

**Der Stellenwert der transarteriellen Chemoembolisation beim hepato-
zellulärem Karzinom vor einer Lebertransplantation**
—
**Eine retrospektive Studie des Patientengutes der Universitätsklinik Jena in
den Jahren 1996 - 2008**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von
Hans Jochen Dietz
geboren am 5.6.1952
in Elgersburg

1. Gutachter: Prof. Dr.med. habil. Utz Settmacher, Universitätsklinik Jena
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr.med. Stefan Schultze-Mosgau, Universitätsklinik Jena
3. Gutachter: PD Dr.med. Torsten Überrück, St. Agnes - Hospital Bocholt

Tag der mündlichen Verteidigung: 02.07.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Zusammenfassung.....	1
1. Einleitung	2
2. Theoretische Grundlagen	5
2.1 Klassifikation der Leberzirrhose	6
2.2 Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms	6
2.2.1 TNM-Klassifikation für Lebertumoren nach WHO (Stand 7.Auflage Wittekind 2010).....	7
2.2.2 Stadieneinteilung des HCC entsprechend der Union International against cancer (UICC-1997).....	9
2.2.3 Differenzierungsgrad des HCC	9
2.2.4 Klinische und paraklinische Stadieneinteilung - Okuda-Score.....	11
2.2.5 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Score	12
2.2.6 Tumormarker Alphafetoprotein	13
2.3 Prognosekriterien	14
2.4 Bestimmung des Therapieeffektes der TACE.....	14
2.4.1 Einfluß auf die Milan-Kriterien.....	14
2.4.2 RECIST-Kriterien	14
2.4.3 Tumordestruktion	16
2.4.4 Weitere Optionen zur Beurteilung des Therapieeffektes der TACE.....	16
2.5 Therapiemöglichkeiten des hepatozellulären Karzinoms	17
2.6 Richtlinien zur Lebertransplantation bei HCC.....	17
2.7 Die transarterielle Chemoembolisation-TACE.....	19
2.7.1 Prä-und postinterventionelle klinische Maßnahmen	22
2.7.2 Technische Ausstattung.....	23
2.7.3 Durchführung der transarteriellen Chemoembolisation	23
2.8 Statistische Auswertung	24
3. Zielsetzung und Fragestellung	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Patienten.....	26

4.2	Diagnosesicherung des hepatozellulären Karzinoms.....	27
4.3	Embolisate und Zytostatika.....	28
4.4	Vaskularisation des HCC	28
4.5	Tumormarker AFP	28
4.6	Tumormorphologie	29
4.7	Veränderung der Tumormorphologie durch TACE.....	29
4.7.1	Reevaluierung der Milan-Kriterien nach TACE	30
4.7.2	TACE-Effekt nach RECIST	31
4.8	Histopathologische Untersuchung der Explantatlebern.....	31
4.8.1	Tumorstadium	31
4.8.2	Grading.....	32
4.8.3	Der Nekrotisierungsgrad	32
4.9	Die orthotope Lebertransplantation	34
4.10	Patientenoutcome nach Lebertransplantation	34
4.10.1	Rezidive nach Transplantation	34
4.10.2	Überleben nach Transplantation.....	34
4.10.3	Das Langzeitüberleben nach LTx in Abhängigkeit der Milan Kriterien.....	34
4.10.4	Das Langzeitüberleben nach LTx in Abhängigkeit von den RECIST-Kriterien nach TACE.....	35
4.10.5	Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach TACE in Abhängigkeit von Embolisaten und Chemotherapeutika.....	36
4.10.6	Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Anzahl der TACE-Zyklen.....	38
4.10.7	Die Überlebenswahrscheinlich in Abhängigkeit von der HCC-Nekrotisierung ...	38
5.	Diskussion.....	40
5.1	Die demografischen Daten.....	40
5.2	Die Diagnostik	40
5.2.1	Die bildgebende und bioptische Diagnostik.....	40
5.2.2	Das AFP	41
5.3	Die Vaskularisierung der HCC	42
5.4	Der Differenzierungsgrad des HCC.....	43
5.5	Die Embolisate und Zytostatika.....	44
5.6	Der Nekrosegrad	46
5.7	Die Milan-Kriterien.....	47
5.8	Die RECIST-Kriterien	49
6.	Schlussfolgerungen	50

Literaturverzeichnis.....	51
---------------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
ADM	Adriamycin
AFP	Alphafetoprotein
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CLIP	Cancer Of The Liver Italian Program
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
CUPI	Chinese University Prognostic Index
DDLT	Death Donor Liver Transplantation
EASL	European Association for the Study of Liver Disease
GETCH	Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire Prognostic classification
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
JIS	Japan Integrated Staging
LDLT	Living Donor Liver Transplantation
LTx	Lebertransplantation
MELD	Model for End-Stage Liver Disease System
MRT	Magnetresonanztomographie
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PAI	Perkutane Alkoholinjektion
PET	Positronenemmissionstomographie
PR	Partial Remission
PST	Performance Status nach WHO
PVA	Polivinyllalkoholpartikel
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Stable Disease
SIRT	Selektiv Internal Radiation Therapy
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumour – Node – Metastasis
UCSF	University of San Francisco
UICC	Union International against Cancer

WHO

World Human Organisation

Zusammenfassung

Nach heutigem Kenntnisstand bietet eine Lebertransplantation für Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer Zirrhose die beste Chance auf ein Langzeitüberleben (Baccarani et al. 2007) (Vennarecci et al. 2007).

Bei unseren Patienten ist in Übereinstimmung mit der Literatur das Langzeitüberleben besser, wenn sich das hepatozelluläre Karzinom innerhalb der Milan Kriterien befindet, d.h. ein singulärer Tumor ist ≤ 5 cm im Durchmesser bzw. es liegen maximal 3 Tumore mit einem jeweiligen Durchmesser von ≤ 3 cm vor.

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist neben der palliativen Therapieoption ein Verfahren im Rahmen des „bridging“-Konzeptes vor einer Lebertransplantation, um eine weitere Tumorprogression zu vermeiden oder im Idealfall eine Tumorregression herbeizuführen. Damit soll verhindert werden, dass Patienten durch einen Tumorprogress außerhalb der Milan-Kriterien geraten und von der Warteliste genommen werden müssen oder dass Patienten durch ein „down sizing“ von primär Milan out zu Milan in durch exceptional MELD eine deutlich kürzere Wartezeit und somit bessere Überlebenschancen erhalten.

1. Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der mit Abstand häufigste primäre maligne Tumor der Leber und zählt weltweit zu den fünf häufigsten Karzinomen bei Männern sowie achthäufigsten bei Frauen (Kew 1986, Baer et al. 1998, Bosch et al. 2004, El-Serag et al. 2007).

