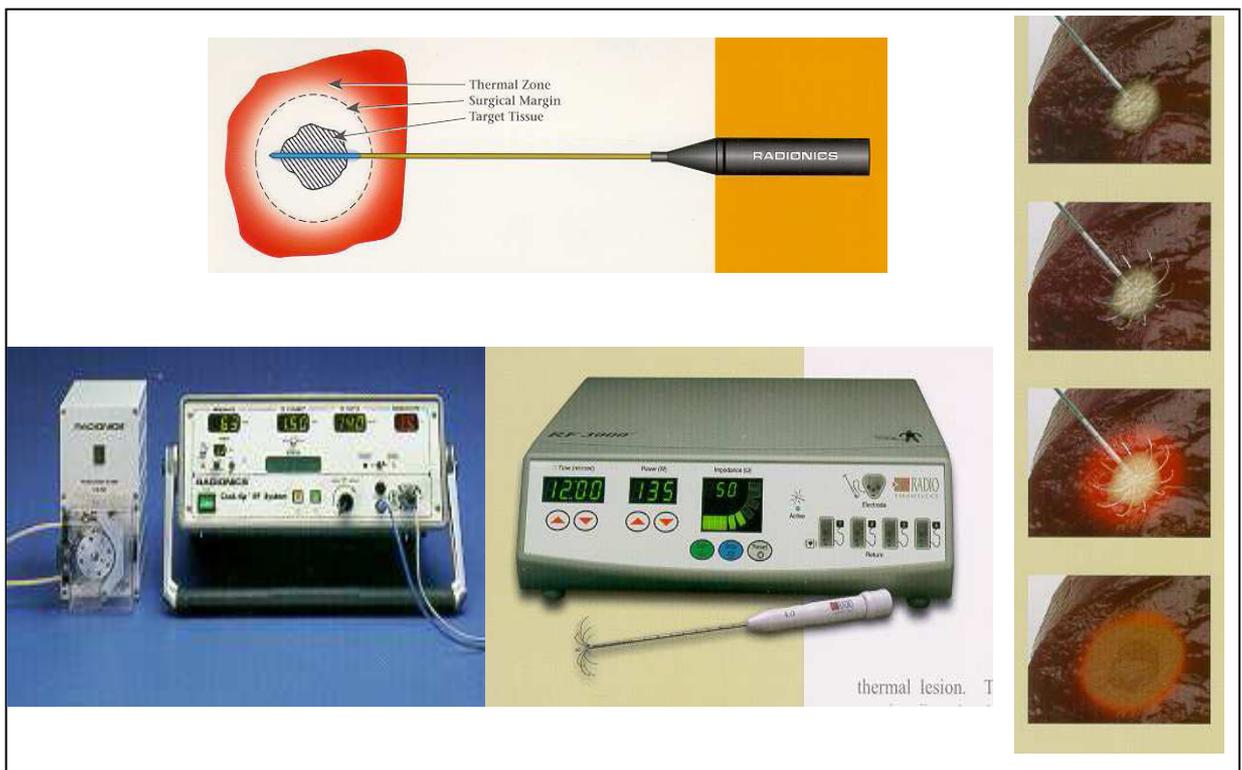


Abbildung 1: Technische Systeme der Radiofrequenzablation

Erste Studien mit perkutaner RFA-Anwendung bei hepatozellulären Karzinomen mit maximal 3-5 cm Durchmesser zeigen, dass das Verfahren sicher ist und vom Patienten insgesamt gut toleriert wird (121, 122, 123, 124). 1-2 Wochen postoperativ wird erneut ein CT zur Ausschlussdiagnostik eines Resttumors erstellt.

Wie bereits erwähnt, kann die RFA sowohl sonographisch als auch mittels Computertomographie gesteuert werden. Nachfolgend sind die Vorteile der jeweiligen Methoden zusammengefasst:

**Sonographisch gesteuert:**

- Geringer Geräteaufwand
- Variable Punktionsrichtung
- Real-Time-Kontrolle der Ablationsausdehnung
- Nachteil: Ultraschallartefakte durch die Ablation

**Computer-Tomographie-gesteuert:**

- Höherer Geräteaufwand und Zeitbedarf
- Bessere Dokumentation möglich
- Erkennbarkeit von Resttumor während der Ablation (limitierend evtl. Kontrastmittelmenge)

Der Vorteil einer RFA gegenüber der PEI liegt in erster Linie darin, dass meist in einer einzigen Sitzung eine weitgehend komplette Nekrose der Herde erzielt werden kann, so dass wiederholte Krankenhausaufenthalte vermieden werden können (125). Auch Herde in unmittelbarer Nähe großer Gefäße oder der Leberoberfläche lassen sich ohne größere Komplikationen behandeln. Nachteilig sind die relativ hohen Kosten für die Elektroden. Der Zeitaufwand ist höher als bei der PEI und eine stärkere Sedierung bzw. Schmerzmedikation während des Eingriffs ist erforderlich. Prinzipiell sind auch größere HCC-Herde und Lebermetastasen durch RFA therapierbar (126, 127, 128), jedoch muss sich der Stellenwert der Methode hier erst noch zeigen.

Das chirurgische Vorgehen kann durch die Radiofrequenzablation insofern modifiziert werden, als dass intraoperativ z.B. kleinere Herde nach Resektion größerer Herde in anderen Segmenten koaguliert werden können (127, 129).



Abbildung 2: Ultraschallgesteuerte Radiofrequenzablation bei HCC.

Der echoarme Herd wird punktiert und anschließend ablatiert. Es entsteht durch die Hitzewirkung eine echogene Wolke.

### **c) Laserinduzierte Thermoablation und Kryotherapie**

Eine lokale Nekrose kann auch durch Nd-YAG-Laser niedriger Energie erzielt werden (130). In der größten Versuchsserie von 74 Patienten mit kleinen Tumoren konnten eine 2- und 5-Jahres-Überlebensrate von 68 bzw. 15% herausgestellt werden (131).

Die Einführung offener Real-Time MRT-Systeme erlauben es in jüngerer Zeit, die Elektrodenlage zusätzlich zur sonographischen Darstellung zu kontrollieren und die Ausdehnung der Thermoläsion während der Applikation darzustellen (132). Bei der Kryotherapie wird eine Kryosonde in den Tumor eingebracht, die mit flüssigem Stickstoff

gekühlt wird (133). Die Kryotherapie wird allerdings meist im Rahmen einer Laparatomie oder Laparoskopie durchgeführt.

#### **d) Transarterielle Chemoembolisation**

Neoplasien in der Leber werden überwiegend durch arterielle Gefäße mit Blut versorgt, während das normale Lebergewebe portalvenös und arteriell perfundiert wird (134). Angiographisch lassen sich hepatozelluläre Karzinome meist durch das pathologische Gefäßmuster gut innerhalb des Lebergewebes abgrenzen. Die Rationale der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) liegt darin, durch lokale Applikation eines Chemotherapeutikums hohe Konzentrationen im Tumor zu erreichen und die Gefäßversorgung des Tumors zu unterbinden. Varianten sind die transarterielle Embolisation (TAE) und die transarterielle Chemoperfusion (TAC). Über einen in die Arteria inguinalis eingeführten Katheter wird superselektiv über die Arteria hepatica ein zum Tumor führendes Gefäß aufgesucht und mit oder ohne Zugabe eines Chemotherapeutikums embolisiert. Das Vorgehen bei der TACE ist nicht standardisiert und es fehlen vergleichende Studien. Verwendung finden meist *Doxorubicin, Mitomycin C, Epirubicin oder Cisplatin als Emulsion in Lipiodol*, aus der das Chemotherapeutikum langsam im Tumor freigesetzt wird. Nachfolgend verschließt sich die Endstrombahn mit Gelfoam-Partikeln unterschiedlicher Größe. Eine Variante besteht darin, zunächst eine Perfusion mit dem Chemotherapeutikum durchzuführen und anschließend mit Partikeln und Lipiodol zu embolisieren (135, 136, 137).

Die TACE kann im Abstand von etwa 6-12 Wochen mehrfach wiederholt werden, wenn weiterhin eine Vaskularisation des Tumors besteht und das applizierte Lipiodol weitgehend entspeichert ist. Zur Kontrolle des Therapieerfolges eignet sich insbesondere das Kontrastmittel-CT.

Das Vorliegen einer kompletten Pfortaderthrombose oder eines retrograden Flusses im Pfortadersystem (z.B. auch nach TIPS) sind Kontraindikationen für die TACE, da es bei fehlender portaler Leberperfusion nach Embolisation im arteriellen System zum Leberversagen kommen kann (109). Bei einseitiger Thrombose eines Pfortaderastes kann eine Chemoperfusion ohne Embolisation ipsilateral oder eine Chemoembolisation auf der kontralateralen Seite erfolgen (138). Eine im günstigen Falle nur vorübergehende Verschlechterung der Leberfunktion tritt auch auf, wenn die Embolisation zu wenig selektiv erfolgt und größere Anteile des Leberparenchyms erfasst werden. Nach TACE können Schmerzen, Fieber, Transaminasenanstieg oder Übelkeit für einige Tage auftreten, im Allgemeinen wird die Therapie jedoch gut toleriert (139).

Im Stadium pT3 und pT4 scheint die wiederholte TACE der Resektion überlegen (140). TACE führt zu einer signifikant längeren Überlebenszeit im Vergleich zu unbehandelten

Patienten (141, 142). Andere Studien zeigten keine Lebensverlängerung oder Verbesserung der Lebensqualität gegenüber alleinigen supportiven Maßnahmen (143, 144, 145). Durch Kombination von Chemoembolisation und perkutaner Alkoholinstillation kann bei Patienten mit inoperablem HCC ein Überlebensvorteil erzielt werden (138). Mehrere weitere Studien ergaben jedoch widersprüchliche Resultate, so dass die Stellenwerte der TACE, TAE und TAC in der Therapie des inoperablen HCC kontrovers diskutiert werden (146, 147, 118).

### **e) Medikamentöse Therapie**

Einige kleinere Studien haben anfänglich einen positiven Effekt des Antiöstrogens Tamoxifen auf die Tumorprogression beschrieben. In einer neueren großen kontrollierten randomisierten Studie wurde *best supportive care* gegen die zusätzliche Gabe von 40 mg Tamoxifen oral untersucht, wobei lokale Therapiemaßnahmen in beiden Gruppen ebenfalls erlaubt waren (148). 477 Patienten konnten ausgewertet werden. Tamoxifen hatte keinen Effekt auf die Sterblichkeit der Patienten. Das mittlere Überleben betrug 16 Monate in der Kontrollgruppe und 15 Monate in der Tamoxifen-Gruppe. Nach den Ergebnissen dieser großen Studie kann die palliative Applikation von Tamoxifen bei inoperablem HCC daher nicht mehr empfohlen werden.

Das HCC spricht ausgesprochen schlecht auf *Chemotherapeutika* an. Monotherapien mit 5-Fluorouracil oder Anthracyclinen sind ineffektiv. Daher wurden Kombinationen mit hormonalen und immunstimulatorischen Therapien versucht: u.a. *Doxorubicin + hochdosiertes Tamoxifen* (149), *Etoposid + hochdosiertes Tamoxifen* (150), *Interferon-alpha 2a + Doxorubicin + Tamoxifen* (151), *Epirubicin + Interferon-alpha 2b* (152), *5-Fluorouracil + Levofolsäure + oraler Hydroxyharnstoff* (153), *Cisplatin + Adriamycin + 5-FU + Tamoxifen + Medroxyprogesteron-Acetat* (154). In einzelnen Subgruppen wurde ein geringfügig verlängertes Überleben gefunden, jedoch waren die Patientenzahlen gering und in den meisten Studien gab es keine Kontrollgruppe, die *best supportive care* erhielt. Bei Abwägung von potentiellen Nebenwirkungen, geringer Wirksamkeit und Therapiekosten kann daher eine Chemotherapie des HCC zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Somatostatin hat antimitotische Aktivität auch bei zahlreichen nicht-endokrinen Tumoren. Somatostatin-Rezeptoren konnten auch im Lebergewebe nachgewiesen werden (155). In einer publizierten Studie (155) mit 58 Patienten mit inoperablem fortgeschrittenen HCC war die mittlere Überlebenszeit in der mit dem Somatostatin-Analog Octreotid behandelten Gruppe (250 µg s.c. zweimal täglich) gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe signifikant verlängert (13 Monate versus 4 Monate). Eventuell kann durch vorherige Octreotid-Rezeptor-Szintigraphie eine Subgruppe von Patienten mit inoperablem HCC identifiziert werden, die von einer Octreotid-Therapie profitiert. Eine abschließende Wertung

dieser teuren Therapieform ist erst möglich, wenn weitere derzeit laufende Studien die vielversprechenden Ergebnisse bestätigen.

### **f) Radiotherapie**

Das HCC ist ein radiosensitiver Tumor, der aber auch in einem sehr radiosensitiven Organ, der Leber, lokalisiert ist. Dadurch bedingt führt die externe Radiotherapie auch häufig zu starken unerwünschten Nebenwirkungen (z.B. abnormale Leberfunktion, Thrombozytopenie, gastroduodenalen Ulci) (156, 157, 158). Aufgrund hoher Rezidivraten und einer nicht lebensverlängernden Wirkung konnte sich dieses Verfahren in der HCC-Therapie bisher nicht durchsetzen (159).

(Radio-) Immuntherapien konnten ihre Wirkung zwar in vorangegangenen Studien unter Beweis stellen (160, 161), jedoch haben sie bisher eher experimentellen Charakter und es werden noch weitere Studien benötigt, um ihre Effizienz mit nichtchirurgischen Therapien vergleichen zu können.

### **g) Gentherapie und molekulare Therapie**

Aufgrund der schlechten Prognose nicht resektabler Karzinome und unzureichender palliativer Therapieansätze werden auch für das HCC alternative Behandlungsverfahren erforscht. Große Hoffnung wird auf gentherapeutische Ansätze gelegt, wobei genetisches Material (virale Vektoren) in Körperzellen mit therapeutischem oder präventivem Nutzen eingeschleust und in der Zielzelle zunächst exprimiert wird. Der Wirkmechanismus beruht dann auf dem gebildeten Protein, welches die Signaltransduktionswege oder Stoffwechselforgänge der Tumorzellen so beeinflusst, dass es zum Zelltod und folglich zur Regression des Tumors führt (162). Diverse Therapieansätze zur Behandlung des Leberkrebses werden zurzeit erforscht, wobei sie alle auf nachfolgenden Abläufen beruhen (163):

Bei der *Suizidgentherapie* erfolgt nach dem Gentransfer in die Tumorzelle eine Umsetzung nichttoxischer Substanzen (*prodrug*) in toxische Wirkstoffe (164).

Mutierte Tumorsuppressorgene (p53) können über adenovirale Transduktion ersetzt oder gar überexpressioniert werden, oder Onkogene werden mittels antisense-Oligonukleotiden ausgeschaltet, so dass der Tumorzellphenotyp korrigiert wird. Bei der Übertragung von onkolytischen Viren nach spezifischer Modifikation, z.B. durch organspezifische Regulation der Transkription, werden Tumorzellen befallen und lysiert. Diverse Studien zur hepatischen Gentherapie konzentrieren sich zurzeit in erster Linie auf die Lösung methodischer

Probleme, wie etwa die Optimierung des Gentransfers und der Genexpression (165, 166). Vielversprechendere Therapieansätze dürften molekulare Therapien darstellen, die z.B. gezielt die Angiogenese inhibieren. Gefäßneubildung ist für progredientes Tumorwachstum erforderlich.

## 2. Fragestellung

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms hat in westlichen Ländern deutlich zugenommen. Daher werden auch in hepatologischen Zentren zunehmend Patienten mit HCC behandelt. Ziel dieser retrospektiven Studie war eine Analyse der Grundkrankheiten, der Krankheitsstadien bei Erstdiagnosestellung und des Überlebens, der in einem definierten Zeitraum am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelten Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Hepatozelluläre Karzinome entstehen fast immer auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung. Welche Grundkrankheiten lagen bei den Patienten vor?
  
2. Da Symptome meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien auftreten, wird das HCC häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Kurative Therapieansätze bestehen nur in Frühstadien. Die Prognose wird neben dem HCC-Stadium auch durch das Stadium der Leberzirrhose bestimmt.
  - A) Welche Tumorstadien lagen bei Erstdiagnosestellung eines HCC vor?
  - B) Welche Zirrhosestadien lagen bei Erstdiagnosestellung eines HCC vor?
  
3. Soweit bei einer retrospektiven Analyse machbar, sollte das Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Tumorstadium und Zirrhosestadium analysiert werden.
  
4. Die perkutane Radiofrequenzablation ist ein schonendes Therapieverfahren lokal begrenzter hepatozellulärer Karzinome und wurde im Jahr 2000 neu am Universitätsklinikum Düsseldorf eingeführt.
  - A) Es sollte die Korrelation der im Ultraschall erkennbaren echogenen Zone während der Ablation mit der späteren Nekrosezone im CT bestimmt werden.
  - B) Das Überleben der mit Radiofrequenzablation behandelten Patienten sollte analysiert werden.

### 3. Material und Methode

In dieser retrospektiven Studie wurden zunächst alle Patienten mit der Entlassungsdiagnose "Hepatozelluläres Karzinom" aufgelistet, die zwischen Januar 1996 und April 2002 in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf ambulant und/ oder stationär behandelt wurden. Die notwendigen Daten dafür wurden der ICD-Codierung des Klinikinformationssystems entnommen, welches alle ambulanten und stationären Patienten mit ihren Diagnosen erfasst. Es ergab sich eine Gesamtzahl von 116 Patienten, die der Studie zu Grunde gelegt wurde. Die erforderlichen Daten wurden den Krankenakten entnommen.

Die Auswertung der Akten ergab, dass diese Studie sowohl Erkrankte erfasst, bei denen die Erstdiagnose des HCC in der Düsseldorfer Universitätsklinik gestellt wurde, als auch solche, die erst kurz vor ihrem Tod in die hiesige Uniklinik überwiesen wurden und zuvor anderenorts behandelt wurden. Es wurden auch Daten derjenigen Patienten erhoben, die aufgrund von Ortswechseln nicht weiter in Düsseldorf betreut werden konnten. Bei manchen dieser Fälle war somit keine Beobachtung über einen größeren Zeitraum möglich bzw. konnte nur eine gewisse Zeitspanne während ihres Krankheitsverlaufs analysiert werden.

Auf einem einheitlichen Erhebungsbogen wurden die für diese Studie relevanten Daten erfasst. Dieser wurde anhand der Krankenakten ausgefüllt, welche die ärztlichen Untersuchungsbefunde, die Krankengeschichten und die Arztberichte, v.a. bei überwiesenen Patienten, beinhalteten.

Die Erkenntnisse und Auswertungen des im Folgenden beschriebenen Erhebungsbogens wurden in der vorliegenden Arbeit zusammengefasst und – sofern möglich – durch Grafiken und Tabellen dargestellt, wobei folgende Computersoftware verwendet wurde:

- Microsoft Word® (zur Textverarbeitung)
- Microsoft Excel® (für Tabellen- und Grafikerstellung)
- R® (zur statistischen Auswertung und Grafikerstellung)

Bei der statistischen Auswertung wurden verschiedene Überlebensregressionsanalysen nach Kaplan-Meier mit Unterstützung durch Herrn P.-E. Verde vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Düsseldorf erstellt.

Die ersten beiden Seiten der Erhebungsbögen befassten sich mit Angaben zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung des hepatozellulären Karzinoms, auf die im Folgenden näher eingegangen wird:

- Auf Seite 1 wurden die persönlichen Patientendaten wie Name, Adresse und Geburtsdatum eingetragen. Außerdem wurden Befunde zur allgemeinen Anamnese und Genese der Lebererkrankung erfasst. Diese bestanden sowohl aus Hepatitisserkrankungen, als auch aus der Angabe zu Alkoholgenussgewohnheiten und Vor- bzw. Begleiterkrankungen.
- Seite 2 befasst sich mit verifizierten Angaben zu den Tumorerstdiagnoosedaten. Verschiedene Symptome, die die Erkrankten bei der Erstdiagnosestellung aufwiesen, wurden aufgeführt. Als Beispiele seien Aszites, Blutungen, Schmerzen, Gewichtsverlust oder auch hepatische Enzephalopathien genannt. Viele verschiedene Labor- und Untersuchungswerte der Erkrankten wurden herausgestellt. Diese konnten den Krankenakten entnommen werden und stammten zum größten Teil aus dem hiesigen Zentralinstitut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik (unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Boege). Sie beinhalteten sowohl verschiedene Tumormarker wie das AFP und CA 19-9, als auch Leberfunktionswerte wie GOT, GPT, GGT, AP, CHE, Gesamtbilirubin i.S., Albumin i.S., Gesamteiweiß und Kreatinin. Ebenso wurden Blutwerte, wie der blutgerinnungsbestimmende Quick-Wert, das Hämoglobin, die Leukozyten- und Thrombozytenanzahl notiert.