Die Inzidenz neuer Fälle weltweit ist deutlich ansteigend, unterliegt jedoch starken geografischen Variationen. In Zentraleuropa, Nordamerika und Kanada ist die Neuerkrankungsrate mit weniger als 5/100.000 Einwohner relativ gering. Die höchsten Inzidenzraten von $> 20/100.000$ finden sich in Ostasien und im subäquatorialen Afrika (Ramsey 1995, Bosch et al. 2004). In Europa zeigt das HCC in den letzten Jahrzehnten aufgrund der Zunahme von Hepatitis B- und C-Infektionen sowie der weiten Verbreitung des Alkoholmissbrauchs und der damit verbundenen Leberzirrhose eine kontinuierliche Zunahme (Spivey et al. 1992, Tsukuma et al. 1993). In Deutschland ist das HCC ein seltener Tumor: es macht bei Männern etwa 2,7 % und bei Frauen rund 2,0 % aller Karzinome aus, gehört jedoch weltweit zu den dritthäufigsten tumorbedingten Todesursachen (Greten et al. 2006, Goma et al. 2008). Sowohl das Alter als auch das Geschlecht haben einen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens dieser Erkrankung. Der Erkrankungsgipfel liegt in Europa um das 60., in den Endemiegebieten um das 40. Lebensjahr (Ramsey 1995). Bei der Geschlechterverteilung überwiegt der Männeranteil deutlich mit bis zu 3:1 (Spivey 1992, Ramsey 1995). Das HCC entwickelt sich zu 95 % auf dem Boden einer Leberzirrhose, welche zumeist auf chronischen Hepatitis B- oder C-Virusinfektionen beruht oder alkoholtoxisch bedingt ist, aber auch infolge einer genetischen Hämochromatose möglich ist (Kemeny 1995, Munoz u. Bosch 1987, Wallner 1994). Im Gegensatz dazu ist die Inzidenz des HCC bei der autoimmunen Hepatitis, der nicht alkoholischen Steatohepatitis NASH-Zirrhose), des alpha-1-Antitrypsin-Mangels, der primären biliären Zirrhose und des Morbus Wilson geringer.

Als kurative Therapieoptionen mit der chirurgischen Entfernung des HCC stehen die Leberresektion und die Lebertransplantation zur Verfügung.

Die Leberresektion ist erfolversprechend, wenn ein ausreichendes Leberrestvolumen verbleiben würde. Bei Leberzirrhose, -fibrose oder ausgeprägter Steatose,

eingeschränkter Leberfunktion oder portaler Hypertension bleibt nur die Lebertransplantation als kurative Therapieoption und gleichzeitige Therapie der Grunderkrankung.

Bei 85-95 % der Patienten mit einem HCC ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Resektion mehr möglich (Vogl et al. 2007). Die einzige potenziell kurative Therapie des primären HCC dieses Patientenkollektivs stellt die Lebertransplantation dar (Baccarani et al. 2007, Vennarecci et al. 2007, Poon et al. 2000). Der Hauptnachteil dieser Behandlung ist die lebenslange Immunsuppression, welche mit dem Risiko für sekundäre Neoplasien und Infekte einhergeht. Desweiteren schränkt der dramatische Mangel an Spenderorganen die Einsatzmöglichkeit der Methode ein (Miller et al. 1994). Transplantationskandidaten sind bisher entsprechend den von Mazzaferro et al. formulierten und vom United Network for Organ Sharing übernommenen Kriterien zur Lebertransplantation (sog. Milan bzw. Mailand-Kriterien) Patienten mit ≤ 3 Tumorknoten, keiner grösser als 3 cm im Durchmesser und Patienten mit einem solitären Herd von < 5 cm im Maximaldurchmesser (Mazzaferro et al. 1996). Dies sind Kriterien unter denen Patienten in Deutschland seit 2006 Sonderpunkte der Dringlichkeit erhalten (exceptional MELD) und so ein postmortales Spenderorgan alloziiert bekommen. Die durchschnittliche Wartezeit auf ein Spenderorgan in Deutschland beträgt 11 Monate. Vor dem Hintergrund eines zunehmenden Missverhältnisses zwischen benötigter Empfänger- und zur Verfügung stehender Spenderlebern Verstorbener (DDLT) bekommt die Leberlebenspende (LDLT) analog der Nierentransplantation eine zunehmende Bedeutung (See Ching Chan et al. 2008, Matsuno et al. 2008). Bis zum Zeitpunkt der Transplantation ist außer einer regelmäßigen klinischen und paraklinischen Patientenkontrolle sowie damit verbundenem wiederholten staging auch eine interventionelle Therapie als sog. bridging möglich (Lesurtel et al. 2006, Cormier et al. 2006). Infolge Wachstumsverzögerung, Reduktion oder vollständiger Beseitigung des Tumors durch geeignete Verfahren soll die Zeit bis zur Transplantation in Fällen nicht sofort verfügbarer Spenderlebern überbrückt werden. Bridgingmöglichkeiten sind neben der Resektion versus Lebertransplantation die lokal ablativen Verfahren.

Es werden derzeit drei interventionelle tumorablativ Verfahren und deren Kombination angewendet:

- Chemoablativ (transarterielle Chemoembolisation-TACE, perkutane Alkoholinjektion-PAI);

- Thermoablative (Radiofrequenz-, Laser-, Mikrowellen-Ablation, hochintensiver fokussierter Ultraschall);
- Radioablative Verfahren (Selective Internal Radiation Therapy-SIRT, interstitielle kathetergestützte Brachytherapie);
- Kombinierte Verfahren.

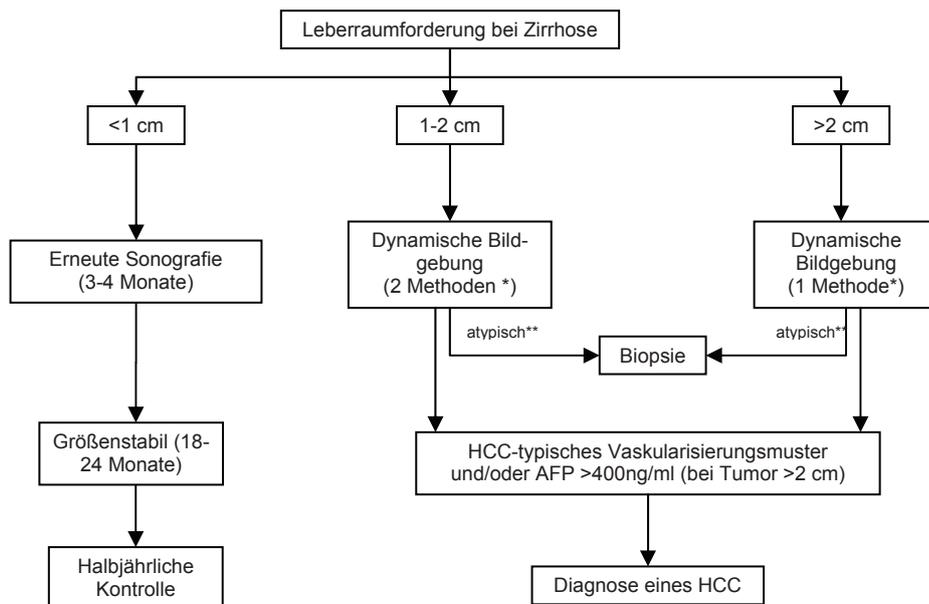
Das Ergebnis der Leberchemoembolisation, erstmalig vorgeschlagen von Yamada et al. 1977, wird sowohl durch den Effekt des Zytostatikums auf die Karzinomzellen als auch durch die Wirkung des Embolisats bestimmt (Bechtel et al. 1986, Yamada et al. 1983). Das Embolisat verschließt die tumorversorgenden arteriellen Gefäße, wodurch die Nährstoff- und Sauerstoffversorgung des Tumorgewebes weitestgehend unterbunden wird (Carrasco et al. 1983, Konno 1990). Aufgrund des vorwiegend hohen arteriellen Vaskularisierungsgrades der HCC erreicht man durch selektive Katheterisierung der Tumorgefäße eine direkte Wirkung des Chemotherapeutikums auf das karzinomatöse Gewebe ohne größere systemische Nebenwirkung. Durch eine ständige Lagekontrolle modernster Katheter unter dem Röntgenbildwandler können superselektiv auch kleinste arterielle tumorversorgende Gefäße erreicht und nach Zytostatikaapplikation occludiert werden.

Chemo-, thermo- und radioablative Therapiemöglichkeiten zählen ebenso wie die Chemotherapie mit Sorafenib zu den palliativen Therapiekonzepten inoperabler Befunde.

2. Theoretische Grundlagen

Therapiestrategien des HCC in einer Leberzirrhose erfordern genaue Stadieneinteilungen, da neben operativen Verfahren sowohl lokal-interventionelle Verfahren als auch medikamentöse Behandlungen etabliert sind. Um dies zu ermöglichen, ist es im Rahmen der Diagnostik notwendig, radiologische, sonografische, laborchemische, klinische und histopathologische Daten zu erfassen. Probleme der bildgebenden Diagnostik stellen Regeneratknoten, dysplastische Knoten oder atypische HCC's dar, die nicht immer mit bildgebenden Methoden eindeutig zuzuordnen sind sowie HCC's, die der Bildgebung komplett entgehen (Peterson et al. 2000). Bei unklaren Befunden sollte vor Festlegung der Therapie eine Feinnadelbiopsie erfolgen. Neben tumorspezifischen Parametern spielen für die Prognose des HCC vor allem Patienten- bzw. Organspezifische Faktoren eine wesentliche Rolle. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Staging bzw. Scoring Systeme entwickelt. Die meisten basieren auf retrospektiven Analysen unterschiedlicher Patientenpopulationen, Tumoreigenschaften und Therapien. Die folgende Abbildung 1 zeigt den Algorithmus zur Abklärung eines Leberherdes bei Patienten mit Leberzirrhose (Greten et al. 2008).

Abbildung 1: Diagnostikalgorithmus eines Leberherdes bei Leberzirrhose



Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung eines Leberherdes bei Patienten mit Leberzirrhose.
 * Dynamische Bildgebung: triphasische Computertomographie und dynamische Magnetresonanztomographie, ggf. auch kontrastverstärkte Sonographie.
 ** Atypische Darstellung in einem oder zwei bildgebenden Verfahren.

2.1 Klassifikation der Leberzirrhose

Der Child-Pugh-Score wurde 1964 von Child entwickelt und 1972 von Pugh modifiziert und dient der Stadieneinteilung der Leberzirrhose sowie davon abgeleitet der Abschätzung der Prognose der Patienten (Child and Turcotte 1964, Pugh 1973). Es wird anhand von fünf Kriterien eine Gesamtpunktzahl erstellt, wobei jeweils 1-3 Punkte vergeben werden, sodass ein Score von 5 bis 15 erreicht werden kann [Tabelle 1]

Tabelle 1: Klassifikation der Leberzirrhose nach Child-Pugh

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Quick	> 70 %	40-70 %	< 40 %
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albumin (g/dl)	> 3,5	3,0-3,5	< 3,0
Aszites	kein	gering	ausgeprägt
Enzephalopathie	keine	Grad I-II	Grad III-IV

Stadium	Punkteanzahl
Child A	5 – 6
Child B	7 – 9
Child C	10 –15

Bei Vorliegen einer primär biliären Zirrhose (PBC) gelten andere Referenzbereiche für das Bilirubin:

- 1 Punkt: Bilirubin < 4,0 mg/dl;
- 2 Punkte: 4-10 mg/dl;
- 3 Punkte: > 10,0 mg/dl.

2.2 Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms

Zur Festlegung der Therapiestrategie von Patienten mit diagnostiziertem HCC wurden Staging-Systeme und Prognosescores entwickelt. Es existieren verschiedene Systeme, welche Tumorgröße, Tumorausbreitung, Leberfunktion und Allgemeinzustand des Patienten unterschiedlich berücksichtigen, z.B. TNM-Klassifikation, Okuda-Kriterien, CLIP (Cancer of the Liver italian Program), BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), Score (Llovet et al. 1999), GETCH oder French Score (Chevet et al. 1999), JIS (Japan Integrated Staging Score) (Kudo et al. 2003), CUPI (Chinese University Prognostic Index), Tokyo Score (Tateishi et al. 2005) (Bruix J und.Sherman M 2005, Toyoda H, Kumada T et al. 2005), [Tabelle 2].

Tabelle 2: HCC Stagingsysteme im Überblick

System	Zahl der Herde	Tumorgröße	Gefäßinvasion	Histologie-Grading	Leberfunktion	Metastasen	Krankheits-Symptome
TNM	x	x	x	x		x	
Okuda		x			x		
JISS	x	x			x		
CLIP	x	x	x		x		
BCLC	x	x	x		x	x	x
CUPI	x	x	x	x	x	x	

2.2.1 TNM-Klassifikation für Lebertumoren nach WHO (Stand 7.Auflage Wittekind 2010)

Dieses System ist vor allem in Europa und Asien etabliert. Der Nachteil liegt vor allem in der fehlenden Erfassung der Leberfunktion.