Als Kriterium zur Einteilung des Schweregrads einer Leberzirrhose, die als wichtigste Präkanzerose eines hepatozellulären Karzinoms gilt, wurde bei Untersuchungsbeginn das Child-Pugh-Stadium bestimmt. Dazu wurden den fünf Werten Albumin i.S., Bilirubin i.S., Quick-Wert, Aszitesmenge laut Sonographieuntersuchung und Enzephalopathiegrad jeweils ein bis drei Punkte zugeordnet. Durch Addition der Punkte ergab sich somit das Child-Stadium A, B oder C (Tabelle 5).

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	<2,8
Bilirubin i.S. (mg/dl)	< 2,0	2,0 - 3,0	>3,0
Quick (%)	> 70	40 - 70	<40
Aszites (Sono)	0	+ - ++	+++
Enzephalopathie	0	I - II	III - IV

Bei Addition der Punkte:

**Child A** = 5 - 6 Punkte  
**Child B** = 7 - 9 Punkte  
**Child C** = 10 - 15 Punkte

Tabelle 5: Child-Pugh-Kriterien zur Einteilung des Schweregrads einer Zirrhose

Des Weiteren wurde die Stadieneinteilung des HCC zum Erstdiagnosezeitpunkt bestimmt. Dies geschah mit Hilfe verschiedener Einteilungsverfahren, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Zur Klassifizierung des TNM-Stadiums wurden Angaben über Anzahl und Größe der Tumorknoten bezogen auf einen oder mehrere Leberlappen, mit oder ohne Gefäß- bzw. Peritoneal-Invasion, benötigt. Lymphknoten- und Fernmetastasen wurden ebenso berücksichtigt (vgl. Tabelle 3).

Das UICC-Stadium lässt eine Einteilung in sechs verschiedene Grade zu und bedient sich des TNM-Stagings (vgl. Tabelle 3).

Die Differenzierung nach OKUDA weist drei verschiedene Stufen auf, wofür Tumorgröße, Aszites, Albumin- und Bilirubinwerte genutzt werden (vgl. Tabelle 3).

Beim CLIP-Score werden das Child-Pugh-Stadium, die Herdanzahl und -ausdehnung, Portalvenenthrombose und der AFP-Wert als Einteilungskriterien herangezogen, die je nach Schweregrad mit null bis zwei Punkten bewertet werden. Durch Addition der Summanden erhält man den Clip-Score (1-6) (vgl. Tabelle 3).

- Auf Seite 3 wurde der weitere Krankheitsverlauf der Personen unter den jeweilig angewandten Therapieverfahren dargestellt, wobei je nach Länge des Krankheitsverlaufs auch mehrere Blätter ausgefüllt wurden. Besonderes Augenmerk galt dabei den sich verändernden Tumorherden in Größe und Anzahl.

Es wurden meist Untersuchungsabstände von ca. sechs Monaten gewählt, um eine adäquate Evaluation der Genese garantieren zu können. Um Tumorgrößen und deren Quantitäten festzustellen, wurde sich verschiedener bildgebender Verfahren bedient. In den meisten Fällen erfolgte zunächst eine sonographische Untersuchung. Zusätzlich kam teilweise auch eine Computertomographie–Untersuchung mit Kontrastmittel zum Einsatz, welche im Gegensatz zum erstgenannten diagnostischen Verfahren den Vorteil hatte, dass sich hiermit auch Hämangiome differentialdiagnostisch abgrenzen ließen. Mit Hilfe einer Magnetresonanztomographie (MRT) war es ebenfalls möglich, lokale Leberläsionen darstellen. Die Angiographie, welche den invasiven Vorgehensweisen zuzuordnen ist, wurde häufig zur präoperativen Diagnostik genutzt, wodurch sich das pathologische Gefäßnetz der HCC-Herde abbildete und eine Portalvenenthrombose erkannt werden konnte. Zur Ergänzung der bildgebenden Verfahren wurden zusätzlich verschiedene Blutlaborwerte im Verlauf herausgestellt, um eine Genesetendenz weiter verifizieren zu können. Besonderes Augenmerk galt dem AFP-Wert als Tumormarker. Ebenso wurden die Quick-, Bilirubin-, Gesamteiweiß- und Albuminwerte gesondert herausgestellt. Die Aszitesmenge gab Aufschluss über eine Besserung oder Verschlechterung des Patientenzustands.

Patienten, die eine Radiofrequenzablation mittels Ultraschallsteuerung erhielten, wurden gesondert herausgestellt, um dieses Therapieverfahren genauer evaluieren zu können. Dabei wurde ein Größenvergleich zwischen der intraoperativ dargestellten echogenen Ultraschallwolke des Tumorherdes und der postoperativen Nekrosezone im CT angestellt.

Patientendaten-Erhebungsbogen (Seite 1)

Name:

Adresse:

Geburtsdatum:

Genese der Lebererkrankung:

Hep. C	+ / -
anti HCV	
HCV RNA	

Hep. B/D	+ / neg.
HBsAg	
Anti HBc	
Anti HBs	
HBV DNA	
Anti HDV	

Hämochrom.	%-Wert
Ferritin	
Transferrinsätt.	
HFE-Gen	

Sonstige (Autoimmunhep.)	
ANA	
AMA	
ASMA	
LKM	

**Angaben zu Alkohol:**

**Erstdiagnose**

Lebererkrankung \_\_\_\_\_

Zirrhose \_\_\_\_\_

HCC \_\_\_\_\_

Tod \_\_\_\_\_

**Begleiterkrankungen:**

## Patientendaten-Erhebungsbogen (Seite 2)

**Alter:**

**Gewicht:**

**Größe:**

**HCC-Erstdiagnose:**

**Symptome (z.B. Aszites, Blutung, Schmerzen, Gewichtsverlust, hepatische Enzephalopathie):**

Laborwerte		
	Patient	normal
AFP		<6,2µg/l
CA19-9		<37,5U/ml
GOT		m:bis 18U/l w:bis 15U/l
GPT		m:bis 22U/l w:bis 17U/l
AP		65-220U/l
GGT		m:6-28U/l w:4-18U/l
Bilirubin (ges.)		0,2-1,1mg/dl
Quick		70-120%
Che		3000-8000U/l
Albumin		Albumin: 3,5-5,5g/dl
Ges.-Eiweiß		6,6-8,7g/dl
Creatinin		0,5-1,2mg/dl
Leukos		4000-10000 /µl
Thrombos		150-350x10 <sup>3</sup> /µl
Hb		m:14-18g/dl w:12-16g/dl

**Child-Pugh-Stadium der Zirrhose:**

	Punkte
Albumin	
Bilirubin	
Quick	
Aszites	
Enzephalopathie	

Summe:

**Child-Klassifikation(A/B/C):**

**TNM-Stadium:**

**UICC (1997) - Stadium:**

**Okuda (150) - Stadium:**

**CLIP-Score (216):**

Patientendaten-Erhebungsbogen (Seite 3)

<b>Datum/Zeitraum</b>				
<b>Bildgebung (Herde, Zahl, Größe)</b>				
Sono				
CT				
MRT				
Angiographie				
-- Portalvenenthrombose (+/-)				
<b>Therapiemaßnahme</b>				
<b>AFP im Verlauf</b>				
<b>Quick</b>				
<b>Bilirubin</b>				
<b>Ges.-Eiweiß</b>				
<b>Albumin</b>				
<b>Aszites (Menge?)</b>				

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika bei Erstdiagnosestellung eines hepatozellulären Karzinoms

#### 4.1.1 Grunderkrankungen

Von den insgesamt 116 ausgewerteten Patienten mit HCC waren 31 weiblich (27%) und 85 (73%) männlich. In der Mehrzahl der Fälle entwickelte sich das HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose. Bei den Grundkrankheiten überwogen die chronischen Virushepatitiden B und C (Abbildung 3).

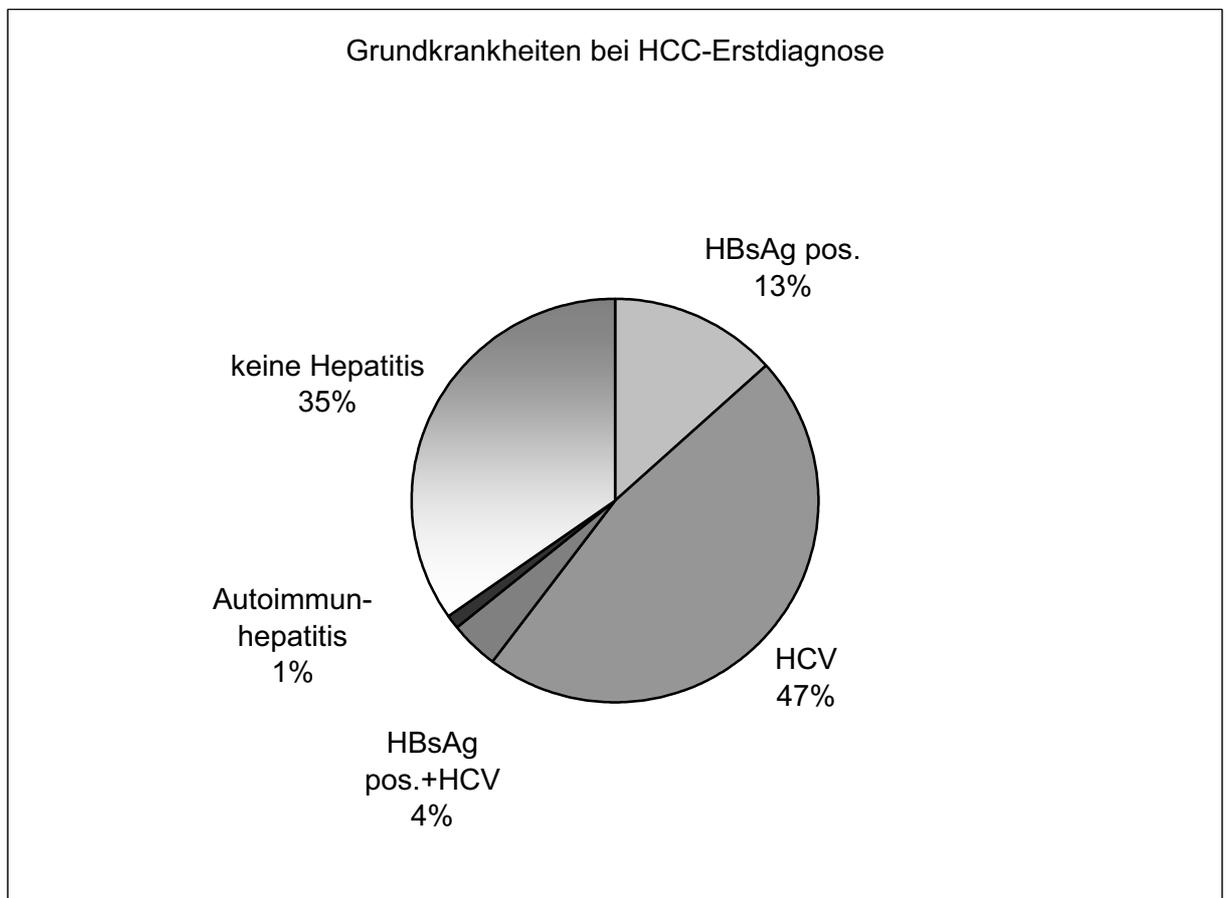


Abbildung 3: Grundkrankheiten bei HCC-Erstdiagnose

Bei 13% der untersuchten Patienten war zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung eines HCC das HBsAg positiv. Davon hatten 93 % bereits eine Leberzirrhose. 47% der Patienten hatten eine Hepatitis C, von denen ebenfalls fast alle (98%) eine Leberzirrhose aufwiesen. An

Hepatitis B und C gleichzeitig erkrankt waren 4% aller Untersuchten. Bei 35% konnte keine Virus- oder Autoimmunhepatitis diagnostiziert werden. 35% aller Patienten konsumierten regelmäßig Alkohol, davon waren nur 5% weiblich. 30% der HCC-Patienten mit Hepatitis C nahmen täglich Alkohol zu sich.

Wesentliche Begleiterkrankungen der Patienten waren:

17% der HCC-Patienten hatten in der Vergangenheit bereits eine andere Tumorerkrankung, wobei jedoch keine Häufung einer bestimmten Krebsart erkennbar war. Weitere häufige Begleiterkrankungen waren ein Diabetes mellitus (28%), sowie eine arterielle Hypertonie (31%). Bei lediglich 4% der Erkrankten konnte eine Hämochromatose diagnostiziert werden.

#### **4.1.2 Tumorstadium**

Zur Bestimmung des Tumorstadiums bei Erstdiagnose gibt es verschiedene Scoring-Systeme, die entweder nur Tumorcharakteristika berücksichtigen (TNM-System, UICC-Stadium) oder auch prognostisch wichtige Parameter der Leberfunktion mit einbeziehen (Okuda-Stadium, CLIP-Score).

##### TNM-System:

Bei der Auswertung der Tumorstadien zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose ergab sich die in Abbildung 4 dargestellte Häufigkeitsverteilung. Klar ersichtlich war, dass die meisten Tumoren erst in fortgeschrittenen lokalen T-Stadien diagnostiziert wurden. Das HCC wurde bei zwei Drittel der Erkrankten erst in den Stadien T3 oder T4 diagnostiziert. Lymphknoten- und/ oder Fernmetastasen wiesen zu diesem Zeitpunkt jeweils nur 7 Patienten (6%) auf.

Die Ergebnisse zeigen, dass lokal fortgeschrittene Stadien häufig sind, relativ selten aber eine Fernmetastasierung auftritt. Dies steht im Gegensatz zu vielen anderen Tumorarten wie dem Kolon- und Bronchialkarzinom, bei denen häufiger bereits eine Fernmetastasierung bei Erstdiagnose besteht.

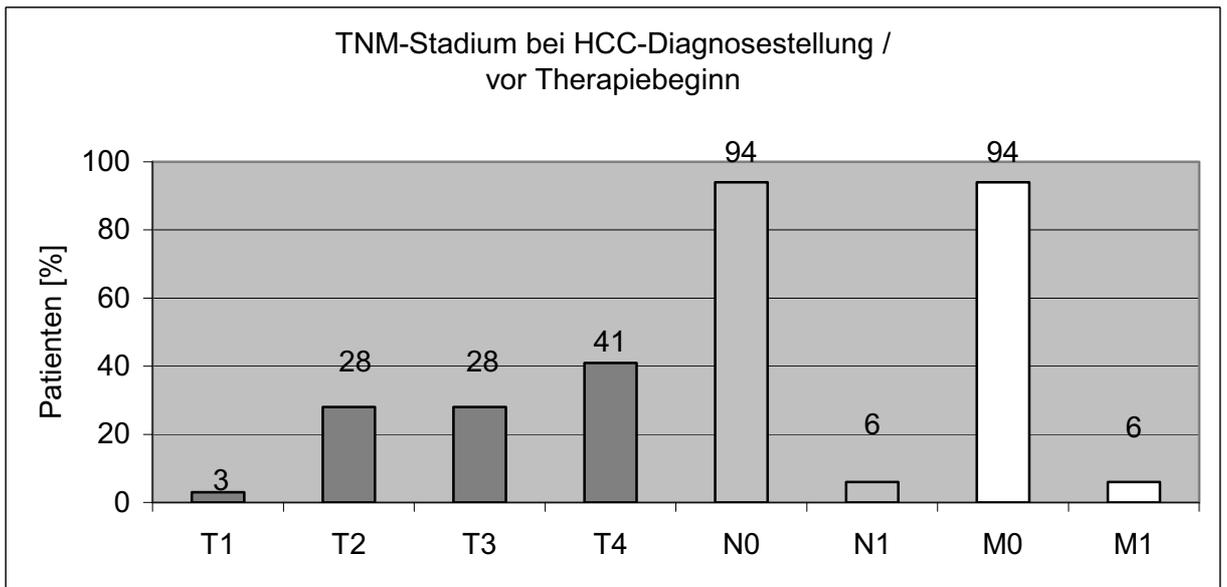


Abbildung 4: TNM-Stadium bei HCC-Diagnosestellung  
(Auswertbar 110 Patienten)

UICC-Stadium:

Da sich die UICC-Stadieneinteilung eng an die TNM-Stadien anlehnt, ähnelt diese sehr den zuvor beschriebenen Ergebnissen. Bei etwa zwei Drittel der Patienten lagen UICC-Stadium IIIA bis IVA vor (Abbildung 5).

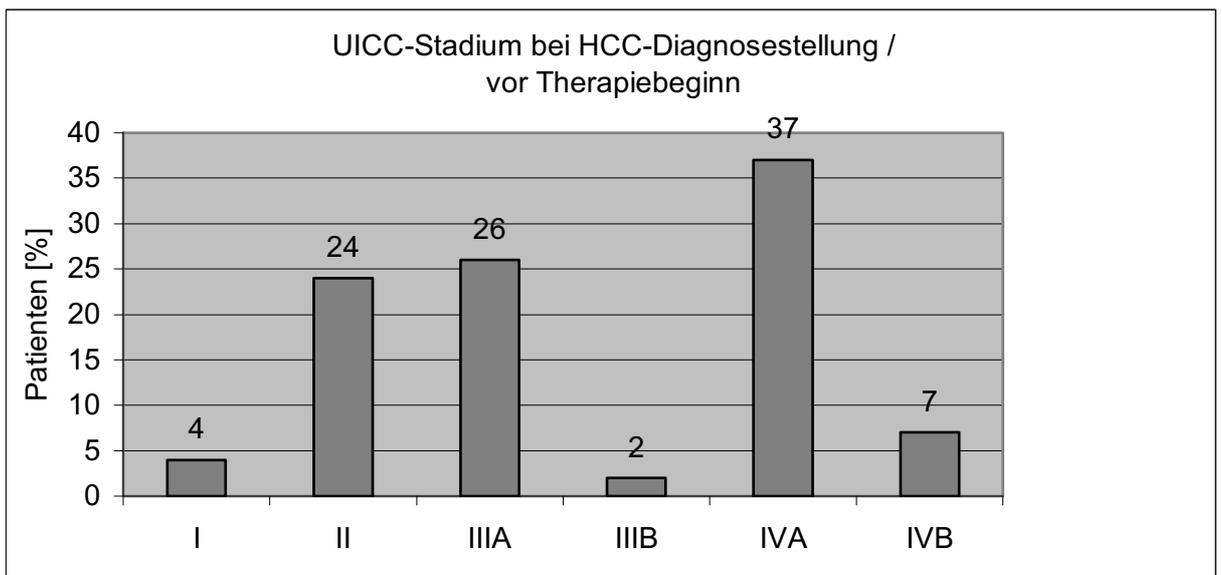


Abbildung 5: UICC-Stadium bei HCC-Diagnosestellung  
(Auswertbar 112 Patienten)

OKUDA-Stadium:

Zur Bestimmung des Okuda-Stadiums und des Clip-Scores gehen zusätzlich zu Tumorparametern noch Parameter der Leberfunktion in die Stadieneinteilung ein. Zwei Drittel der Patienten befanden sich bei Erstdiagnosestellung im Okuda-Stadium II oder III (Abbildung 6).

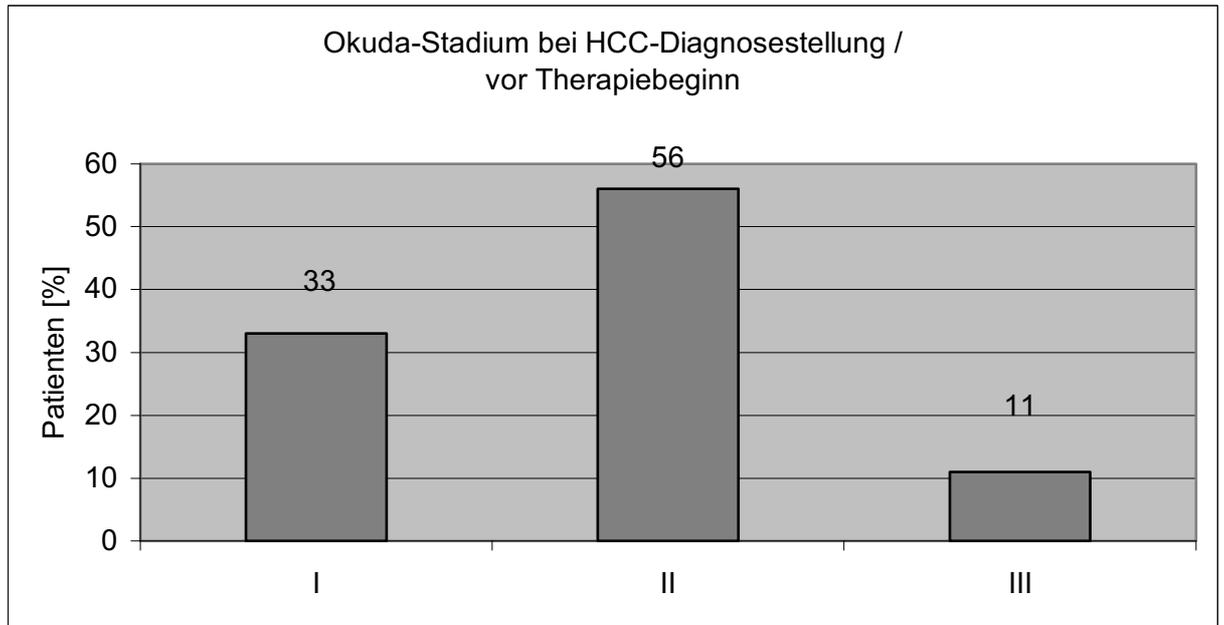


Abbildung 6: Okuda-Stadium bei HCC-Diagnosestellung  
(Auswertbar 112 Patienten)

### CLIP-Score:

Beim Staging nach dem Clip-Score werden Parameter wie das Child-Pugh-Zirrhosestadium, der Tumormarker AFP und das Vorhandensein einer Portalvenenthrombose berücksichtigt (Abbildung 7). Der mittlere Clip-Score betrug 2,3.

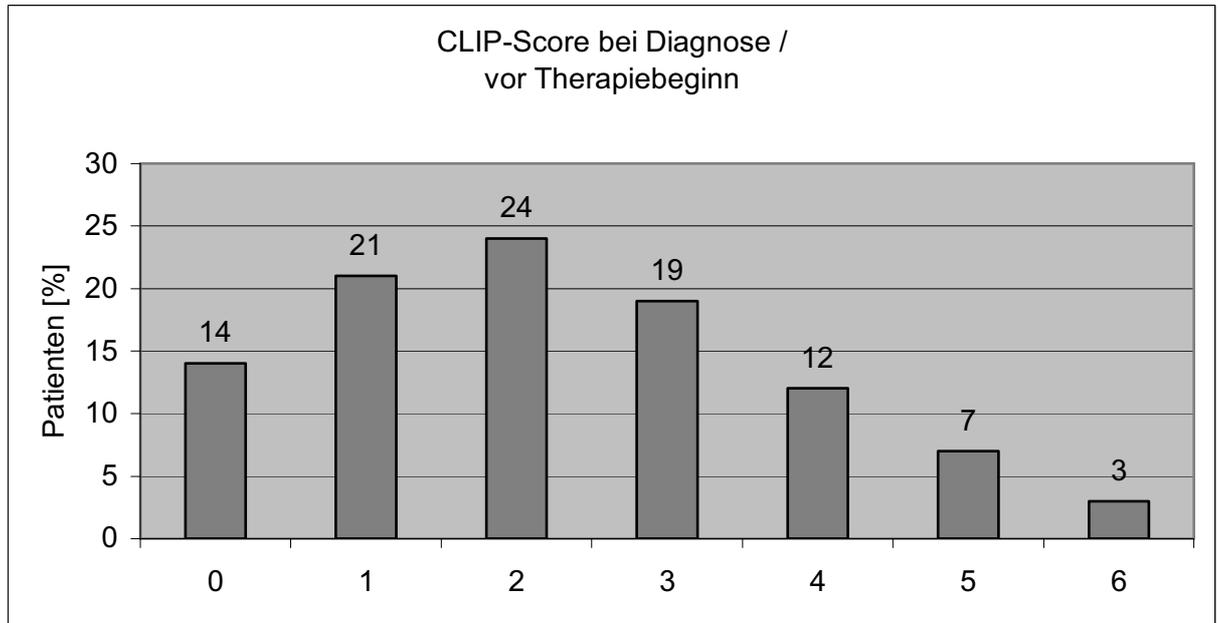


Abbildung 7: CLIP-Score bei HCC-Diagnosestellung  
(Auswertbar 111 Patienten)

### **4.1.3 Zirrhosestadium**

Die Leberzirrhose gilt als die wichtigste Präkanzerose eines hepatozellulären Karzinoms. Der Schweregrad einer Zirrhose wird nach dem Child-Pugh Score eingeordnet. Da die Prognose einer Tumorerkrankung bei Patienten mit HCC auch vom Stadium der Zirrhose abhängt, wurde der Child-Score bei den Patienten bestimmt.

Nur 3% des untersuchten Patientenkollektivs wiesen zum Erstdiagnosezeitpunkt keine Leberzirrhose auf. Insgesamt konnte bei knapp über der Hälfte der Personen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC eine Leberzirrhose im Child-Stadium A nachgewiesen werden. Weitere 34% befanden sich im Child-Stadium B. In bereits fortgeschrittenem Zirrhosestadium (Child C) wurde das Leberkarzinom bei 9% der Patienten erstdiagnostiziert (Tabelle 6).

Child-Klassifikation	Patientenanzahl [n]	davon männlich [n]	davon weiblich [n]
A	62 (54%)	46	16
B	39 (34%)	29	10
C	11 (9%)	7	4
keine Zirrhose	4 (3%)	3	1

Tabelle 6: Child-Pugh-Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC

#### 4.1.4 Altersverteilung

Bei den meisten Patienten mit HCC liegt eine Leberzirrhose vor. Da diese lange asymptomatisch bleiben kann, wurde analysiert, wann die Zirrhose erstdiagnostiziert wurde. Abbildung 8 zeigt die Altersverteilung der Patienten zu diesem Zeitpunkt. Die Gruppe der 61-70-jährigen Patienten bildete mit 41% aller Personen den größten Anteil. Bei nur 7% der Patienten wurde eine Zirrhose schon im Alter unter 50 Jahren diagnostiziert. Das mittlere Alter bei Erstdiagnosestellung der Leberzirrhose betrug  $64 \pm 8,8$  Jahre.

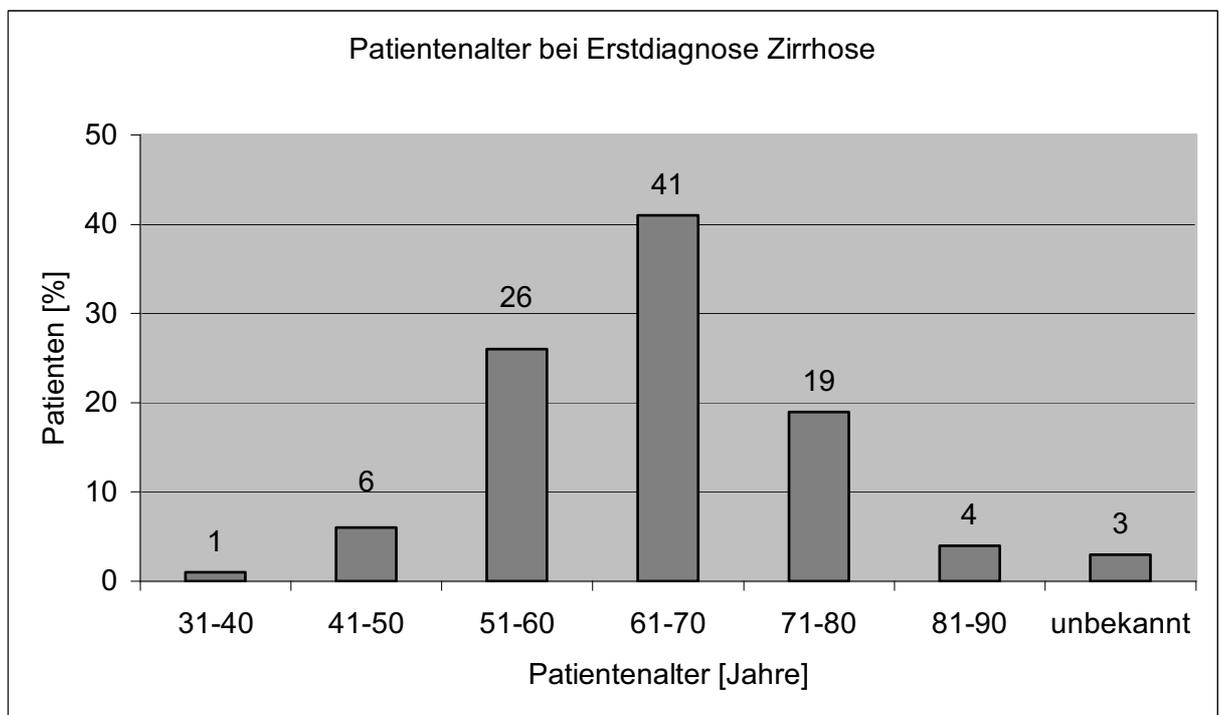


Abbildung 8: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Leberzirrhose

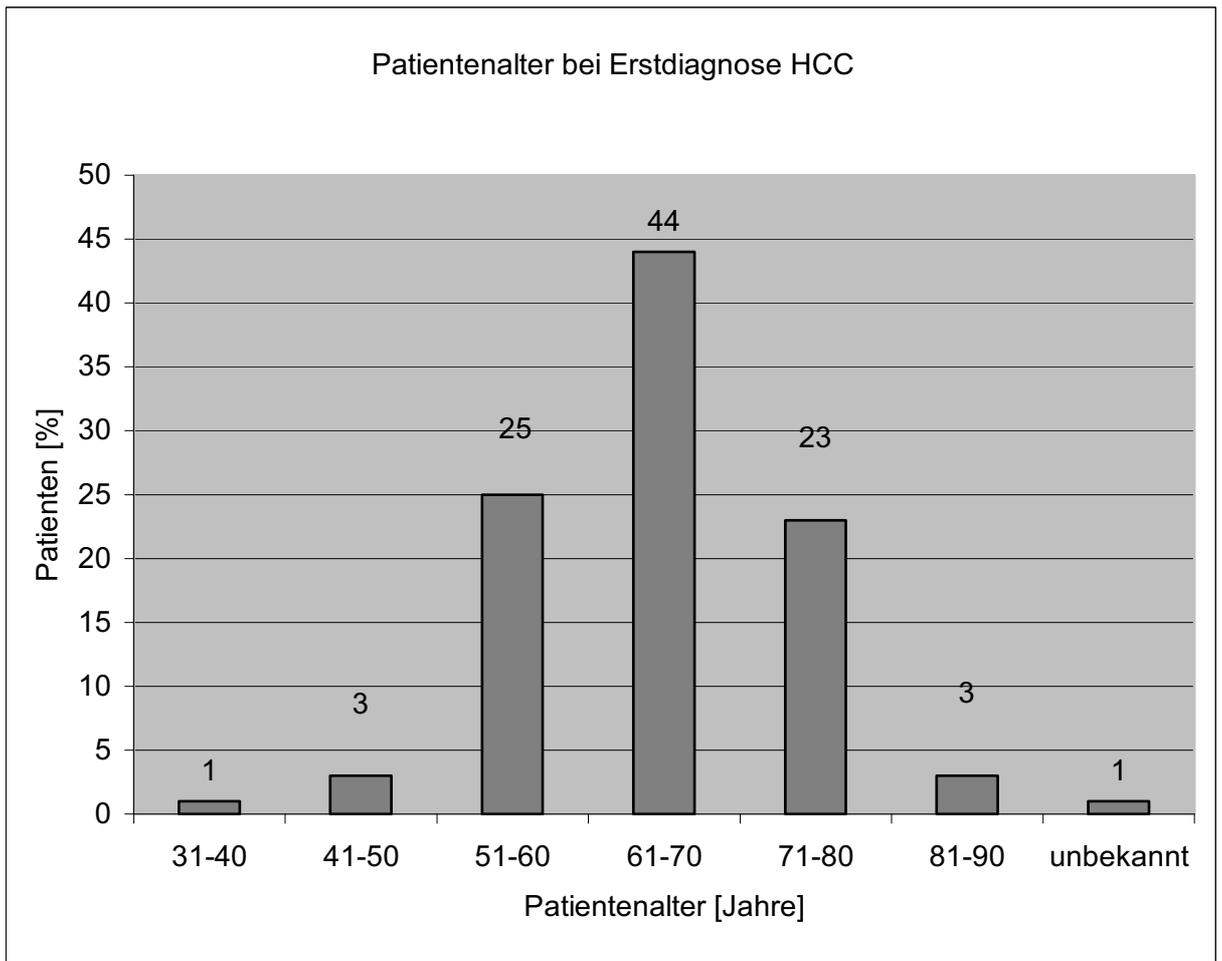


Abbildung 9: Patientenalter bei Erstdiagnose des HCC

Die meisten Patienten waren bei Erstdiagnose des HCC zwischen 61 und 70 Jahren alt (44%). Nur 4% der Erkrankten waren jünger als 51 oder älter als 80 Jahre (Abbildung 9). Das mittlere Patientenalter bei Erstdiagnosestellung des HCC betrug  $65,3 \pm 8,4$  Jahre. Somit lag der mittlere Zeitraum der Erstdiagnosestellung einer Leberzirrhose durchschnittlich nur 1,5 Jahre früher, obwohl diese sich sicherlich schon viele Jahre früher entwickelt haben dürfte.

#### 4.1.5 Symptome

Besonders beachtenswert war die Tatsache, dass über ein Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung ihres Lebertumors symptomlos waren. Ein HCC wurde bei diesen Patienten z.B. im Rahmen von Routinesonographien, aufgrund pathologischer Blutwerte oder als Zufallsbefund bei der Untersuchung anderer abdomineller Erkrankungen diagnostiziert.

Weiterhin war auffällig, dass fast die Hälfte aller Patienten (48%) Aszites aufwiesen. 28% klagten über Gewichtsverlust, 23% über Schmerzen, welche hauptsächlich im Oberbauch

lokalisiert waren. Bei 9% konnte eine hepatische Enzephalopathie festgestellt werden und 3% hatten gastrointestinale Blutungen (Abbildung 10).

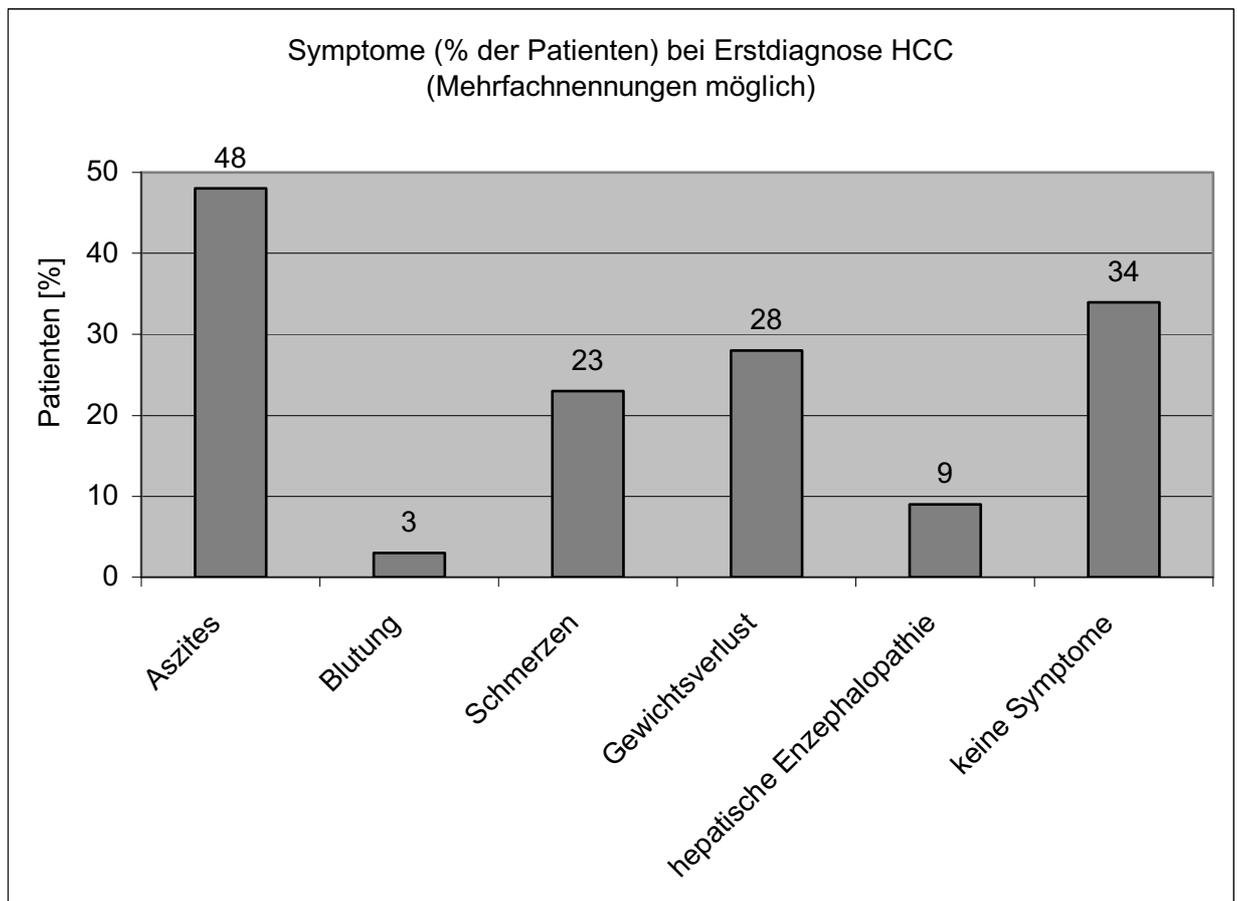


Abbildung 10: Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung des HCC (Mehrfachnennungen möglich)

#### 4.1.6 AFP-Bestimmung

Der Normwert des alpha1-Fetoproteins (AFP) liegt bei <20 ng/ml (vgl. Kap. 1.4). 37 % aller Patienten waren diesem Normwert zufolge unauffällig. Erhöhte AFP-Werte kommen aber auch bei entzündlichen Lebererkrankungen vor, so dass der Parameter eine mäßige Spezifität hat. Über die Hälfte der Erkrankten (58%) wies bei der Erstdiagnose des HCC einen AFP-Wert von unter 200 ng/ml auf. Einen deutlich erhöhten AFP-Wert von über 400 ng/ml hatten ca. ein Drittel der Patienten. Seltener lag das AFP im Bereich zwischen 200 ng/ml und 400 ng/ml (Abbildung 11).

Der Mittelwert dieses Tumormarkers betrug  $5.574 \pm 17.252$  ng/ml, da einige Patienten extrem erhöhte Werte aufwiesen (bis zu 129.220ng/ml). Unter der Annahme eines Grenzwertes von 400 ng/ml ergab sich für das AFP eine Sensitivität von 37% für ein HCC.