- T = Ausdehnung des Primärtumors
- T0 = Keine Anzeichen eines Primärtumors oder Primärtumor unbekannt
- T1 = solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
- T2 = solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren < 5 cm
- T3 = multiple Tumoren > 5 cm (T3a) oder Tumor mit Befall eines größeren Astes der Vv.hepaticae oder der V.portae (T3b)
- T4 = Tumor mit Invasion eines Nachbarorgans außer Gallenblase oder Perforation des Peritoneums
- N = regionale Lymphknotenmetastasen
- Nx = regionale Lymphknoten nicht zu beurteilen
- N0 = keine regionalen Lymphknoten befallen
- N1-3 = zunehmender Befall lokoregionaler Lymphknoten
- M = Fernmetastasen
- M0 = keine Fernmetastasen vorhanden

M1	=	Fernmetastasen vorhanden (in Organen und allen nicht lokoregionalen Lymphknotenmetastasen)
L	=	Lymphgefäßinvasion
L0	=	keine Lymphgefäßinvasion
Lx	=	Lymphgefäßinvasion nicht beurteilbar
L1	=	Lymphgefäßinvasion
V	=	Veneninvasion
V0	=	keine Veneninvasion
Vx	=	Veneninvasion nicht beurteilbar
V1	=	mikroskopische Veneninvasion
V2	=	makroskopische Veneninvasion
R	=	Resttumor nach nichtoperativer oder operativer Therapie
R0	=	kein Residualtumor
Rx	=	Vorhandensein eines Residualtumors nicht beurteilbar
R1	=	mikroskopischer Residualtumor
R2	=	makroskopischer Residualtumor
C	=	Diagnosesicherheit
C1	=	Diagnosesicherung durch Standardverfahren (Rö., Endoskopie)
C2	=	Diagnosesicherung durch spezielle Verfahren (MRT, CT, Nuklearmedizin, Biopsie)
C3	=	Diagnosesicherung durch chirurgische Exploration mit Biopsie
C4	=	Diagnosesicherung durch definitive Chirurgie und pathologische Untersuchung
C5	=	Diagnosesicherung durch Autopsie
y-Symbol	=	wird der Klassifikation vorangestellt nach einer neoadjuvanten Therapie

p-Symbol = wird vorangestellt, wenn die Tumorklassifikation postoperativ vom Pathologen erstellt wird (C4-Diagnosesicherheit)

r-Symbol = wird der Klassifikation vorangestellt, wenn es sich um ein Rezidiv handelt

2.2.2 Stadieneinteilung des HCC entsprechend der Union International against cancer (UICC-1997)

Die Graduierung des HCC nach UICC-Kriterien erfolgt in Anlehnung an das TNM-System [Tabelle 3].

Tabelle 3: HCC-Stadien nach UICC

Stadium	I	T1	N0	M0
Stadium	II	T2	N0	M0
Stadium	IIIA	T3	N0	M0
Stadium	IIIB	T1	N1	M0
		T2	N1	M0
		T3	N1	M0
Stadium	IVA	T4	jedes N	M0
Stadium	IVB	jedes T	jedes N	M1

2.2.3 Differenzierungsgrad des HCC

Nach Eggel werden massive, noduläre und diffuse Wachstumsformen unterschieden (Eggel 1910). Mischformen bzw. Kombinationen der makroskopischen Wachstumsformen sind nicht selten. Die japanische Klassifikation unterscheidet einen infiltrativen, einen expansiven, einen gemischten (infiltrativ und expansiv) und einen diffusen Typ. In 30-85 % finden sich makroskopische Einbrüche in die Pfortader (Greten et al. 2008). Bereits 1954 wurde das Grading System nach Edmondson und Steiner publiziert, das bis dato immer noch Anwendung findet (Edmondson und Steiner 1954). Nach der aktuellen WHO Klassifikation (Hamilton & Aaltonen, 2000) ist beim HCC eine Unterteilung in 3 Grade vorgesehen, die auf der Basis des Grading Systems nach Edmondson und Steiner beruhen [Tabelle 4]. Sollten mehrere Differenzierungsgrade innerhalb eines Tumors vorkommen, so sind die Anteile am besten prozentual anzugeben. Im Endbefund sollte immer nach dem schlechtesten Differenzierungsgrad

klassifiziert werden. Verschiedene histologische Wachstumsmuster können im HCC abgegrenzt werden:

Am häufigsten ist die trabekuläre Wachstumsform in gut und mäßiggradig differenzierten HCC. Das pseudoglanduläre oder azinäre Wachstumsmuster ist häufig gemeinsam mit dem trabekulären Wachstumsmuster anzutreffen. Die Pseudodrüsen können Gallenpigment, Zelldetritus oder auch fibrinöses Exsudat enthalten.

Die solide Wachstumsform besitzt eine trabekuläre Grundstruktur, bei der die sinusoiden Strukturen durch das Zellwachstum komprimiert werden und der Tumor dadurch kompakt erscheint.

Die szirrhöse Wachstumsform ist gekennzeichnet durch epitheliale Tumorzellverbände in einem ausgeprägten fibrinösen Stroma. Dieser selten anzutreffende Typ, gelegentlich auch Folge eines Tumorinfarktes, erfordert die Abgrenzung von Metastasen szirrhöser Karzinome sowie von Cholangiokarzinomen (Hamilton et al. 2000).

Eine Sonderform des HCC stellt das fibrolamelläre HCC dar, das gewöhnlich in nicht-zirrhöser Leber junger Menschen auftritt.

Undifferenzierte Karzinome mit generell schlechterer Prognose sind selten (2 % der epithelialen Lebertumoren (Greten et al. 2008).

Tabelle 4: HCC-Grading nach WHO

G1	Hochdifferenzierter Tumor, der aus Tumorzellen besteht, die schwer von denen eines hepatozellulären Adenoms zu unterscheiden sind.
G2	Tumorzellen ähnlich normalen Hepatozyten mit größeren Kernen und höherem Chromatingehalt. Häufig findet sich eine azinäre Anordnung.
G3	Die Kerne sind gewöhnlich größer und chromatinreicher als bei G2. Sie nehmen den größeren Teil der Zelle ein. Selten Gallebildung. Azinäre Anordnung seltener als bei G2. Häufiger Tumorriesenellen.