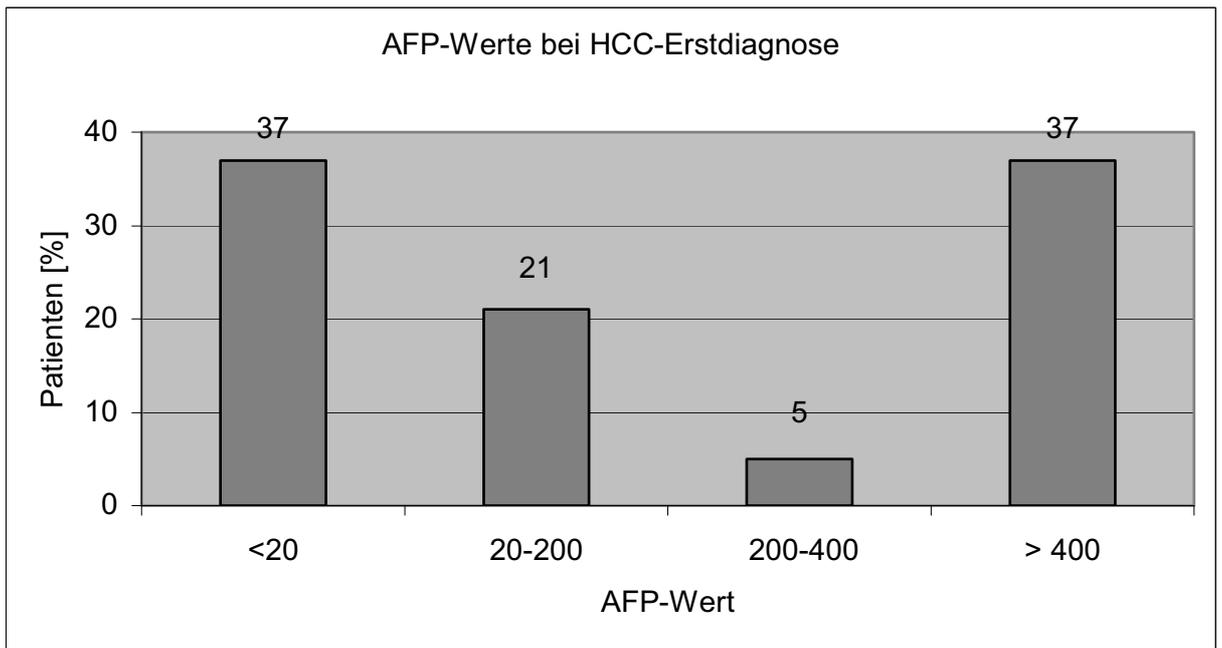


Abbildung 11: AFP-Werte bei HCC-Erstdiagnose

## 4.2 Krankheitsverlauf und Überleben

Die mittlere Überlebensdauer war abhängig vom Child-Stadium der Leberzirrhose bei Diagnosestellung. Abbildung 12 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Child-Stadium. Wie zu erwarten überlebten die Patienten mit Child-Stadium A bei Erstdiagnose im Durchschnitt länger als solche, die zu Therapiebeginn bereits eine Child B-Zirrhose hatten. Die mittlere Überlebenszeit bei Child A betrug 26 Monate, wohingegen bei Child B-Zirrhosen bereits nach 17 Monaten 50% der Erkrankten verstorben waren. Im Zirrhosestadium Child C konnte im Mittel nur noch 1 Monat Überlebenszeit erwartet werden.

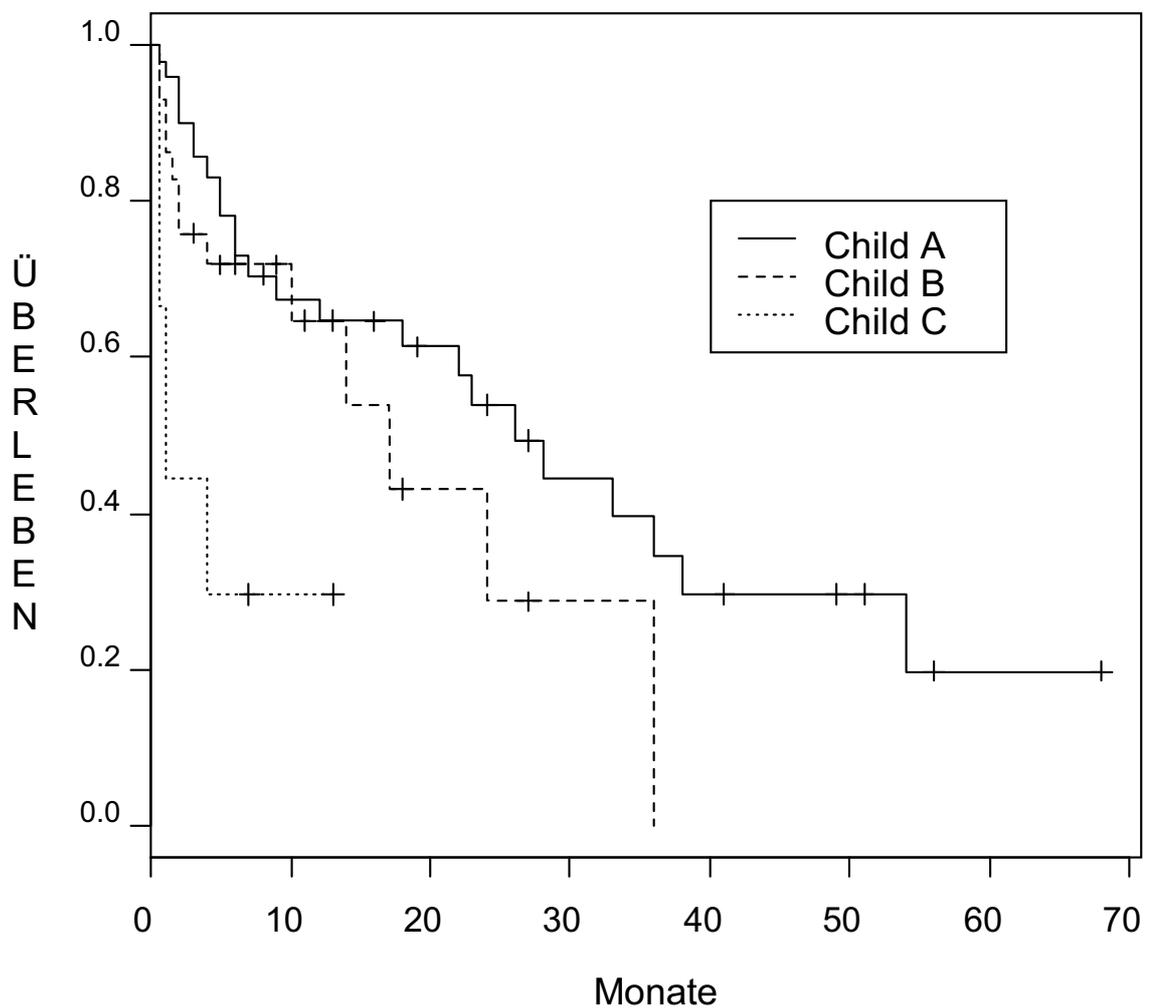


Abbildung 12:

Überlebenszeit in Abhängigkeit von den Child-Zirrhose-Stadien bei HCC-Erstdiagnose (Auswertbar 50 Patienten Child A, 30 Child B und 10 Child C)

Nach der Überlebensregressionsanalyse ergaben sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede für Child A gegenüber Child B ( $p=0,4$ ) und Child A versus Child C ( $p=0,18$ ). Die fehlende Signifikanz ist am ehesten durch eine zu geringe Patientenzahl zu erklären.

### Therapiemaßnahmen

Untersucht wurde die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom angewandten Therapieverfahren, soweit dies in einer retrospektiven Analyse möglich ist. Unter den potenziell kurativen

Therapiemöglichkeiten wurde fast ausschließlich die Leberteilresektion angewandt. Bei den nicht-operativen Verfahren kamen sowohl die radiofrequenzinduzierte Thermoablation (RITA), die transarterielle Embolisierungen (TAE) und Chemoembolisierungen (TACE), systemische Therapien mit Chemotherapeutika (Doxorubicin und Tamoxifen), als auch die perkutane Ethanolinjektion (PEI) zur Anwendung. Einige Patienten wurden nicht spezifisch therapiert, sei es zum Beispiel aufgrund der Nichtoperabilität des Tumors oder jeglicher Therapieablehnung seitens des Erkrankten. Sie erhielten "best supportive care".

Die Abbildungen 13 bis 16 zeigen die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bei unterschiedlichen Therapieformen. Abbildung 13 zeigt die Überlebenskurve der mit Radiofrequenzablation behandelten Patienten im Vergleich zu den übrigen Patienten mit anderen Therapieverfahren oder "best supportive care". Die mittlere Überlebenszeit der mit Radiofrequenzablation behandelten Patienten betrug 33 Monate, in der Vergleichsgruppe dagegen nur 14 Monate. In der Regressionsanalyse war der Unterschied signifikant ( $p=0,027$ ).

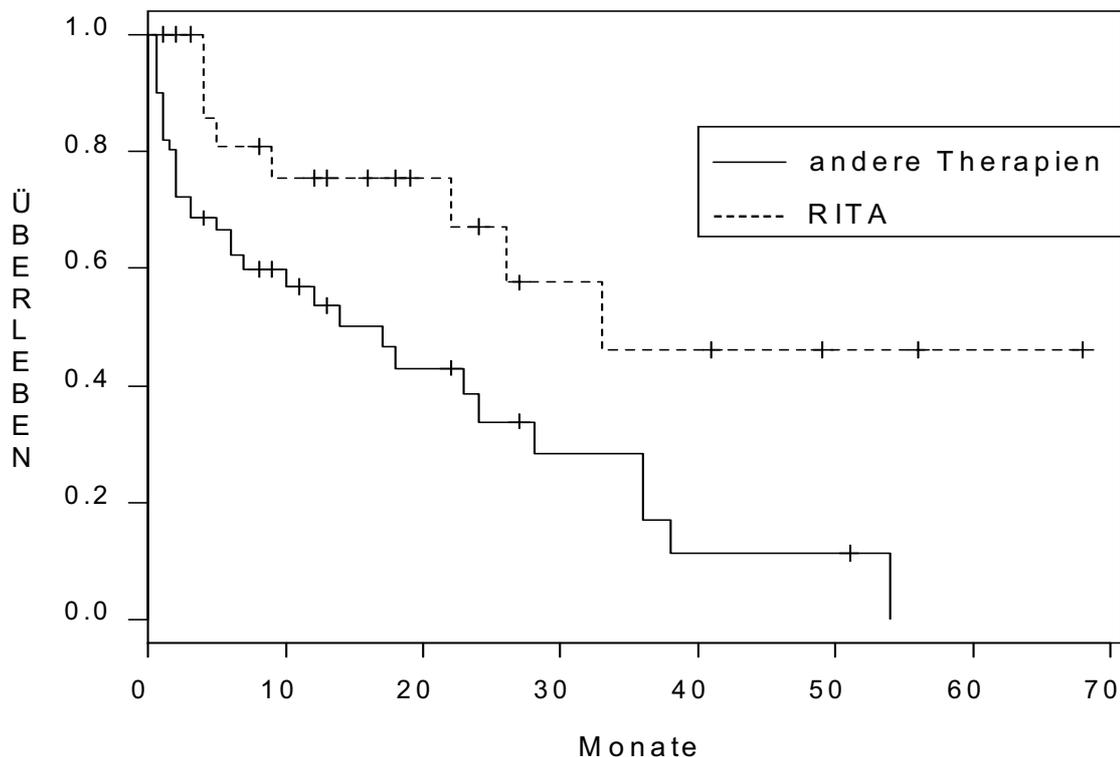


Abbildung 13: Überlebenskurven für Patienten mit RITA-Therapie und für andersartig bzw. nichtbehandelte Patienten

(Auswertbar 27 Patienten mit RITA-Behandlung und 67 anders therapierte Patienten)

Eine mögliche Erklärung für diesen Überlebensvorteil wäre ein deutlich schlechterer Prognosescore nach den Klassifikationen für die Leberzirrhose oder das HCC. Für die mit RITA behandelte Patientengruppe ergab sich ein mittlerer Clp-Score von  $1,5 \pm 0,5$ , für die Vergleichsgruppe ein nur gering höherer Wert von  $2,5 \pm 0,5$ . Das Verteilungsmuster in Bezug auf das Child-Pugh-Zirrhosestadium zum Zeitpunkt der HCC-Erstdiagnose stellte sich wie folgt dar (Tabelle 7): Über 80% der mit RITA behandelten Patienten hatten ein Child-Stadium A. Die restlichen 20% verteilten sich auf die Stadien Child B und C. Die zweite Gruppe der Erkrankten, welche anders therapiert wurde, gliederte sich in jeweils knapp die Hälfte mit Child-Stadium A und B. Daher ist ein Einfluss der durchschnittlich weniger fortgeschrittenen Leberzirrhose bei der Gruppe der mit RITA behandelten Patienten zugunsten einer längeren Überlebenszeit zu erwarten.

Child-Stadium-Verteilung der Patienten mit RITA-Therapie	Child A	81 %
	Child B	11 %
	Child C	8 %
Child-Stadium-Verteilung aller anderen Patienten	Child A	47 %
	Child B	42 %
	Child C	11 %

Tabelle 7: Child-Stadium-Verteilung für Patienten mit und ohne RITA-Therapie

Im Nachfolgenden ist daher ein direkter Vergleich zwischen allen Patienten mit RITA-Therapie unabhängig vom Zirrhosestadium und allen Patienten mit einem Leberzirrhosestadium Child A dargestellt (Abbildung 14). Mit einem p-Wert von 0,21 wies die Regressionsanalyse hierbei keine statistische Signifikanz auf, wenngleich der Trend ein besseres Überleben der RITA-Patienten zeigte.

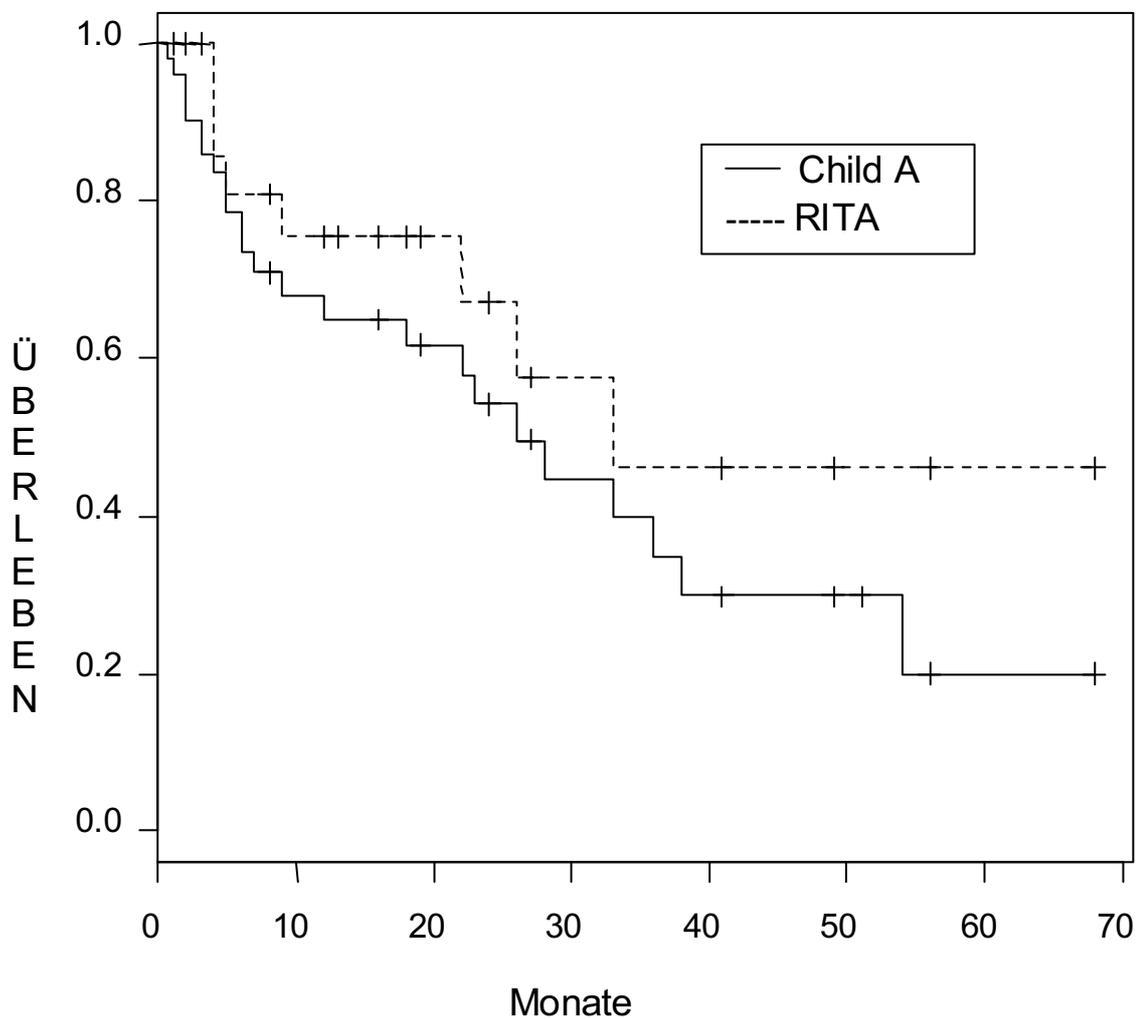


Abbildung 14: Überlebenskurven für alle Patienten mit Zirrhosestadium Child A gegenüber Patienten mit RITA-Therapie (unabhängig von deren Zirrhosestadium)  
 (Auswertbar 51 Patienten mit Zirrhosestadium Child A und 27 RITA-Patienten)

Eine weitere Patientengruppe bildeten diejenigen, die mittels Leberteilresektion mit kurativem Ansatz behandelt wurden. Die mittlere Überlebenszeit dieser Gruppe betrug 36 Monate und war signifikant länger als die der Patienten ohne spezifische Therapie ( $p=0,0027$ ; Abbildung 15). Diese Daten zeigen aber auch, dass die Lebenserwartung auch der potenziell kurativ resezierten Patienten eingeschränkt ist.

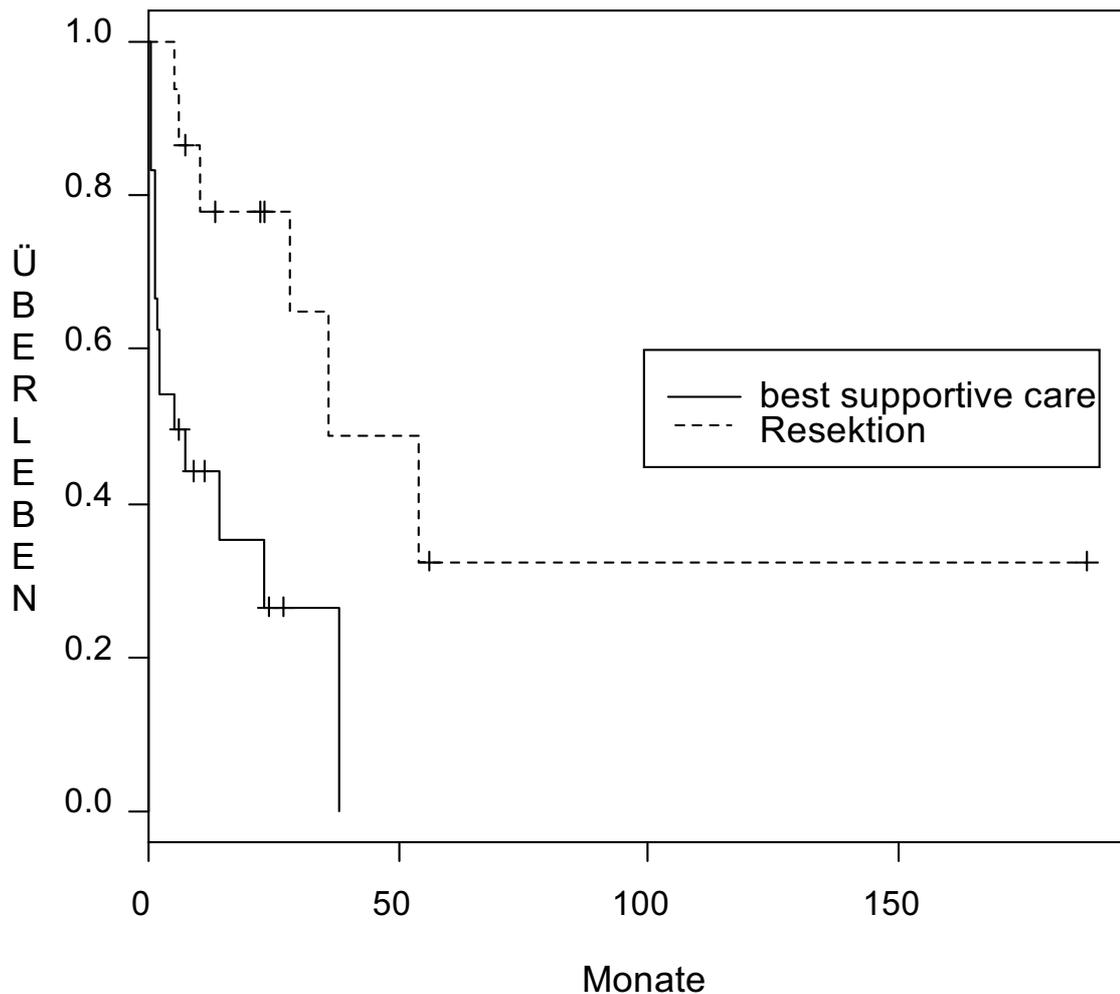


Abbildung 15: Überlebenskurven für Patienten mit Leberteilresektion und für Patienten mit "best supportive care"

(Auswertbar 24 Patienten mit "best supportive care" und 16 Patienten mit Leberteilresektion)

Im Vergleich der Patientengruppen, die mit lokalen Therapieverfahren (PEI, TACE und RITA) behandelt wurden, und denjenigen, die "best supportive care" erhielten, war die mittlere Überlebenszeit der ersten Gruppe mit 26 Monaten signifikant verlängert (Abbildung 16;  $p=0,035$ ).

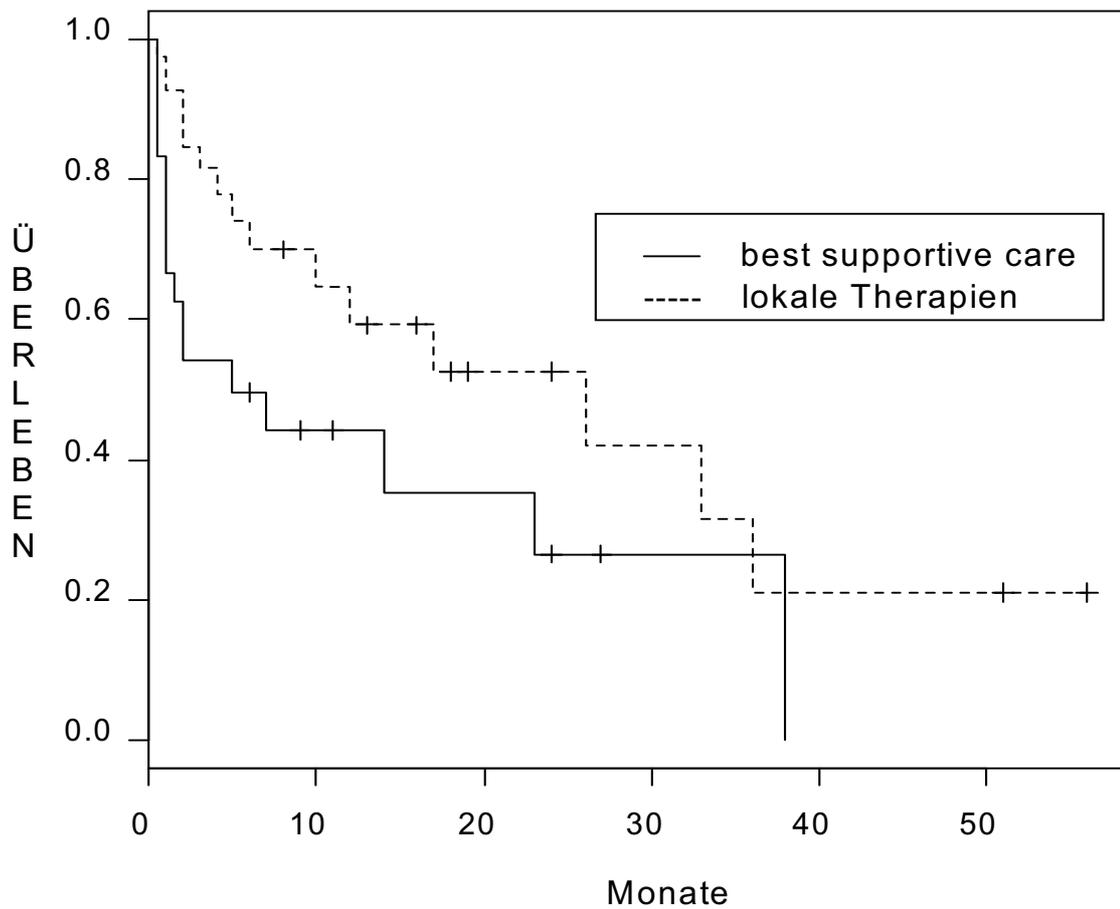


Abbildung 16: Überlebenskurven für Patienten mit lokalen Therapieverfahren und für Patienten mit "best supportive care"  
(Auswertbar 24 Patienten mit "best supportive care" und 41 Patienten mit lokalen Therapieverfahren)

Die mittlere Überlebenszeit bei medikamentös behandelten Erkrankten war zwar mit 24 Monaten auch deutlich länger als die derjenigen unter "best supportive care", jedoch bestand keine statistische Signifikanz ( $p=0,342$ ; Abbildung 17).

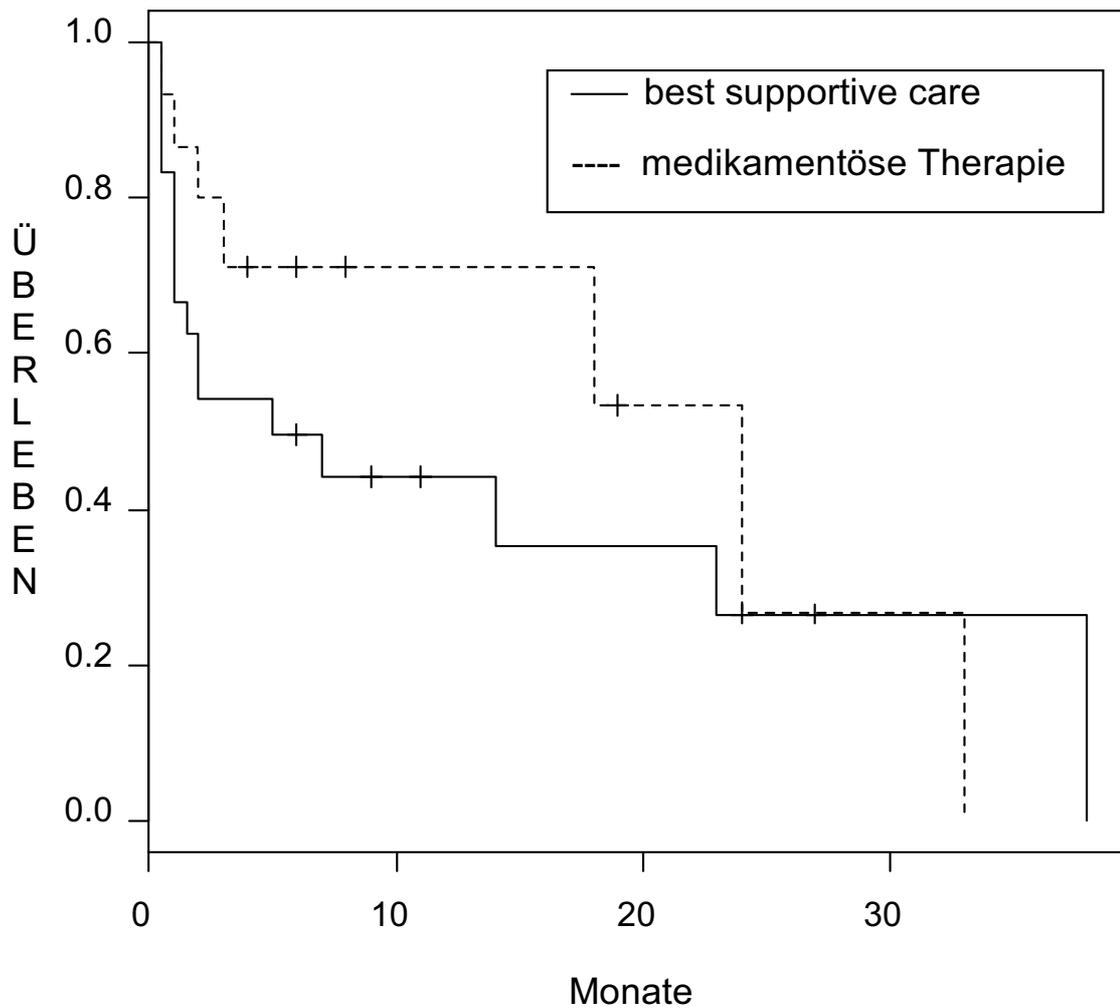


Abbildung 17: Überlebenskurven für Patienten mit medikamentösen Therapieverfahren und für Patienten mit "best supportive care"  
(Auswertbar 24 Patienten mit "best supportive care" und 16 Patienten mit medikamentösen Therapieverfahren)

## Tumorgröße und Überleben

Eine eindeutige negative Korrelation zwischen Tumorgröße zum Erstdiagnosezeitpunkt und Überlebensdauer konnte nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich eher, dass die Tumorgröße nicht mit dem Überleben korrelierte, sondern die Leberfunktion scheint von größerer Bedeutung zu sein.

Zusammenfassend ergab sich anhand der vorliegenden Studie für alle an HCC erkrankten Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 23 Monaten. Knapp 30% der Erkrankten überlebten nach Diagnosestellung nicht länger als 5 Monate. Bereits innerhalb der ersten 12 Monate verstarben fast 40% aller Patienten (Abbildung 18).

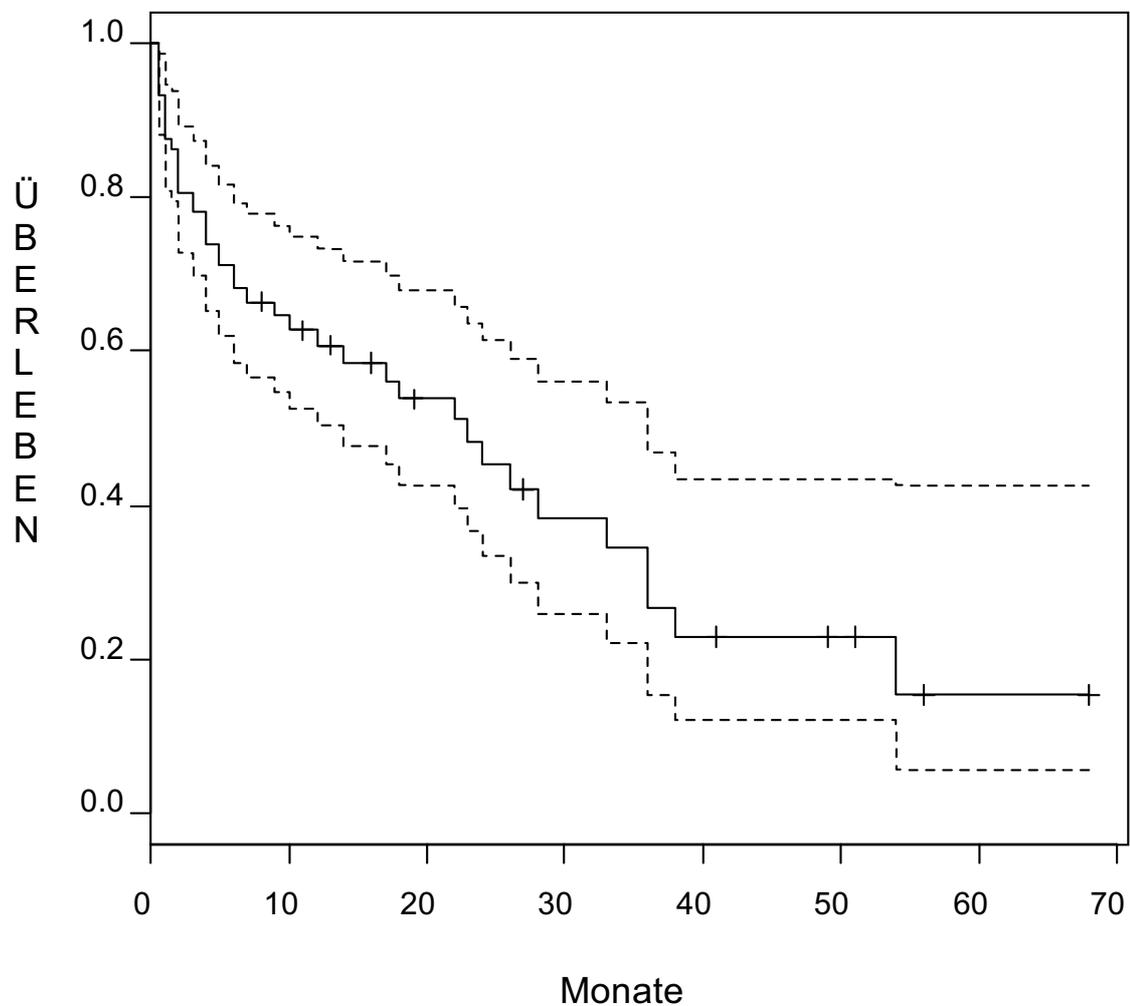


Abbildung 18: Überleben der Patienten mit HCC vom Zeitpunkt der Erstdiagnose an mit 95-prozentigem Konfidenzintervall (Auswertbar 97 Patienten)

### 4.3 Evaluation der Ultraschallsteuerung bei der Radiofrequenzablation

Bei der ultraschallgesteuerten Radiofrequenzablation orientiert sich der Untersucher während des Eingriffs an der echogenen Ultraschallwolke, die während der Ablation durch die Hitzewirkung entsteht. Bei dreizehn Patienten wurde ein Größenvergleich zwischen dem Durchmesser der echogenen Ultraschallwolke und der späteren Nekrosezone im CT nach erfolgter RITA-Therapie erstellt. Dies ergab eine enge Korrelation der beiden Größen, wie es auch die nachfolgende Abbildung widerspiegelt (Abbildung 19). Durch dieses Verfahren erhält der Operateur folglich eine sehr genaue "Real-Time-Kontrolle" der Ablationsausdehnung und kann die gewünschte Nekrosezone durch eine optimale Sondenpositionierung und Ablationszeit erreichen. Durch erneute Sondenpositionierung in der gleichen Sitzung können auch weitere Herde oder andere Bereiche eines einzelnen größeren Herdes ablatiert werden.

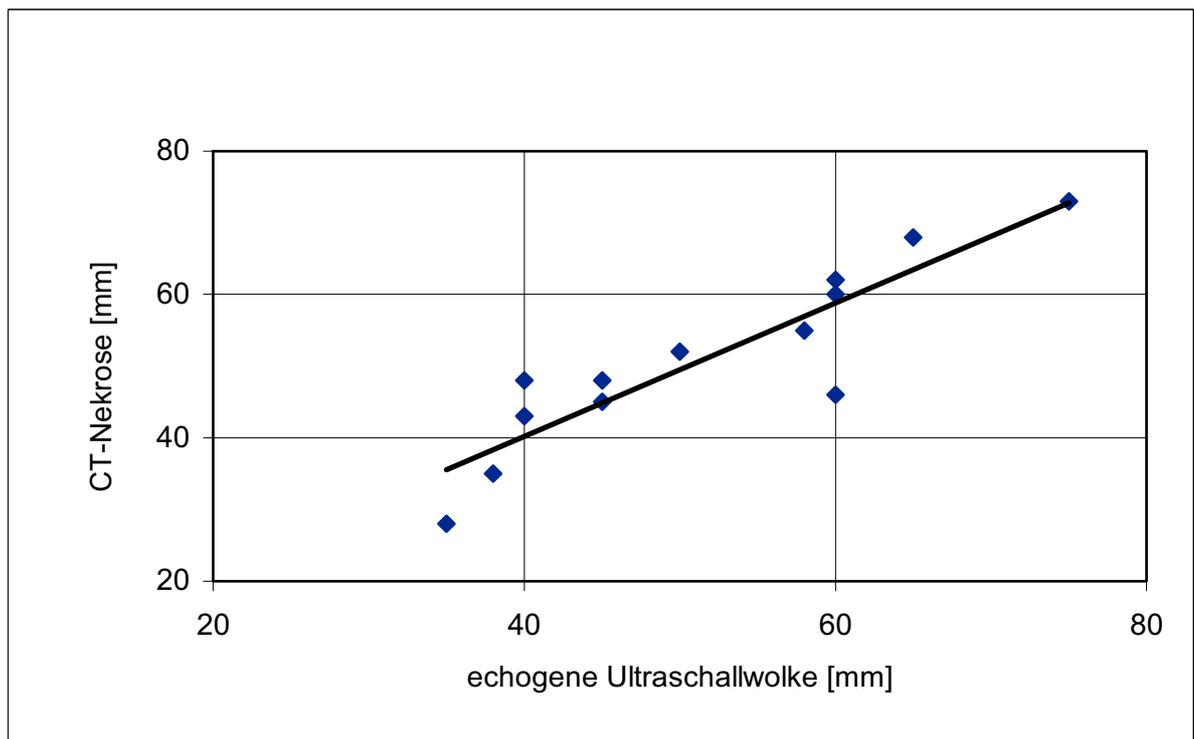


Abbildung 19: Vergleich der echogenen Ultraschallwolke bei RITA und der späteren Nekrosezone im CT

## 5. Diskussion

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) nimmt seit einigen Jahren in westlichen Ländern deutlich zu. In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von Patienten mit HCC analysiert, die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis 30.04.2002 in ambulanter oder stationärer Behandlung an der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf waren.

### 5.1 Tumorstaging und Zirrhosestadien bei HCC-Erstdiagnose

Von den insgesamt 116 ausgewerteten Patienten waren lediglich 27% weiblich, was einer Geschlechtsverteilung von 2,7:1 zu Lasten des männlichen Geschlechts entspricht. Diese für Männer höhere Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms wurde in der Literatur auch bereits von anderen Autoren beschrieben (167). Möglicherweise spielen Kofaktoren wie der höhere Alkoholkonsum der Männer hierbei eine Rolle. Als wichtigste Präkanzerose eines HCC gilt eine Leberzirrhose, die auch in dieser Studie bei 97% der Patienten vorlag. Ohne Vorliegen einer Leberzirrhose kommt es nur selten zu einem HCC, insbesondere bei Hepatitis B kann ein HCC auch in der nichtzirrhotischen Leber auftreten (32, 168, 169).

In der vorliegenden Studie erwiesen sich Virushepatitiden als die häufigste Grundkrankheit des HCC, wobei eine Hepatitis C häufiger war als eine Hepatitis B. Insgesamt 64% aller erfassten Personen wiesen zum Zeitpunkt der HCC-Diagnosestellung eine chronische Virushepatitis B oder C auf. 47% der Infizierten litten an einer alleinigen C-Virusinfektion, 13% der Patienten hatten eine alleinige Hepatitis B, 4% eine kombinierte Hepatitis B und C. Die Prävalenz der Hepatitis bei HCC weist erhebliche regionale Schwankungen auf. In einer italienischen Studie aus dem Jahr 1992 wird von einer Prävalenz von 71% Hepatitis C-Infizierten berichtet (170). Die Hepatitis B ist z.B. in China oder im Mittelmeerraum endemisch, so dass Studien höhere Prävalenzen von 26-65% gefunden haben (171, 172).

Ein anamnestisch erhöhter Alkoholkonsum war mit 35% innerhalb des ausgewerteten Patientenguts auffällig, was auf einen wichtigen Kofaktor für die Entstehung eines HCC hinweist. In verschiedenen Kulturkreisen wie Deutschland, Japan und den USA wurden bereits zahlreiche Studienergebnisse veröffentlicht, die allesamt darauf hindeuten scheinen (173, 174, 175). Eine Hämochromatose als häufige Stoffwechselkrankheit prädisponiert ebenfalls für ein HCC (176), jedoch wiesen in der vorliegenden Auswertung nur 4% der HCC-Patienten eine Hämochromatose auf.