2.2.4 Klinische und paraklinische Stadieneinteilung - Okuda-Score

Ein Prognosescore des HCC anhand klinischer bzw. paraklinischer Gesichtspunkte wurde von Okuda et al. 1985 inauguriert und inkludiert neben Tumorgröße auch Variablen der Leberfunktion, wie Albumin, Aszites und Bilirubin (Okuda et al. 1985). Der Nachteil liegt in der unpräzisen Formulierung und in der schlechten Stratifizierung vor allem früher Tumorstadien [Tabelle 5].

Tabelle 5: HCC-Graduierung nach Okuda

	0 Punkte	1 Punkt
Leberbefall	50 %	>50 %
Ascites	nein	ja
Bilirubin	3 mg/dl	>3 mg/dl
Albumin	>3 g/dl	<3 g/dl

Stadium I	0 Punkte
Stadium II	1-2 Punkte
Stadium III	3-4 Punkte

Die klinische Stadieneinteilung nach Okuda und Mitarbeitern, die Ausmaß des Leberbefalls und funktionelle Parameter berücksichtigt, ist für die Prognose und die Beeinflussbarkeit durch die Therapie von Bedeutung. Die medianen Überlebenszeiten betragen für das Stadium I 11 Monate, für Stadium II 3 Monate und für das Stadium III nur einen Monat. Die Einjahresüberlebensraten liegen bei 40-50 %, 15-20 % und 3 % (Okuda 1985).

2.2.5 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Score

Dieser Score wurde 1999 eingeführt mit dem Ziel die prognostisch günstigen und potenziell heilbaren Patienten zu definieren. Darüber hinaus ist es das bislang einzige Staging System, dass unmittelbare Therapiestrategien von dem ermittelten Score ableitet [Tabelle 6].

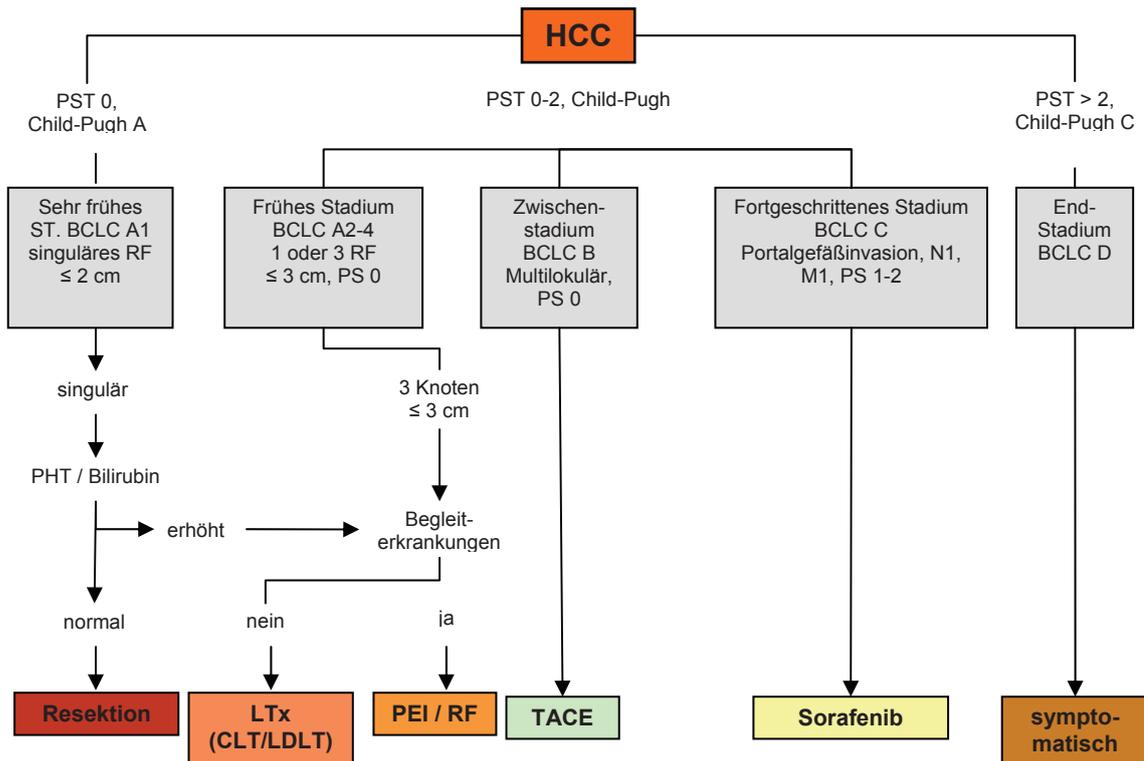
Tabelle 6: BCLC Staging

Stadium	Tumor	Assoziierte Leberfunktion
Stadium A (early HCC)		
A1 PST 0	Singulärer Herd	Keine portale Hypertension
A2 PST 0	Singulärer Herd	Bilirubin normal, Portale Hypertension
A2 PST 0	Singulärer Herd	Portale Hypertension
		Bilirubin normal
A3 PST 0	Singulärer Herd	Portale Hypertension, erhöhtes Bilirubin
		erhöhtes Bilirubin
A4 PST0	3 Herde < 3 cm	Child-Pugh A-B
Stadium B (intermediate HCC)		
PST 0	Groß, mehrere Herde	Child-Pugh A-B
Stadium C (advanced HCC)		
PST 1-2	Vaskuläre Invasion oder extrahepataler Befall	Child-Pugh A-B
Stadium D (end stage HCC)		
PST 3-4	Jede Größe/Verteilung	Child-Pugh C

PST: Performance Status nach WHO (Bruix et al. 2005).

Die nachfolgende Abbildung 2 zeigt den Therapiealgorithmus bei HCC nach BCLC (Llovet et al. 2008).

Abbildung 2: BCLC Staging und Therapiealgorhythmus des HCC



2.2.6 Tumormarker Alphafetoprotein

Die biologische Funktion des 1956 erstmals beschriebenen α -Fetoproteins (AFP) ist bis heute nicht völlig geklärt (Bergstrand und Czar 1956). Erhöhte Spiegel beim Erwachsenen finden sich während einer Schwangerschaft sowie im Rahmen einer Leberzirrhose und neben Magen-, Lungen-, Pankreas- und Hodentumoren auch beim HCC. Serum AFP-Werte > 50-100 ng/ml sowie auch niedrigere, aber langsam steigende Werte sind dringend verdächtig auf ein HCC. Werte > 200 ng/ml sind hochverdächtig bzw. bei positiver Bildgebung diagnostisch für ein HCC. Werte > 400-500 ng/ml können als pathognomonisch für HCC angesehen werden (Caselmann et al. 1999). Allerdings ist die HCC-Sensitivität (39-64 %) bzw. -spezifität des AFP (76-91 %) limitiert. Bei 70 % der Patienten mit HCC ist die AFP-Serumkonzentration erhöht (Seregini et al. 1995). AFP-L3 ist eine der drei Glykoformen und im Serum von HCC Patienten üblicherweise erhöht, auch bei etwa 35 % mit Tumoren < 30 mm. Desweiteren wurde eine direkt proportionale Korrelation mit schlechter Differenzierung, großer Tumormasse und Invasivität beschrieben, wodurch AFP auch als Indikator für schlechte Prognose angesehen werden kann (Saffroy et al. 2007, Yao et al. 2007, Zhou et al. 2006, Debuyne et al. 2008).