Die nichtalkoholische Fettleberhepatitis nimmt in westlichen Ländern als Ursache einer Leberschädigung in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung zu. Ursächlich hierfür ist eine Zunahme des mittleren Körpergewichtes der Bevölkerung, wobei Insulinresistenz und diabetische Stoffwechsellage für die Pathogenese der Fettleberhepatitis eine Rolle zu spielen scheinen. Insofern kann auch ein bestehender Diabetes mellitus in Zusammenhang mit einer HCC-Entwicklung gebracht werden. In der vorliegenden Studie wiesen 28% der Patienten einen Diabetes auf, was Beobachtungen aus anderen europäischen und amerikanischen Ländern bestätigt (177, 178, 179, 180, 181). Ob der Diabetes allerdings Folge oder Mitursache der Leberzirrhose ist, kann aus den Daten dieser Studie nicht abgeleitet werden.

Es zeigte sich, dass die Leberzirrhose bei vielen Patienten erst kurz vor oder zusammen mit dem HCC diagnostiziert wurde, obwohl sich die Zirrhose sicherlich über viele Jahre entwickelt hat. So betrug das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der Leberzirrhose 64 Jahre, und zum Zeitpunkt des Erkennens eines bösartigen Lebertumors waren die Patienten im Mittel 65 Jahre alt. 92% des Patientenkollektivs waren zu diesem Zeitpunkt zwischen 51 und 80 Jahren alt. Diese Erkenntnisse decken sich mit anderen Studien. Mels et al. beschrieben 1993 ein durchschnittliches Alter der HCC-Erkrankten von 65,4 Jahren (182), und auch eine im Jahre 2000 von Chiesa et al. veröffentlichte Studie bezifferte dieses mit 63,5 Jahren (32).

Die klinische Symptomatik der Patienten war im wesentlichen auf die Leberzirrhose zurückzuführen, so dass keine spezifischen Symptome eines HCC erkennbar waren. Aszites war mit 48% der Patienten der auffälligste Befund und jeweils ca. ein Viertel der Untersuchten wiesen deutlichen Gewichtsverlust und/ oder Schmerzen im Bereich des Abdomens auf. Bei 9% konnte mittels Zahlenverbindungstest eine hepatische Enzephalopathie nachgewiesen werden. 34% der Patienten waren symptomlos.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt ihres Leberkarzinoms in Tumorstadien nach verschiedenen Klassifikationen eingestuft (TNM-Stadium, UICC-Stadium, Okuda-Stadien, Clip-Score). Insgesamt zeigten die Ergebnisse, dass die Tumoren häufig erst in bereits lokal fortgeschrittenen Stadien entdeckt wurden, wobei Fernmetastasierungen eher selten waren. So befanden sich nach der TNM- und der Okuda-Klassifikation über Zweidrittel der Patienten in den höchsten Stufen T3 oder T4 bzw. im Okuda-Stadium II oder III. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Optimierung der Prävention bzw. Früherkennung mit der Möglichkeit einer kurativen Therapie für Patienten mit Leberzirrhose.

Die Bestimmung des Tumormarkers Alpha-Fetoprotein erwies sich als Marker mit mäßiger Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen eines HCC. Bei nur 42% der HCC-Erkrankten war dieser mit über 200 ng/ml deutlich erhöht. Leicht erhöhte AFP-Werte kommen auch bei Virushepatitiden vor. Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch andere Studien. Chiaramonte et al. (1999) beschrieben eine AFP-Erhöhung zum Zeitpunkt der Diagnose bei 46,9% der Patienten mit HCC (183). Bei erhöhten Werten kann das AFP auch als Verlaufsparemeter eingesetzt werden (184). So stiegen die Werte bei manchen Patienten während des Untersuchungszeitraumes teilweise auf Höchstwerte von bis zu 130.000 ng/ml an und waren unter Therapie vorübergehend rückläufig. Trotz der geringen Sensitivität wird die Bestimmung des Alphafetoproteinwertes in Kombination mit einer Sonographie der Leber im Rahmen einer regelmäßigen Vorsorge bzw. Früherkennung für HCC-Risikopatienten empfohlen (185).

Die mittlere Überlebenszeit für an HCC erkrankte Patienten betrug in der vorliegenden Studie 23 Monate. Bereits nach 5 Monaten waren 30% der Erkrankten verstorben; die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 60%. Damit lag die Überlebenszeit der hier ausgewerteten Patienten wesentlich höher als in einer Studie von El-Serag und Mason im Jahr 2001 beschrieben. Sie bezifferten die 1-Jahres-Überlebensrate mit 23% (186). Auch Okuda, Ohtsuki et al. (58) fanden deutlich kürzere mittlere Überlebenszeiten von 11 bis 3 Monaten je nach Okuda-Stadium.

Es konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der Größe einzelner Tumorherde und der Überlebenszeit gefunden werden. Auch Vauthey et al. beschrieben, dass weniger die Tumorgröße, sondern eher die Gefäßinvasion ein prognostischer Parameter ist (187). Von größerer Bedeutung scheint die Leberfunktion gewesen zu sein. Prognostisch ungünstige Faktoren für HCC-Patienten sind u.a. ein fortgeschrittenes Child-Zirrhosestadium, Aszites, Enzephalopathie, Pfortaderthrombosen und diffus verstreute Tumorherde (188). Die Tumorgröße ist jedoch für die Entscheidungsfindung der jeweils geeigneten Therapie von Bedeutung, da Resektion und lokale Therapieverfahren nur bei kleineren Tumoren möglich sind.

Für das Überleben der Patienten ist bei HCC neben dem Tumorprogress das Stadium der Leberzirrhose entscheidend. Bei der Auswertung der Krankheitsverläufe wurden daher die Parameter der Leberfunktion erfasst und ein Vergleich der mittleren Überlebenszeiten nach Zirrhosestadien durchgeführt. Es konnte festgestellt werden, dass die Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Leberzirrhose (Child C) eine äußerst kurze mittlere Überlebenszeit von

lediglich 1 Monat hatten. Bei Stadium Child A hingegen bestand eine mittlere Überlebenszeit von 26 Monaten. Wahrscheinlich war jedoch das Patientenkollektiv von 80 auswertbaren Personen zu klein, da sich in der Überlebensregressionsanalyse keine statistische Signifikanz ergab.

## 5.2 Therapieverfahren

Für das zu wählende Therapieverfahren bei HCC gibt es keine verbindlichen Leitlinien. Dies liegt daran, dass die Therapieentscheidung für eine operative, lokale oder medikamentöse Therapie sehr individuell nach Lage und Ausdehnung des Tumors, Leberfunktion und allgemeiner Operabilität gestellt werden muss (189, 190). Noch bevor eine Entscheidung bzgl. eines bestimmten Therapieverfahrens getroffen werden kann, ist es sehr wichtig verschiedene Parameter abzuklären. Diese bestehen in der Diagnostik von Größe und Ausdehnung der Tumorherde, dem Vorliegen von Metastasen, dem allgemeinen Patientenzustand (kardiovaskuläres System, Lungenfunktion, andere systemische Parameter, die gegen eine größere chirurgische Intervention sprechen würden), dem Patientenalter und der Leberfunktion.

Die Problematik von Therapiestudien beim HCC besteht in dem sehr heterogenen individuellen Tumorprogress sowie dem starken Einfluss der zu Grunde liegenden Lebererkrankung auf den Verlauf. In der vorliegenden retrospektiven Auswertung konnte daher lediglich versucht werden, das Überleben bei einzelnen Therapieformen unter Berücksichtigung des Zirrhosestadiums darzustellen.

Unter den kurativen Therapien kamen an der hiesigen Klinik die *Tumorresektion bzw. Leberteileresektion* zum Einsatz. Voraussetzung hierfür war, dass maximal ein Child-Stadium A der Leberzirrhose vorlag. Die Tumorgröße spielte dabei eine eher untergeordnete Rolle. Als relative Kontraindikation für die chirurgische Intervention galt im Generellen eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit der Leber (z. B. Leberzirrhosen ab Child B), Tumorklassifikationen höher als UICC II oder auch das Vorliegen von Metastasen. Das Auftreten neuer HCC-Herde nach Leberteileresektion wird jedoch in bis zu 50% der Fälle innerhalb von 3 Jahren postoperativ beschrieben (191, 192). Zusätzliche adjuvante Chemotherapien oder transarterielle Chemoembolisationen (TACE), sowohl prä- als auch postoperativ, brachten in anderen klinischen Studien keine Vorteile (193). In der Untersuchung des Patientenkollektivs der Universitätsklinik Düsseldorf wurde eine mittlere Überlebenszeit für resezierte Patienten von 36 Monaten gefunden. Damit war sie gegenüber

der Kontrollgruppe, die lediglich "best supportive care" erhielt, signifikant verlängert (6 Monate). Dieses Ergebnis deckt sich mit einer amerikanischen Studie von Stuart et al., die für resezierte Patienten eine mittlere Überlebensdauer von 45 Monaten fanden. Auch deren Kontrollgruppe, die systemisch chemotherapeutisch oder gar nicht behandelt wurde, überlebte im Mittel nur 2-4 Monate (194). Die 1-, 3-, 5-Jahres-Überlebensraten im Düsseldorfer Kollektiv lagen bei 77%, 48%, 33%. Sehr ähnliche Werte lieferten El-Serag et al. im Jahr 2001 mit 59% und 35% für die 1-, 5-Jahres-Überlebensraten nach Leberresektion (186).

Bei den mit *radiofrequenzinduzierter Thermoablation (RITA)* lokal behandelten Patienten wurde eine mittlere Überlebenszeit von 33 Monaten und eine 1-, 5-Jahres-Überlebensrate von 75% bzw. 46% erreicht. Damit war sie ebenfalls signifikant höher als bei denen, die andere Therapien oder "best supportive care" erhielten (mittlere Überlebenszeit 14 Monate). Im Vergleich zu den resezierten Patienten hatten somit die lokal mit RITA behandelten Patienten eine nahezu identische mittlere Überlebenszeit. Eine signifikante Lebensverlängerung durch RITA bestätigten auch andere Autoren (195-198). Die RITA stellt somit eine effektive und schonende Behandlungsmöglichkeit für Patienten auch mit mehreren Tumorherden und eingeschränkter Leberfunktion dar, die mit Wahrscheinlichkeit die gleiche Effektivität wie die Resektion hat.

In Bezug auf die praktische Vorgehensweise bei RITA unter sonographischer Kontrolle wurden 13 Patienten ausgewertet. Dabei wurde die Größe der echogenen Ultraschallwolke während des Eingriffs mit der Nekrosezone im Kontroll-CT postinterventionell verglichen. Das Ergebnis zeigte eine enge Korrelation der Größe der Ultraschallwolke mit der Größe der Nekrosezone im CT, so dass der behandelnde Arzt schon während der Ablation eine fast exakte Größenvorstellung des erzielten Nekrosebereichs erhielt. Leyendecker et al. untersuchten in ihrer Studie 22 Patienten und fanden ebenfalls eine enge Korrelation des Durchmessers der Nekrosezone mit dem echogenen Artefakt (199).

Aufgrund zu geringer Patientenzahlen konnte in der vorliegenden Studie keine weiter gehende Aussage zu den anderen *lokalen Therapieverfahren (perkutane Ethanolinjektion (PEI), die transarterielle Chemoembolisation)* gemacht werden. In mehreren Fällen wurden diese Verfahren auch untereinander kombiniert. In der Regressionsanalyse überlebten die lokal therapierten Patienten als Gesamtgruppe signifikant länger als die übrigen Patienten (mittlere Überlebenszeit von 26 Monaten). Verschiedenen Studien zufolge kann durch TACE bei 15-55% ein Tumorregress und eine signifikant längere Überlebenserwartung im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt werden (200, 201). In einer chinesischen Langzeitstudie

aus dem Jahr 2004 wurde ein Vergleich von transarteriell chemoembolisierten (TACE) Patienten mit einer Gruppe aus TACE und PEI kombiniert Behandelter angestellt. Darin belegten Chen et al. die Vorteile der Kombinationstherapie gegenüber der Einzeltherapie (202). Im Ergebnis lagen die 1-, 3- 5- und 7-Jahres-Überlebensraten bei 80,5%, 58,6%, 29,6%, 16,5% für TACE-PEI und bei 68,5%, 27,8%, 7,2%, 5,2% für die TACE-Gruppe. Eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50% für HCC-Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child A unter PEI-Therapie schilderten Livraghi et al. in einer Langzeitstudie (203). Die Düsseldorfer Studie wies demnach für die lokalen Therapieverfahren mit 1- und 3-Jahres-Überlebensraten von 59% und 33% ähnliche Ergebnisse auf wie diese Studien.

Systemische medikamentöse Therapieformen kommen hauptsächlich bei ausgedehnten oder bereits metastasierten Tumorformen zum Einsatz. 16 inoperable Patienten dieser vorliegenden Studie, mit einem durchschnittlichen CLIP-Wert von 3, wurden rein medikamentös behandelt. Vornehmlich wurde Octreotid verwendet, aber auch Tamoxifen und Doxorubicin kamen zum Einsatz. Neuere Studien zeigten für Tamoxifen jedoch nur eine geringe Wirksamkeit (204), so dass diese Substanz heute bei HCC nicht mehr eingesetzt wird. In der vorliegenden Arbeit wies die mit Medikamenten behandelte Patientengruppe eine mittlere Überlebenszeit von 24 Monaten auf und erzielte somit gegenüber der Kontrollgruppe zwar einen eindeutigen Überlebensvorteil, jedoch ergab die Regressionsanalyse keine statistische Signifikanz. Octreotid wurde zunächst als wirksam bei einer Untergruppe der Patienten angesehen. Die Ergebnisse der deutschen HECTOR-Studie, welche mit Octreotid in monatlich zu verabreichender Depotform durchgeführt wurde, sind jedoch bislang nicht publiziert und vermutlich eher enttäuschend. Vielversprechender dürften neue molekulare Therapieansätze wie der Angiogenese-Inhibitor Sorafenib sein, dessen Zulassung für die HCC-Therapie kurzfristig zu erwarten ist.

Abschließend ist zu erwähnen, dass die Lebertransplantation als potenziell kurative Therapie sowohl für die Lebererkrankung, als auch für kleine HCC anzusehen ist und der Patient hierfür rechtzeitig evaluiert werden sollte.

## 6. Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt die weltweit fünfthäufigste maligne Tumorart dar. Geographisch findet man unterschiedliche Verteilungshäufigkeiten, wobei Menschen in Regionen wie Südostasien und Zentralafrika besonders häufig betroffen sind, aber auch in den westlichen Ländern nimmt der Anteil an primären Leberzellkarzinomen mit jährlich 5 bis 13 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner stetig zu. In Deutschland besteht eine steigende Inzidenz von derzeit 4000-6000 Neuerkrankungen pro Jahr. Eine Leberzirrhose bei chronischen Virushepatitiden, Virushepatiden und ein chronischer Alkoholabusus gehören zu den wichtigsten ätiologischen Faktoren zur Entwicklung eines HCC.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 116 Patienten mit HCC ausgewertet, die zwischen 1996 und 2002 am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Dabei sollten die Grundkrankheiten der Patienten erfasst, das Zirrhose- und Tumorstadium bei Erstdiagnose bestimmt und das Überleben in Abhängigkeit vom Stadium und der gewählten Therapieform analysiert werden.

Männer waren häufiger betroffen als Frauen (2,7:1). Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines HCC betrug 65,3 Jahre. 97% der Patienten hatten eine Leberzirrhose. Bei 43% aller Betroffenen lag bereits ein Child-Stadium B oder C vor, was mit einer verkürzten Lebenserwartung einherging. Die Leberzirrhose wurde in den meisten Fällen erst kurz vor oder zusammen mit dem HCC diagnostiziert. Häufigste Grundkrankheiten waren eine Hepatitis-C-Virusinfektion (47%), eine Hepatitis B (13%), eine Koinfektion mit Hepatitis B und C (4%) und chronischer Alkoholabusus (35%). Nach der TNM-Klassifikation lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei zwei Drittel aller Patienten bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium T3 oder T4 vor. Da kurative Therapieansätze nur bei kleineren, lokal begrenzten Tumoren bestehen, muss die Früherkennung der Zirrhose und des HCC daher verbessert werden. Der Tumormarker AFP hatte dabei eine nur begrenzte Spezifität und Sensitivität. 58% der Patienten hatten AFP Werte im normalen oder unspezifisch erhöhten Bereich unter 200 ng/ml.

Verschiedene invasive und medikamentöse Therapieverfahren kamen bei den Patienten im Beobachtungszeitraum zum Einsatz. Durch eine Tumoresektion bzw. Leberteileresektion wurde die Überlebenszeit gegenüber der Kontrollgruppe, die lediglich "best supportive care" erhielt, signifikant verlängert. Als relative Kontraindikation für die chirurgische Intervention galt im Allgemeinen eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit der Leber, Tumorklassifikationen höher als UICC II oder auch das Vorliegen von Metastasen. Die

Lebertransplantation ist eine potenziell kurative Therapieoption sowohl für die Lebererkrankung, als auch für kleine hepatozelluläre Karzinome. Ein großer Nachteil besteht jedoch in der begrenzten Verfügbarkeit und langer Wartezeiten auf ein Spenderorgan.

Die radiofrequenzinduzierte Thermoablation (RITA) stellte eine effektive und schonende palliative Therapieoption für Patienten mit mehreren Tumorherden und eingeschränkter Leberfunktion dar. Sie erzielte eine der Resektion ähnliche, signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Die spezielle Anwendungstechnik der Sonographiesteuerung während der RITA erwies sich anhand der ausgewerteten Daten als gut durchführbar und ermöglichte dem Operateur eine genaue Abschätzung der späteren Nekrosezone.

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wird entweder für nicht-radikal operable Patienten, oder in Kombination mit der RITA angewendet. Die perkutane Ethanolinjektion (PEI) ist eine anerkannte Alternative zur chirurgischen Intervention für Patienten mit kleineren, meist solitären Tumoren. Die lokalen Therapieverfahren wurden in mehreren Fällen auch untereinander kombiniert, wobei sich eine signifikant längere Überlebenszeit bei den so behandelten Patienten fand. Aufgrund zu geringer Patientenzahlen konnte jedoch keine weiter gehende Aussage gemacht werden.

Systemische medikamentöse Therapieformen werden hauptsächlich bei ausgedehnten oder bereits metastasierten Tumorformen eingesetzt. Die Patienten dieser Studie, welche mit Octreotid, Tamoxifen oder Doxorubicin behandelt wurden, hatten zwar gegenüber der Kontrollgruppe einen Überlebensvorteil, jedoch ergab die Regressionsanalyse keine statistische Signifikanz.