2.3 Prognosekriterien

Prognoserelevante Faktoren seitens des Tumors werden heute in morphologische (Größe und Anzahl der Tumorknoten), pathohistologische (Gefäßinvasion und Grading) und tumorbiologische Faktoren (molekulare Marker) eingeteilt. Für die Risiko- und Prognose-Stratifizierung wurden eine Reihe von Scores entwickelt. Diese sollen für therapeutische Empfehlungen genutzt werden.

Ein ideales, allgemein akzeptiertes Score-System insbesondere für die Indikationsstellung zur Lebertransplantation gibt es bis heute nicht. Probleme und offene Fragen sind die mitunter erheblichen Abweichungen der morphologischen Kriterien aus der Bildgebung vor der Transplantation zu den pathomorphologischen Bestimmungen aus der explantierten Leber. Ein histologisches Grading und die Beurteilung der Mikrovaskularinfiltration liegen präoperativ nicht immer vor, d.h. diese Prognosefaktoren sind nur post transplantationem erhebbbar. Die Beurteilung der biologischen Tumoreigenschaften und der Tumoraggressivität, wie durch die Testung der Stoffwechselaktivität mit verschiedenen PET-Verfahren, wird derzeit in Studien vorgenommen. Ein genaues prognostisches molekularbiologisches Profiling für das HCC fehlt bisher (Götz et al. 2010).

2.4 Bestimmung des Therapieeffektes der TACE

2.4.1 Einfluß auf die Milan-Kriterien

Durch eine oder mehrere TACE-Behandlungen ist es möglich, das infolge der Diagnostik eruierte HCC-staging nach Milan-Kriterien zu beeinflussen. Es wird untersucht, ob durch die TACE erreicht werden kann, einen „Milan out“ zu einem „Milan in“ Patienten zu therapieren, womit sich durch den exceptional MELD die Chancen auf ein Organangebot deutlich verbessern.

2.4.2 RECIST-Kriterien

1979 veröffentlichte die WHO Definitionen zur Evaluation des Ansprechens von Tumormanifestationen auf Therapien. In den neunziger Jahren zeigten sich damit Probleme, denn die Methoden zur Bewertung von messbaren und evaluierbaren Läsionen variierten unter den Forschergruppen. Neue Bildgebungstechniken mit dreidimensionaler Tumormaßangabe erschwerten die Situation erneut. Ende des letzten Jahrhunderts wurden neue Leitlinien zur Evaluierung des Therapieansprechens bei soli-

den Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) = RECIST-Kriterien erstellt (Therasse P et al. 2000). Diese finden hauptsächlich Anwendung in klinischen Phase II-Studien zur Evaluierung von Chemotherapeutika bei Patienten mit „messbaren“ Erkrankungen zu Beginn der Studie/Behandlung wobei die Ausgangsuntersuchung vor Beginn nicht älter als 4 Wochen sein darf. Es sind immer die gleichen Untersuchungsmethoden im weiteren Follow-up einzusetzen. Man unterscheidet messbare und nicht messbare Läsionen. Messbar sind Läsionen, die in konventioneller CT-Technik eine Größe von 20 mm oder mehr aufweisen oder Läsionen, die sich im Spiral-CT mit einer Größe von 10 mm oder mehr darstellen lassen. Nicht messbare Läsionen sind solche < 20 bzw. 10 mm, Aszites, Knochenläsionen, Pleuraerguss, Pericarderguss, zystische Läsionen u.a. Zur Berechnung wird der größte Durchmesser des Tumors (WHO) oder die Summe der größten Durchmesser von maximal fünf Läsionen in einem Organ herangezogen (RECIST) (Joon et al. 2003) [Tabelle 7].

Tabelle 7: WHO versus RECIST-Kriterien zur Responsebewertung der Therapie in der Onkologie

Responsekriterien	
WHO	RECIST
zu messende Läsionen sind nicht eindeutig definiert	Definition von "target"-Läsionen (max. 5 pro befallenem Organ/10 insgesamt)
zweidimensionale Messung (Höhe x Breite)	eindimensionale Messung der längsten Ausdehnung
Summe der Produkte	Berechnung der Summe der einzelnen Läsionen ergibt "the baseline sum LD" (longest diameter)
	Alle anderen "non target"-Läsionen müssen dokumentiert werden.

Die RECIST-Kriterien sind mit den WHO-Responsekriterien vergleichbar. Sie sind einfacher und reproduzierbar und zeigen weniger Interobservervariabilität (Joon 2003). Nach den RECIST Kriterien erfolgt die Einteilung in 4 Kategorien [Tabelle 8].

Tabelle 8: RECIST Kriterien

Komplette Remission (CR)	vollständiges Verschwinden aller Läsionen für mindestens 4 Wochen
Partielle Remission (PR)	30 % Verkleinerung der Tumormanifestation für mindestens 4 Wochen
Stable Disease (SD)	Erfüllt weder die Kriterien von partieller Remission noch von progressive Disease
Progressive Disease (PD)	25 % Vergrößerung der Tumormanifestation

2.4.3 Tumordestruktion

Eine weitere Möglichkeit, einen messbaren Therapieerfolg der TACE und die direkte Wirkung der TACE auf den Tumor zu beurteilen, ist die Untersuchung der Tumordestruktion in den explantierten Empfängerlebern nach Transplantation.

Wir haben den Anteil der Tumornekrose bestimmt und folgende Graduierung vorgenommen:

- Grad 1 = vollständige Nekrotisierung des Tumors, kein vitales Gewebe nachweisbar
- Grad 2 = partielle Nekrotisierung, vitales HCC noch nachweisbar
- Grad 3 = keine Nekrotisierung, vitales HCC.

2.4.4 Weitere Optionen zur Beurteilung des Therapieeffektes der TACE

Die Positronenemissionstomografie (PET) ist ein sensitives Verfahren zur Beurteilung des HCC-Differenzierungsgrades sowie der Beurteilung einer möglichen Fernmetastasierung. Liegt primär eine pathologische Mehrspeicherung vor, so ist auch anhand von PET-Verlaufskontrollen zumindest eine grobe Beurteilung des Therapieerfolges möglich. Diese lässt sich jedoch schlecht klassifizieren und somit kaum vergleichen.