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-fetoprotein
AP	alpha-Phosphatase
CLIP	The cancer of the liver Italian Program
CT	Computertomographie
FDG	Fluor-Deoxyglykose
GGT	$\gamma$ -Glutamat-Transaminase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbeAg	Hepatitis B 'e' Antigen
HBsAg	Hepatitis B (surface) Oberflächengen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
i.S.	im Serum
kHz	Kilohertz
MRT	Magnetresonanztomographie
[n]	Anzahl (absolut)
Nd-YAG	Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat (-Laser)
OLT	orthotope Lebertransplantation
PBC	primär biliäre Leberzirrhose
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PEI	perkutane Ethanolinjektion
RFA	Radiofrequenzablation
RITA	radiofrequenzinduzierte Thermoablation
RNA	Desoxyribonukleinsäure
TAC	transarterielle Chemoperfusion
TA(C)E	transarterielle (Chemo-)embolisation
TIPS	transjuguläre, portokavale Shuntanlage
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen – Stadieneinteilung

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologische Faktoren des HCC	Seite 6
Tabelle 2: Makroskopische Wachstumsformen des HCC	Seite 7
Tabelle 3: Stadieneinteilung des HCC	Seite 9
Tabelle 4: Klinik des symptomatischen hepatozellulären Karzinoms	Seite 10
Tabelle 5: Child-Pugh-Kriterien zur Einteilung des Schweregrads einer Zirrhose	Seite 26
Tabelle 6: Child-Pugh-Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC	Seite 36
Tabelle 7: Child-Stadium-Verteilung für Patienten mit und ohne RITA-Therapie	Seite 42

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Technische Systeme der Radiofrequenzablation	Seite 17
Abbildung 2: Ultraschallgesteuerte Radiofrequenzablation bei HCC	Seite 19
Abbildung 3: Grundkrankheiten bei HCC Erstdiagnose	Seite 31
Abbildung 4: TNM-Stadium bei HCC-Diagnosestellung	Seite 33
Abbildung 5: UICC-Stadium bei HCC-Diagnosestellung	Seite 33
Abbildung 6: Okuda-Stadium bei HCC-Diagnosestellung	Seite 34
Abbildung 7: CLIP-Score bei HCC-Diagnosestellung	Seite 35
Abbildung 8: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Leberzirrhose	Seite 36
Abbildung 9: Patientenalter bei Erstdiagnose des HCC	Seite 37
Abbildung 10: Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung des HCC	Seite 38
Abbildung 11: AFP-Werte bei HCC-Erstdiagnose	Seite 39
Abbildung 12: Überlebenszeit in Abhängigkeit von den Child-Zirrhose-Stadien bei HCC-Erstdiagnose	Seite 40
Abbildung 13: Überlebenskurven für Patienten mit RITA-Therapie und für andersartig bzw. nichtbehandelte Patienten	Seite 41
Abbildung 14: Überlebenskurven für alle Patienten mit Zirrhosestadium Child A gegenüber Patienten mit RITA-Therapie (unabhängig von deren Zirrhosestadien)	Seite 43
Abbildung 15: Überlebenskurven für Patienten mit Leberteilresektion und für Patienten mit "best supportive care"	Seite 44

Abbildung 16: Überlebenskurven für Patienten mit lokalen Therapieverfahren und für Patienten mit "best supportive care"	Seite 45
Abbildung 17: Überlebenskurven für Patienten mit medikamentösen Therapieverfahren und für Patienten mit "best supportive care"	Seite 46
Abbildung 18: Überleben der Patienten mit HCC vom Zeitpunkt der Erstdiagnose an mit 95-prozentigem Konfidenzintervall	Seite 47
Abbildung 19: Vergleich der echogenen Ultraschallwolke bei RITA und der späteren Nekrosezone im CT	Seite 48
Patientendaten-Erhebungsbögen (1-3)	Seite 28-30

## Literaturverzeichnis

- (1) Bosch, F. X., J. Ribes, J. Borrás: Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 19 (1999) 271-285.
- (2) Parkin, D. M., J. Stjernward, C. S. Muir: Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. *Bull WHO* 62 (1984) 163-82.
- (3) Waterhouse, J., C. Muir, K. Shnmugaratnam, J. Powell: Cancer incidence in five continents. Vol. IV Lyon: IARC Scientific Publications 42 (1982) 714-5.
- (4) Munoz, N., F. X. Bosch : Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In : K. Okuda, K. Ishak (ed.): *Neoplasms of the Liver*. Springer Verlag, Tokyo (1987) 3-21.
- (5) Schiff, L. (ed.): *Disease of the liver*. Lippincott, Philadelphia (1993) 1243-96.
- (6) El-Serag, H. B., 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* 139 (2003) 817.
- (7) El Serag H. B., A. C. Mason: Rising incidence of the hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 340 (1999) 745-50.
- (8) Nair, S., K. Shiv Kumar, P. J. Thuluvath, K. S. Shivakumar: Mortality from hepatocellular and biliary cancers: changing epidemiological trends. *Am J Gastroenterol* 97(1) (2002) 167-71.
- (9) Villa, E., G. M. Baldini, C. Pasquinelli, M. Melegari, E. Cariani, G. Di Chirico, F. Manenti.: Risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy. Male sex, hepatitis B virus, non-A non-B infection and alcohol. *Cancer* 62(3) (1988) 611-5.
- (10) el Saadany, S., Tepper M, Mao Y, Semenciw R, Giulivi A.: An epidemiologic study of hepatocellular carcinoma in Canada. *Can J Public Health* 93(6) (2002) 443-446.
- (11) Lee CL, Ko YC.: Survival and distribution pattern of childhood liver cancer in Taiwan. *Eur J Cancer* 34(13) (1988) 2064-7.
- (12) Craig, J. R. et al.: Fibrolamellar carcinoma of the liver : A tumor of adolescens and young adults distinctive clinicopathologic features. *Cancer* 46 (1980) 372.
- (13) Nagorney, D. M.: Fibrolamellar carcinoma. *Am J Surg* 149 (1985) 113.
- (14) Roles, D. B.: Fibrolamellar carcinoma of the liver. In: Okuda, K., K. Ishak (ed.): *Neoplasms of the Liver*. Springer Verlag, Tokyo (1987) 137.
- (15) Davila, J. A., R. O. Morgan, Y. Shaib, et al.: Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma : A population based study. *Gastroenterol* 127 (2004) 1372.

- (16) Kiyosawa, K., T. Sodeyama, E. Tanaka et al.: Interrelationship of blood transfusion, non-A non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12 (1990) 671-5.
- (17) Tong, M. J., N. S. El-Farra, A. R. Reikes, R. L. Co: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 332 (1995) 1463-6.
- (18) Johnson, P. J., R. Williams: Cirrhosis and aetiology of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 4 (1987) 140-7.
- (19) Kew, M. C., H. Popper: Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Semin Liver Dis* 4 (1984) 136-46.
- (20) Simonetti, R. G., C. Camma, F. Fiorello, F. Politi, G. D'Amico, L. Pagliaro: Hepatocellular carcinoma: a worldwide problem: the major risk factors. *Dig Dis Sci* 36 (1991) 962-72.
- (21) The Liver Cancer Study Group Of Japan: Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 54 (1984) 1747-55.
- (22) Trevisani, F., P. E. D'Intino, P. Caraceni et al.: Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 75 (1995) 2220-32.
- (23) Colombo, M., R. De Francais, E. Del Ninno et al.: Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 325 (1991) 675-80.
- (24) Ikeda, K. S. Saitoh, I. Koida et al.: A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18 (1993) 47-53.
- (25) Oka, H., N. Kurioka, K. Kobayashi, S. Yamamoto: Prospective study of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 12 (1990) 680-7.
- (26) Chen, C. J., H. I. Yang, U. Iloeje et al.: Models to predict hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection: The REVEAL HBV study (abstract). *Hepatology* 42 (Suppl 1) (2005) 714A.
- (27) Yang, H. I., S.-N. Lu, Y.-F. Liaw : Hepatitis Be Antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 347 (2002) 168-74.
- (28) Cheng, C. J., H. I. Yang, U. Iloeje et al.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295 (2006) 65.
- (29) Liang, J., M. Ghany "National Institute of Diabetes and Kidney Diseases" in Bethesda/Maryland. *Editorial* 347 (2002) 208-10.
- (30) Nomura, F., K. Ohnishi, Y. Tanabe: Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer* 64 (1989) 1700-7.
- (31) De Mitri, M. S., K. Poussin, P. Baccarini et al. : HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 345 (1995) 413-15.

- (32) Chiesa, R., F. Donato, A. Tagger et al.: Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian Patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 9 (2000) 213-16.
- (33) Donato, F., A. Tagger, R. Chiesa, M. L. Ribero, V. Tomasoni, M. Fasola, U. Gelatti, G. Portera, P. Boffetta, G. Nardi: Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Hepatology* 26 (1997) 579-84.
- (34) Donato, F., A. Tagger, U. Gelatti et al.: Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 155 (2002) 323.
- (35) Chen, C.-J., L.-Y. Wang, S.-N. Lu et al.: Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 24 (1996) 38-42.
- (36) Van Rensburg, S.-J., P. Cook-Mozzafari, D. J. Van Schalkway et al.: Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. *Br J Cancer* 51 (1985) 713-26.
- (37) Bressac, B., M. Kew, J. Wands, M. Ozturk: Selektive G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 350 (1991) 429-431.
- (38) Hsu, I. C., R. A. Metcalf, T. Sun, J. A. Welsh, N. J. Wang, C. C. Harris: Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinoma. *Nature* 350 (1991) 427-8.
- (39) Niederau, C., R. Fischer, A. Sonnenberg, W. Stremmel, H. J. Trampisch, G. Strohmeyer: Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 313 (1985) 1256-62.
- (40) Propst, T., A. Propst, O. Dietze, G. Judmaier, H. Braunsteiner, W. Vogel: Prevalence of hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol* 21(6) (1994) 1006-11.
- (41) Salata, H., J. M. Cortes, R. Enriquez de salamanca et al.: Porphyria cutanea tarda and hepatocellular carcinoma: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol* 1 (1985) 477-87.
- (42) Farinati, F., A. Floreani, N. De Maria, S. Fagiouli, R. Naccarato, M. Chiaramonte: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 21(3) (1994) 315-316.
- (43) Krasner, N., P. J. Johnson, B. Portmann, G. Watkinson, R. N. M. MacSween, R. Williams: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: report of four cases. *Gut* 20 (1979) 255-8.

- (44) Melia, W. M., P. J. Johnson, J. Neuberger, S. Zaman, B. C. Portmann, R. Williams: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: detection by alpha-fetoprotein estimation. *Gastroenterol* 87 (1984) 660-3.
- (45) Burroughs, A. K., M. F. Bassendine, H. C. Thomas, S. Sherlock: Primary liver cell cancer in autoimmune chronic liver disease. *Br Med J* 282 (1981) 273.
- (46) Ryder, S. D., J. Koskinas, P. M. Rizzi et al.: Hepatocellular carcinoma complicating autoimmune hepatitis: role of hepatitis C virus. *Hepatology* 22(3) (1995) 718-22.
- (47) Floreani, A., M. R. Biagini, M. Chiaramonte, S. Milani, C. Surrenti, R. Naccarato: Incidence of hepatic and extra-hepatic malignancies in primary biliary cirrhosis (PBC). *Ital J Gastroenterol* 25(9) (1993) 473-6.
- (48) Teschke, R.: Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen. *Z. Gastroenterologie* 40 (2002) 305-26.
- (49) Okuda, K.: Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* 15 (1992) 948-63.
- (50) Tsai, J. F., J. E. Jeng, L. Y. Chuang, M. S. Ho: Habitual betel quid chewing as a risk factor for cirrhosis: a case-control study. *Medicine (Baltimore)* 82 (2003) 365.
- (51) Tsai, J. F., J. E. Jeng, L. Y. Chuang et al.: Habitual betel quid chewing and risk for hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 83 (2004) 176.
- (52) Gibson, J. B.: Histological typing of tumors of the liver, biliary tract and pancreas. *International Histological Classification of Tumors. No 20, WHO, Geneva* (1978).
- (53) Berman, M. A., J. A. Burnham, D. G. Sheahan: Fibrolamellar carcinoma of the liver: an immunohistochemical study of nineteen cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 19 (1988) 784-94.
- (54) Kojiro, M., T. Nakashima: Pathology of hepatocellular carcinoma. In: K. Okuda, K. G. Ishak (ed.): *Neoplasms of the liver. Springer-Verlag Tokyo* (1987) 81-104.
- (55) Edmondson, H. A., P. E. Steiner : Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. *Cancer* 7 (1954) 462-503.
- (56) Marrero, J. A., R. J. Fontana, A. Barrat et al.: Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatol* 41 (2005) 707.
- (57) Vauthey, J. N., G. Y. Lauwers, N. F. Esnaola et al.: Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 20 (2002) 1527.
- (58) Okuda, K., T. Ohtsuki, H. Obata et al.: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 56 (1985) 918-28.

- (59) The cancer of the liver Italian program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP Score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31 (2000) 840-5.
- (60) Levy, I., M. Sherman: Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 50 (2002) 881.
- (61) Villa, E., A. Colantoni, C. Camma et al.: Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin Oncol* 21 (2003) 441.
- (62) Furuya, K., M. Nakamura, Y. Yamamoto et al.: Macroregenerative nodule of the liver. *Cancer* 61 (1988) 99-105.
- (63) Takayama, T., M. Makuuchi, S. Hirohashi et al.: Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 336 (1990) 1150-1153.
- (64) Theise, N. D., M. Schwartz, C. Miller, S. N. Thung: Macroregenerative nodules and hepatocellular carcinoma in 44 sequential adult liver explants with cirrhosis. *Hepatology* 16 (1992) 949-55.
- (65) Aihara, T., S. Noguchi, Y. Sasaki, H. Nakano, S. Imaoka: Clonal analysis of regenerative nodules in hepatitis C virus-induced liver cirrhosis. *Gastroenterology* 107 (1994) 1805-11.
- (66) Akagii, G., K. Furuja, A. Kanamura, T. Chihara, H. Otsuka: Liver cell dysplasia and hepatitis B surface antigen in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Cancer* 54 (1984) 315-8.
- (67) Anthony, P. P., C. L. Vogel, L. F. Barker: Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J Clin Pathol* 26 (1973) 217-23.
- (68) Borzio, M., S. Bruno, M. Roncalli et al.: Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 108 (1995) 812-7.
- (69) Cohen, C., S. D. Berson: Liver cell dysplasia in normal, cirrhotic and hepatocellular carcinoma patients. *Cancer* 57 (1986) 1535-8.
- (70) Ho, J. C. I., P. C. Wu, T. K. Mark: Liver cell dysplasia in association with hepatocellular carcinoma, cirrhosis and hepatitis B surface antigen in Hongkong. *Int J Cancer* 28 (1981) 571-4.
- (71) Nakashima, T., K. Okuda, M. Kojiro et al.: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan: 232 consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 51 (1983) 863-877.

- (72) Colli, A., M. Fraquelli, G. Casazza et al.: Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 101 (2006) 513.
- (73) Sheu, J. C., J. L. Sung, D. S. Chen et al.: Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonographie: a prospective study. *Cancer* 56 (1985) 660-6.
- (74) Okuda, K.: Clinical aspects of hepatocellular carcinoma: analysis of 134 cases. In: Okuda, K., R. L. Peters (ed.). *Hepatocellular carcinoma*. John Wiley & Sons, New York (1976) 387.
- (75) Di Bisceglie, A. M., R. K. Sterling, R. T. Chung et al.: Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 43 (2005) 434.
- (76) Hu, K. Q., N. L. Kyulo, N. Lim et al.: Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 99 (2004) 860.
- (77) Taketa, K.: AFP. *J Med Technol* 33 (1989) 1380-4.
- (78) Ebara, M., M. Ohto, T. Shinagawa et al.: Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis: a study in 22 patients. *Gastroenterology* 90 (1986) 289-98.
- (79) Okuda, K.: Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 6 (1986) 729-38.
- (80) Petry, W., T. Heintges, F. Hensel et al.: Hepatozelluläres Karzinom in Deutschland. Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Prognose bei 100 konsekutiven Patienten in einer Universitätsklinik. *Z. Gastroenterol* 35 (1997) 1059-67.
- (81) Furui, J., M. Furukawa, T. Kanematsu: The low positive rate of serum alpha-fetoprotein levels in hepatitis C virus antibody-positive patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterol* 42(5) (1995) 445-9.
- (82) Oka, H., A. Tamori, T. Kuroki, K. Kobayashi, S. Yamamoto: Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 19 (1994) 61-6.
- (83) Wernecke, K., E. Rummeny, G. Bongartz et al.: Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT and MRT imaging. *AJR* 157 (1991) 731-40.
- (84) Bolondi, L., S. Gaiani, N. Celli et al.: Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42 (2005) 27.

- (85) Libbrecht, L., D. Bielen, C. Verslype et al.: Focal lesions in cirrhotic explant livers: Pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 8 (2002) 749.
- (86) Duroux, M.: Übersicht der MRT-Kontrastmittel. *Radiologe* 35 (Suppl. 2) (1995) 247-8.
- (87) Rummeny, E. J., P. Reimer, H. Daldrup, P. E. Peters: Detektion von Lebertumoren. *Radiologe* 35 (Suppl. 2) (1995) 252-8.
- (88) Vogl, T. J., R. Hammerstingl, H. Keck, R. Felix: Differentialdiagnose von fokalen Leberläsionen mittels MRT unter Verwendung des superparamagnetischen Kontrastmittels ENDOREM. *Radiologe* 35 (Suppl. 2) (1995) 258-66.
- (89) Okuda, K.: Diagnosis and nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterol* 37 (1990) 159-64.
- (90) Shiomi, S., S. Nishiguchi, H. Ishizu et al.: Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 96 (2001) 1877.
- (91) Ho, Y. J., L. B. Jeng, M. D. Yang et al.: A trial of single photon emission computed tomography of the liver with technetium-99m tetrofosamin to detect hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 23 (2003) 1743.
- (92) Jeng, L. B., S. P. Changlei, Y. Y. Shen et al.: Limited value of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to detect hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers. *Hepatogastroenterol* 50 (2003) 2154.
- (93) Ho, C. L., S. C. Yu, D. W. Yeung: 11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med* 44 (2003) 213.
- (94) Bialecki, E. S., A. M. Ezenekwe, E. M. Brunt et al.: Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4 (2006) 361.
- (95) Crippin, J. S.: Biopsy of suspicious liver nodules: Does it change management?. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4 (2006) 296.
- (96) Barbara, L., G. Benzi, S. Gaiani et al.: Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 16 (1992) 132-7.
- (97) Yokoyama, I., B. Carr, H. Saitsu et al.: Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer* 68 (1991) 2095-100.
- (98) Zieren, J., H. U. Zieren, J. M. Müller: Leberresektion wegen primärer Lebermalignome. *Langenbecks Arch Chir* 379 (1994) 159-67.

- (99) Arii, S., T. Tobe: Results of surgical treatment; follow up study by Liver Cancer Study Group of Japan. In: Tobe, T. (ed.): Primary liver cancer in Japan. Springer-Verlag, Tokyo (1992) 243-55.
- (100) Franco, D.: Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the European experience. *Eur Clin Digest Dis* 1 (1992) 84-5.
- (101) Caselmann, W. H.: Hepatitisvirusinduziertes Leberzellkarzinom. *Deutsches Ärzteblatt* 91(41) (1994) B-2047-54.
- (102) Llovet, J. M., A. Burroughs, J. Bruix: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362 (2003) 1907.
- (103) Klintmalm, G. B.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. *Ann Surg* 228 (1998) 479-90.
- (104) Koneru, B., A. Cassavilla, J. Bowman, S. Iwatsuki, T. E. Starzl: Liver transplantation for malignant tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 17 (1988) 177-93.
- (105) Paraskevopoulos, J. A.: Management options for primary hepatocellular carcinoma. *Acta Oncologica* 33(8) (1994) 895-900.
- (106) Yokoyama, I., S. Todo, S. Iwatsuki, T. E. Starzl: Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer. *Hepatogastroenterol* 37 (1990) 188-93.
- (107) Pichlmayr, R., A. Weimann, K. J. Oldhafer: Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg* 19 (1995) 807-13.
- (108) Bismuth, H., L. Chiche, R. Adam, D. Castaing, T. Diamond, A. Dennison: Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 218 (1993) 145-54.
- (109) Huppert, P. E., R. Viebahn, S. H. Duda, W. Lauchart: Interventionell-radiologische Therapieverfahren beim hepatozellulären Karzinom. *Zentralbl Chir* 119 (1994) 787-93.
- (110) Ringe, B., R. Pichlmayr, C. Wittekind, G. Tusch: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 15 (1991) 270-285.
- (111) Oldhafer, K. J., A. Chavan, N. R. Frühauf et al.: Arterial chemoembolisation before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit? *J Hepatol* 29 (1998) 953-959.
- (112) Olthoff, K. M., M. H. Rosove, C. R. Shackleton et al.: Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 221 (1995) 734-43.

- (113) Shiina, S., K. Tagawa, T. Unuma et al.: Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 68 (1991) 1524-1530.
- (114) Livraghi, T., L. Bolondi, S. Lazzaroni et al.: Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 69 (1992) 925-929.
- (115) Livraghi, T., L. Bolondi, L. Buscarini et al.: No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma : a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 22 (1995) 522-526.
- (116) Livraghi, T., S. Lazzaroni, S. Pellicano et al.: Percutaneous ethanol injection of hepatic tumors : a single-session therapy with general anesthesia. *Am J Roentgenol* 161 (1993) 1065-9.
- (117) Livraghi, T., V. Bennedini, S. Lazzaroni et al.: Long term results of single-session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer* 83 (1998) 48-57.
- (118) Okada, S.: Transcatheter arterial embolization for advanced hepatocellular carcinoma: the controversy continues. *Hepatology* 27 (1998) 1743-1744.
- (119) Lin, S. M., C. J. Lin, C. W. Hsu et al.: Prospective randomized controlled study of interferon-alpha in preventing hepatocellular carcinoma recurrence after medical ablation therapy for primary tumors. *Cancer* 100 (2004) 376.
- (120) Sudamore, C. H., S. I. Lee, E. J. Petterson et al.: Radiofrequency ablation followed by resection of malignant tumors. *Am J Surg* 177 (1999) 411-417.
- (121) Allgaier, H.-P., P. Deibert, I. Zuber et al.: Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation of small hepatocellular carcinoma. *Lancet* 353 (1999) 1676-1677.
- (122) Tanabe, K. K., S. A. Curley, G. D. Dodd, A. E. Siperstein: Radiofrequency ablation. *Cancer* 100 (2004) 641.
- (123) de Baere, T., O. Risse, V. Kuoch et al. : Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 181 (2003) 695.
- (124) Dodd, G. D., 3rd, D. Napier, J. D. Schoolfield, L. Hubbard: Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: postablation syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 185 (2005) 51.
- (125) Livrhaghi, T., S. N. Goldberg, S. Lazzaroni et al.: Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210 (1999) 655-61.

- (126) Curley, S.a. , F. Izzo, P. Delrio et al.: Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 230 (1999) 1-8.
- (127) Jiao, L. R., P. D. Hansen, R. Havlik et al.: Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg* 177 (1999) 303-306.
- (128) Goldberg, S. N., I. R. Kamel, J. B. Kruskal et al.: Radiofrequency ablation of hepatic tumors: increased tumor destruction with adjuvant liposomal doxorubicin therapy. *AJR Am J Roentgenol* 179 (2002) 93.
- (129) Choi, D., H. K. Lim, M. J. Kim et al.: Recurrent hepatocellular carcinoma : percutaneous radiofrequency ablation after hepatectomy. *Radiology* 230 (2004) 135.
- (130) Huang, G. T., T. H. Wang, J. C. Sheu et al.: Low-power laserthermia for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 27 (1991) 1622-1627.
- (131) Pacella, C. M., G. Bizzarri, F. Magnolfi et al.: Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. *Radiology* 221 (2001) 712.
- (132) De Jode, M. G., G. M. Lamb, H. C. Thomas et al. : MRI guidance of infra-red laser tumor ablations, utilising an open MRI configuration system : technique and early progress. *J Hepatol* 31 (1999) 347-353.
- (133) Cuschieri, A., G. Crosthwaite, S. Shimiet al.: Hepatic cryotherapie for liver tumors. Development and clinical evaluation of a high-efficiency insulated multineedle probe system for open and laparoscopic use. *Surg Endoscop* 9 (1995) 483-489.
- (134) Breedis, C., G. Young: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 30 (1954) 969-977.
- (135) Covey, A. M., M. A. Maluccio, J. Schubert et al.: Particle embolization of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer* 106 (2006) 2181.
- (136) Yuen, M. F., C. G. Ooi, C. K. Hui, W. M. Wong : A pilot study of transcatheter arterial interferon embolization for patients with hepatocellular carcinoma . *Cancer* 97 (2003) 2776.
- (137) Stuart, K.: Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist* 8 (2003) 425.
- (138) Allgaier H.-P., P. Deibert, M. Olschewski et al.: Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection - a single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 79 (1998) 601-605.

- (139) Wigmore, S. J., D. N. Redhead, B. N. Thomson et al.: Postchemoembolization syndrome – tumor necrosis or hepatocyte injury?. *Br J Cancer* 89 (2003) 1423.
- (140) Hasse, F., U. M. Mehring, F. Castaneda et al.: Vergleich der Leberresektion gegenüber der sequentiellen transarteriellen Chemoembolisation bei hepatozellulärem Karzinom im Stadium pT3 oder pT4. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 115 (1996) 208-210.
- (141) Stefanini, G. F., P. Amorati, M. Biselli et al.: Efficacy of transarterial targeted treatments on survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 75 (1995) 2427-34.
- (142) Lo, C. M., H. Ngan, W. K. Tso et al.: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35 (2002) 1164.
- (143) Group d'étude et de traitement du carcinome hepatocellulaire : A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332 (1995) 1256-61.
- (144) Bruix, J., J. M. Llovet, A. Castells et al.: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 27 (1998) 1578.
- (145) Venook, A. P. : Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 12(6) (1994) 1323-34.
- (146) Farinati, F., M Rinaldi, S. Gianni: Transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 28 (1998) 1441-2.
- (147) Llovet, J. M., J. Bruix: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37 (2003) 429.
- (148) CLIP-Group (Cancer of the Liver Italian Program): Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 352 (1998) 17-20.
- (149) Cheng, A. L., K. H. Yeh, R. Fine et al.: Biochemical modulation of doxorubicin by high-dose tamoxifen in the treatment of advanced hepatocellular cancer. *Hepatology* 45 (1998) 1955-60.
- (150) Cheng, A. L., Y. C. Chen, K. H. Yeh et al.: Chronic oral etoposide and tamoxifen in the treatment of far-advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 77 (1996) 872-7.

- (151) Kountouras, J., P. Boura, A. Karolidis et al.: Recombinant alpha2 interferon with chemohormonal therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterol* 42 (1995) 31-36.
- (152) Bokemeyer, C., B. Kynast, A. Harstrick et al.: No synergistic activity of epirubicin and interferon-alpha 2b in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 35 (1995) 334-338.
- (153) Gebbia, V., E. Maiello, G. Serravezza et al.: 5-Fluorouracil plus high dose leovorin and oral hydroxyurea for the treatment of primary hepatocellular carcinomas: results of a phase II multicenter study of the Southern Italy Oncology Group. *Anticancer Res* 19 (1999) 1407-10.
- (154) Uchino, J., Y. Une, Y. Sato et al.: Chemohormonal therapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 16 (1993) 206-209.
- (155) Kouroumalis, E., P. Skordilis, K. Thermos et al.: Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 42 (1998) 442-7.
- (156) Park, W., H. Lim do, S. W. Paik et al.: Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 (2005) 1143.
- (157) Hata, M., K. Tokuyue, S. Sugahara et al.: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer* 104 (2005) 794.
- (158) Liang, S. X., X. D. Zhu, Z. Y. Xu et al.: Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: The risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 (2006) 426.
- (159) Ben-Josef, E., D. Normolle, W. D. Ensminger et al.: Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 23 (2005) 8739.
- (160) Carr, B. I.: Advanced, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): responses and long-term survival after <sup>90</sup>Yttrium microspheres (Therasphere) treatment in 80 patients (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 (2004) 334s.
- (161) Geschwind, J. F., R. Salem, B. I. Carr et al.: Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol* 127 (2004) 194.
- (162) Mazzolini, G., J. Ruiz, B. Sangro, C. Qian, J. Prieto: Gene therapy of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis*. 19 (2001) 324-332.
- (163) Mohr, L., M. Geissler, H. E. Blum: Gene therapy for malignant liver disease. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2(2) (2002) 163-175.

- (164) Lemken, M. L., F. Graepler, W. A. Wybranietz, U. Schmidt et al.: Das wirkungsverstärkte SuperCD-Suizidgen erlaubt eine Tumorlyse im Morris Hepatom Modell. *Z. Gastroenterol.* 42 (2004).
- (165) Shetty, K., G. Y. Wu, C. H. Wu: Gene therapy of hepatic diseases: prospects for the new millennium. *Gut* 46 (2000) 136-139.
- (166) Ruiz, J., C. Qian, M. Drozdik, J. Prieto: Gene therapy of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *J. Viral Hepat.* 6 (1999) 17-34.
- (167) Chiamonte, M., T. Stroffolini, M. Stazi, A. Vian et al.: Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *J Cancer* 85 (1999) 2132-37.
- (168) Nissen, N. N., P. Martin: Hepatocellular carcinoma: the high-risk patient. *Clin Gastroenterol* 35 (5 Suppl.2) (2002) 79-85.
- (169) Villa E, G.M. Baldini, C. Pasquinelli, M. Melegari, E. Cariani, G. Di Chirico, F. Manenti: Risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer* 62(3) (1988) 611-15.
- (170) Simonetti, R., C. Camma, F. Fiorello, M. Cottone, M. Rapicetta et al.: Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann-Intern-Med* 116 (1992) 97-102.
- (171) Okada, S., T. Sato, T. Okusaka, H. Ishii, M. Ikeda, H. Nakasuka, H. Kosakamoto, M. Yoshimori: Past exposure to hepatitis B virus as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Br-J-Cancer* 77 (1998) 2028-31.
- (172) Yu, M. W., F. C. Hsu, I. S. Sheen, C. M. Chu, D. Y. Lin, C. J. Chen, Y. F. Liaw: Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 145(11) (1997) 1039-47.
- (173) Hellerbrand, C., A. Hartmann, G. Richter, A. Knoll, R. Wiest, J. Scholmerich, G. Lock: Hepatocellular carcinoma in southern Germany: epidemiological and clinicopathological characteristics and risk factors. *Dig-Dis* 19 (2001) 345-51.
- (174) Mukaiya M., M. Nishi, H. Miyake, K. Hirata: Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. *Hepatogastroenterol* 45 (1998) 2328-32.
- (175) El-Serag H. B., A. C. Mason: Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 160(21) (2000) 3227-30.

- (176) Niederau C., R. Fischer, A. Pürschel, W. Stremmel, D. Häussinger, G. Strohmeyer: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterol* 110(4) (1996) 1304-7.
- (177) Yu, M. C., M. J. Tong, S. Govindarajan, B. E. Henderson: Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles County, California. *J-Natl-Cancer-Inst* 83 (1991) 1820-26.
- (178) El-Serag, H. B., P. A. Richardson, J. E. Everhart: The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am-J-Gastroenterol* 96 (2001) 2462-67.
- (179) El-Serag, H. B., T. Tran, J. E. Everhart: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol* 126 (2004) 460.
- (180) Jee, S. H., H. Ohrr, J. W. Sull et al.: Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 293 (2005) 194.
- (181) El-Serag, H. B., H. Hampel, F. Javadi: The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4 (2006) 369.
- (182) Mels, G. C., G. Leandro, A. Scorpiniti, P. Cristini, G. B. Moretti, A. M. Di-Nolfo, G. Angeli: Epidemiology of hepatocellular carcinoma in a province of northern Italy: prevalence of the risk factors and incidence in the population. *Tumori* 79 (1993) 16-21.
- (183) Chiaramonte, M., T. Stroffolini, A. Vian, M. A. Stazi, A. Floreani, U. Lorenzoni, S. Lobello, F. Farinati, R. Naccarato: Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 85 (1999) 2132-2137.
- (184) Wu, A. H., S. Sell: Markers for hepatocellular carcinoma. *Immunol-Ser* (1990) 53403-22.
- (185) Fleig, W. E., H. Dralle: Rationale Diagnostik und Therapie des HCC. *Chir-Gastroenterol* 19 (2003) 261-65.
- (186) El-Serag H. B., A. C. Mason, C. Key: Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. *Hepatology* 33 (2001) 62-65.
- (187) Vauthey, J. N., G. Y. Lauwers, N. F. Esnaola et al.: Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 20 (2002) 1527.
- (188) Sakar, B., Z. Ustuner, H. Karagul et al.: Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in turkish patients with cirrhosis. *Am J Clin Oncol* 27(5) (2004) 489-93.

- (189) Llovet, J. M., A. Burroughs, J. Bruix: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362 (2003) 1907.
- (190) Bruix, J., M. Sherman, J. M. Llovet, M. Beaugrand, R. Lencioni, E. Christensen, et al: Clinical management on hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 35 (2001) 421-30.
- (191) Llovet, J. M., J. Fuster, J. Bruix: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 39 (1999) 1434-40.
- (192) Aii, S., Y. Yamaoka, S. Futagawa, K. Inoue, K. Kobayashi, M. Kojiro et al.: Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 32 (2000) 1224-29.
- (193) Yamasaki, S., H. Hasegawa, H. Kinoshita, M. Furukawa, S. Imakoa, K. Takasaki et al.: A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma: *Jpn J Cancer Res* 87 (1996) 206-211.
- (194) Stuart, K. E., A. J. Anand, R. L. Jenkins: Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome and survival. *Cancer* 77 (1996) 2217-22.
- (195) Tateishi, R., S. Shiina, T. Teratani et al.: Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 103 (2005) 1201.
- (196) Buscarini, L., E. Buscarini, M. Di Stasi, D. Vallisa, P. Quaretti, A. Rocca: Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol* 11 (2001) 914-21.
- (197) Tanaka, H., V. Ostapenko, M. Miyano, T. Nashide et al.: Successful treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection therapy and local hyperthermia. *Hepato-Gastroenterol* 49 (2002) 1666-68.
- (198) Sala, M., J. M. Llovet, R. Vilana et al.: Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol* 40 (2004) 1352.
- (199) Leyendecker, J. R., G. D. Dodd, G. A. Halff, V. A. McCoy, D. H. Napier, L. G. Hubbard, K. N. Chintapalli, S. Chopra et al.: Sonographically observed echogenic response during intraoperative radiofrequency ablation of cirrhotic livers. *Am J Roentgenol* 178 (2002) 1147-51.
- (200) Llovet, J. M., M. I. Real, X. Montana, R. Planas, S. Coll, J. Aponte et al.: Arterial embolisation or chemoembolization versus symptomatic treatment in

patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 359 (2002) 1743-39.

- (201) Pelletier, G., M. Ducreux, F. Gay, M. Luboinski, H. Hagege, T. Dao et al. : Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 29 (1998) 129-34.
- (202) Chen, X. M., P. F. Luo, H. H. Lin, Z. J. Zhou, P. J. Shao, L. Fu, W. K. Li: Long-term results of combination of transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for treatment of hepatocellular carcinoma. *Chinese Journal of Cancer* 23(7) (2004) 829-32.
- (203) Livraghi, T., A. Giorgio, G. Marin, A. Salmi, I. de Sio, L. Bolondi et al.: Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 197 (1995) 101-108.
- (204) Llovet, J. M., J. Bruix: Systematic review of randomized controlled trials for unresectable hepatocellular carcinoma. Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37 (2003) 429-42.

## Zusammenfassung Dissertation Lars Bell:

### Diagnostik und Verlauf des hepatozellulären Karzinoms - eine retrospektive Analyse

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt die weltweit fünfthäufigste maligne Tumorart dar. Geographisch findet man unterschiedliche Verteilungshäufigkeiten, wobei Menschen in Regionen wie Südostasien und Zentralafrika besonders häufig betroffen sind, aber auch in den westlichen Ländern nimmt der Anteil an primären Leberzellkarzinomen mit jährlich 5 bis 13 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner stetig zu. In Deutschland besteht eine steigende Inzidenz von derzeit 4000-6000 Neuerkrankungen pro Jahr. Eine Leberzirrhose bei chronischen Virushepatitiden, Virushepatitiden und ein chronischer Alkoholabusus gehören zu den wichtigsten ätiologischen Faktoren zur Entwicklung eines HCC.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 116 Patienten mit HCC ausgewertet, die zwischen 1998 und 2002 am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Dabei sollten die Grundkrankheiten der Patienten erfasst, das Zirrhose- und Tumorstadium bei Erstdiagnose bestimmt und das Überleben in Abhängigkeit vom Stadium und der gewählten Therapieform analysiert werden.

Männer war häufiger betroffen als Frauen (2,7:1). Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines HCC betrug 65,3 Jahre. 97% der Patienten hatten eine Leberzirrhose. Bei 43% aller Betroffenen lag bereits ein Child-Stadium B oder C vor, was mit einer verkürzten Lebenserwartung einherging. Die Leberzirrhose wurde in den meisten Fällen erst kurz vor oder zusammen mit dem HCC diagnostiziert. Häufigste Grundkrankheiten waren eine Hepatitis-C-Virusinfektion (47%), eine Hepatitis B (13%), eine Koinfektion mit Hepatitis B und C (4%) und chronischer Alkoholabusus (35%). Nach der TNM-Klassifikation lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei zweidrittel aller Patienten bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium T3 oder T4 vor. Da kurative Therapieansätze nur bei kleineren, lokal begrenzten Tumoren bestehen, muss die Früherkennung der Zirrhose und des HCC daher verbessert werden. Der Tumormarker AFP hatte dabei eine nur begrenzte Spezifität und Sensitivität. 58% der Patienten hatten AFP Werte im normalen oder unspezifisch erhöhten Bereich unter 200 ng/ml.

Verschiedene invasive und medikamentöse Therapieverfahren kamen bei den Patienten im Beobachtungszeitraum zum Einsatz. Durch eine Tumoresektion bzw. Leberteilesektion wurde die Überlebenszeit gegenüber der Kontrollgruppe, die lediglich "best supportive care" erhielt, signifikant verlängert. Als relative Kontraindikation für die chirurgische Intervention galt im Allgemeinen eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit der Leber, Tumorklassifikationen höher als UICC II oder auch das Vorliegen von Metastasen. Die Lebertransplantation ist eine potenziell kurative Therapieoption sowohl für die Lebererkrankung, als auch für kleine hepatozelluläre Karzinome. Ein großer Nachteil besteht jedoch in der begrenzten Verfügbarkeit und langer Wartezeiten auf ein Spenderorgan.

Die radiofrequenzinduzierte Thermoablation (RITA) stellte eine effektive und schonende palliative Therapieoption für Patienten mit mehreren Tumorherden und eingeschränkter Leberfunktion dar. Sie erzielte eine der Resektion ähnliche, signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Die spezielle Anwendungstechnik der Sonographiesteuerung während der RITA erwies sich anhand der ausgewerteten Daten als gut durchführbar und ermöglichte dem Operateur eine genaue Abschätzung der späteren Nekrosezone.

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wird entweder für nicht-radikal operable Patienten, oder in Kombination mit der RITA angewendet. Die perkutane Ethanolinjektion (PEI) ist eine anerkannte Alternative zur chirurgischen Intervention für Patienten mit kleineren, meist solitären Tumoren. Die lokalen Therapieverfahren wurden in mehreren Fällen auch untereinander kombiniert, wobei sich eine signifikant längere der Überlebenszeit bei den so behandelten Patienten fand. Aufgrund zu geringer Patientenzahlen konnte jedoch keine weiter gehende Aussage gemacht werden.

Systemische medikamentöse Therapieformen werden hauptsächlich bei ausgedehnten oder bereits metastasierten Tumorformen eingesetzt. Die Patienten dieser Studie, welche mit Octreotid, Tamoxifen oder Doxorubicin behandelt wurden, hatten zwar gegenüber der Kontrollgruppe einen Überlebensvorteil, jedoch ergab die Regressionsanalyse keine statistische Signifikanz.

Prof. Dr. med. Matthias Weltstein  
Internist - Gastroenterologie  
Klinikum Passau, Innstraße 76  
Tel. 0851/53 00 23 31, Fax 0851/53 00 29 17  
94032 Passau  
69/21017

## Lebenslauf

Vorname: Lars

Nachname: Bell

geb. am 03.09.1976 in Krefeld-Uerdingen

1983 - 1987	städtische Grundschule in Duisburg
1987 – 1995	Albert-Einstein-Gymnasium in Duisburg
Juli 1995	Abitur
03.07.1995 – 31.07.1996	Zivildienst (ev. Diakonie, Krefeld)
01.10.1996 – 30.09.2003	Student der Zahnmedizin an der Heinrich-Heine- Universität in Düsseldorf
10.06.2003	zahnärztliche Prüfung (Staatsexamen)
07.07.2003	Approbation als Zahnarzt
01.10.2003 - 31.05.2006	Assistenz Zahnarzt bei Frau Dr. L. Bauer (Moers)
01.06.2006 - 31.03.2007	Assistenz Zahnarzt bei Herrn Dr. medic. stom. R. Bergmann (Essen)
01.04.2007 – 31.12.2007	angestellter Zahnarzt bei Herrn Dr. medic. stom. R. Bergmann (Essen)
seit 01.01.2008	angestellter Zahnarzt bei Frau Dr. L. Bauer (Moers)