Der Tumormarker AFP kann eigenständig oder im Zusammenhang mit den RECIST-Kriterien als Nicht-Ziel-Läsion zur Responsebeurteilung herangezogen werden, da dieser mit der Tumormasse korreliert. Ein signifikantes Sinken des AFP-Spiegels unter der Therapie würde somit indirekt für eine Tumormassenverkleinerung sprechen.

2.5 Therapiemöglichkeiten des hepatozellulären Karzinoms

Derzeit konkurrieren Ultraschall-, CT- oder MRT- und angiografisch gesteuerte lokal ablativ Verfahren wie die TACE oder die perkutane Ethanolinjektion, die mittels Injektion von Substanzen (Zytostatika, Alkohol, Essigsäure) mit Verfahren, die durch Hitze respektive Kälte (Radiofrequenz, Mikrowellen, Kälte, Laser) tumorzelldestruierend wirken und lokal ablativen operativen Verfahren (Omata et al. 2004). Beweisende Untersuchungen zur Wirksamkeit einer systemischen Chemotherapie mit Sorafenib erfolgen derzeit in randomisierten Studien (Greten 2009). Bei HCC in fortgeschrittenen Stadien bzw. HCC in einer Zirrhoseleber ist aufgrund des Parenchymschadens meist keine funktionelle Resektabilität gegeben. Ein weiterer Nachteil der Resektion in einer zirrhotischen Leber ist das bestehende hohe Entartungsrisiko der restlichen Leber bzw. sog. de-novo-HCC als Spätrezidive (Llovet et al. 1999). Daneben belegen Studien, dass das alleinige Vorhandensein einer Leberzirrhose mit einer erhöhten Komplikationsrate und Letalität bei operativen Eingriffen assoziiert werden (del Olmo et al. 2003). Nach heutigem Kenntnisstand bietet eine Lebertransplantation für Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer Zirrhose die beste Chance auf ein Langzeitüberleben (Baccarani et al. 2007, Vennarecci et al. 2007). Die komplette Hepatektomie beseitigt somit außer dem oftmals multizentrischen HCC auch das maligne Entartungspotential der Zirrhoseleber selbst. Weiterhin werden durch die Transplantation auch die mit einer Leberzirrhose assoziierten Komplikationen, wie etwa die portale Hypertension, therapiert. Aufgrund der vielfältigen Behandlungsverfahren ist es im Hinblick auf eine optimale Therapieplanung wichtig die extrahepatische HCC-Manifestation bei klinischer Relevanz auszuschließen z.B. Lungen- bzw. Knochenmetastasen (Moser 2010). Eine exakte HCC-Stadiengerechte Klassifikation wird in der Literatur vielfach nicht vorgenommen und schränkt somit die Vergleichbarkeit der Therapiemöglichkeiten ein.

2.6 Richtlinien zur Lebertransplantation bei HCC

Hierfür wurden im Jahre 1996 die Mailand (Milan)-Kriterien durch Mazzaferro publiziert (Mazzaferro et al. 1996). Das heißt wie oben erklärt sind zur Transplantation besonders Patienten mit einem solitären Herd < 5 cm oder bei multiplem Befall maximal 3 Herde mit jeweils < 3 cm ohne begleitende Häm- oder Lymphangiosis geeignet. Eine Modifikation dieser allgemein anerkannten Kriterien beinhaltet die BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification)-Einteilung, die von der American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) und der European Association for

the Study of Liver Disease (EASL) empfohlen wird und derzeit ein in vielen Zentren verwendetes staging-System darstellt. Hierbei werden neben der größen- und anzahlmäßigen Tumorausbreitung der Allgemeinzustand sowie die Leberfunktion herangezogen. Es wird in ein Frühstadium (Stadium A), Zwischenstadium (Stadium B), fortgeschrittenes Stadium (Stadium C) sowie ein Endstadium (Stadium D) unterschieden (Llovet et al. 1999, Bruix et al. 2005). Eine neuere weniger restriktive Interpretation stellen die sogenannten UCSF (University of San Francisco)-Kriterien ($\leq 6,5$ cm durchmessender Einzelherd, ≤ 3 Herde bis maximal 4,5 cm Durchmesser, ≤ 8 cm Gesamttumorlast) dar. In Anbetracht des Mangels an Organen und der guten Ergebnisse der Transplantation bei benignen Erkrankungen ist die Erweiterung der Indikationsstellung aus onkologischen Gründen wünschenswert, jedoch derzeit nur mittels Leberlebenspende realisierbar. Im Januar 2007 wurde der MELD-score (Model End-stage Liver Disease) als Basis der Zuteilung von postmortalen Spenderlebern bei Eurotransplant eingeführt. Der MELD-score basiert auf drei Parametern, die von Wissenschaftlern der Mayo Klinik in den USA 2002 als die zuverlässigsten Prädiktoren des Verlaufes einer schweren, transplantationspflichtigen Lebererkrankung (und der erwarteten verbleibenden Lebensdauer) herausgefiltert wurden: Bilirubin, Kreatinin und Blutgerinnungszeit (gemessen anhand der INR = international normalized ratio) (Gelling et al. 2006). Falls innerhalb der letzten 4 Wochen eine Dialyse durchgeführt wurde wird der Kreatininwert gleich 4 gesetzt. Der Score liegt zwischen 6 und 40 Punkten. Je höher der Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit, binnen 3 Monaten ohne Transplantation zu sterben (Wiesner et al. 2003). So beträgt die 3 Monatsletalität bei MELD 40 etwa 98 %. Neben dem labMELD wird für Kinder unter 12 Jahren der pediatric MELD und bei Ausnahmefällen, für die sogenannte standard exceptions (SE) zuerkannt werden, der exceptional MELD angewandt.

Der zugewiesene match MELD ist ein score eines individuellen Patienten, der sich hinsichtlich Dringlichkeit und Erfolgsaussichten für vergleichbare Patienten mit anderen Lebererkrankungen berechnet. Dies kann der labMELD, pediatric MELD oder exceptional MELD sein, in allen Fällen jedoch der für den Patienten günstigste MELD-score. Die Gruppe der SE beinhaltet eine Anzahl definierter Krankheiten. Für Deutschland hat die Bundesärztekammer neben anderen Erkrankungen auch das HCC in die Gruppe der SE eingeordnet, wobei jedem Empfänger eine Liste mit Kriterien zugeordnet wird, um den Status SE zuerkannt zu bekommen. Diese Liste kann je nach Eurotransplant-Land unterschiedlich sein. Die Patienten auf der Warteliste zur Transplantation werden re-

regelmäßig reevaluiert und der MELD entsprechend angepasst. Der match MELD wird entsprechend einer Zunahme der 3-Monatssterblichkeit alle 3 Monate auf Antrag des Transplantationszentrums erhöht, falls der Patient zwischenzeitlich noch nicht transplantiert wurde.

Für das HCC gelten bei einem initialem match MELD entsprechend einer 3-Monats-Mortalität von 15 % eine Höherstufung in 3 Monatsschritten - entsprechend einer Zunahme der 3-Monats-Mortalität von +10 % folgende Kriterien: Tumor zwischen 2 und 5 cm bzw. bis zu 3 Tumoren kleiner als 3 cm Größe, ist frei von extrahepatischen Metastasen und makrovaskulär invasivem Wachstum (Milan-Kriterien).

Die HCC-Diagnose erfolgt hierbei durch:

1. Biopsie oder
2. AFP > 400 ng/ml und ein positiver Befund mit Hypervaskularisation mit Hilfe eines bildgebenden Verfahrens (Spiral-CT, MRT, Angiografie) oder
3. Zwei positive Befunde mit Hypervaskularisation mit Hilfe zweier verschiedener bildgebender Verfahren (Spiral-CT, MRT, Angiografie). Zwei Techniken müssen verwendet worden sein.

Zusätzlich:

1. Patienten müssen auch zum Zeitpunkt der Höherstufung in 3-Monatsschritten die Milan-Kriterien erfüllen.
2. Patienten, die im Verlauf nachweisbar die oben genannten matchMELD Kriterien aufwiesen, jedoch zum Zeitpunkt der Anfrage durch Behandlung nur noch eine Läsion < 2 cm oder keine Läsion mehr aufweisen, erfüllen ebenfalls die match MELD Kriterien.

Ausschlusskriterien: Patienten mit Läsionen, die durchgehend (ggf. auch trotz Downstaging) die Milan-Kriterien nicht erfüllen (Bundesärztekammer 2007).

2.7 Die transarterielle Chemoembolisation-TACE

Das interventionell-radiologische Therapieverfahren der TACE beruht auf der selektiv regionalen intraarteriellen Applikation einer chemotherapeutischen Substanz mit anschließender temporärer vaskulärer Occlusion der tumorversorgenden Leberarterien. Grundlage bildet die duale Gefäßversorgung der Leber über das arterielle und portove-

nöse System zu jeweils 25 % bzw. 75 % (Breedis C et al. 1954, Taniguchi H et al. 1994). Auf der Basis der arteriellen Hypervaskularisation innerhalb des Tumors stellt die transarteriell applizierte Zytostatikakonzentration einen entscheidenden Parameter für das Ausmaß der Tumorzerstörung dar. Zusätzlich werden durch die Kombination der lokalen Chemotherapie und der durch die vaskuläre Embolisation hervorgerufenen Ischämie innerhalb des Tumors synergistische Effekte zur Erzielung einer maximalen Tumornekrose hervorgerufen.

Mittels TACE wird eine hohe Dosis des Zytostatikums gezielt an die Tumorzellen gebracht, wobei die Kontaktzeit zwischen den Zytostatika und den Tumorzellen verlängert wird. Somit ist das Ausmaß der Emboliseinlagerung ein wichtiger Parameter. Da ausschließlich eine arterielle Chemoembolisation des Tumors erfolgt, ist keine kritische Ischämie des Leberparenchyms bzw. systemische Ausbreitung des Zytostatikums zu erwarten. Bei einer Beschränkung der HCC auf ein Lebersegment bzw. -subsegment ist aufgrund der modernen Kathetersysteme die selektive und superselektive Chemoembolisation auch bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und schlechter Leberfunktionsreserve möglich (Oi H et al. 1994, Nishimine K et al. 1994). Vor der transarteriellen Chemoembolisation eines HCC ist eine sorgfältige Abklärung des arteriellen Gefäßstatus mit Darstellung sämtlicher lebersorgenden Gefäßstämme notwendig. Aufgrund der vielfältigen Modalitäten sollte neben einer Übersichtsaortografie eine obere Mesenterico- und eine Cöliacografie durchgeführt werden. Die freie Durchgängigkeit der Portalvene erfolgt durch die sich anschließende indirekte Portografie. Die TACE wird neben der lokal ablativen Intention vor allem zur Überbrückung von Patienten, die auf der Warteliste zur Transplantation stehen, als sog. „Bridging-Verfahren“ eingesetzt. Der neoadjuvante Einsatz der TACE erfolgt in diesem Zusammenhang zum downsizing des Tumors bzw. zur Vermeidung einer Progression und gegebenenfalls zur Verhinderung eines drop out von der Organwarteliste. Weitere Indikationen ergeben sich postoperativ nach Transplantation bei der Therapie von Rezidivtumoren (Vogl et al. 2007).

Als Zytostatika kommen Doxorubicinhydrochlorid (Adriamycin = ADM), Epirubicin, Mitomycin C, Cisplatin, Fomofur und Neocarzinostatin sowohl einzeln als auch in Kombination zur Anwendung (Lewis et al. 2006, Solomon et al. 1999, Konno et al. 1983, Cejna 2006).

Die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin, die zur Stoffgruppe der natürlichen Antitumor-Antibiotika gehören, gelten als Standardchemotherapeutika (Uchida H et al. 1993). Das erste Anthrazyklin, das in der Onkologie verwendet wurde, war Daunorubicin, welches seit 1971 im Wesentlichen zur Behandlung der Leukämie eingesetzt wird. Doxorubicin war das erste Analogon zu Daunorubicin, das sowohl bei der akuten Leukämie, Lymphomen als auch einer Vielzahl solider Tumoren eingesetzt wird (Mross KB 1994). Bekannte Nebenwirkungen der Anthrazykline sind Nausea, Vomitus, Myelosuppression, Kardiotoxizität und Alopezie (Cersosimo RJ et al. 1986). Für die therapeutische Embolisation von Blutgefäßen stehen verschiedene Materialien zur Verfügung. Je nach gewünschtem Verschlusscharakter (peripher, zentral oder kapillär) werden die verschiedenen Embolisat-Materialien selektiv oder superselektiv in die entsprechenden Gefäße eingebracht, um die arterielle Strombahn mehr zentral oder peripher zu occludieren (Kauffmann et al. 1988). Als Embolisat-Materialien werden Lipiodol, Polivinylalkoholpartikel (PVA), Gelatinemikrosphären, autologe Blutkoagel, hydrolysierte Kartoffelstärke sowie DC-Beads (ein Embolisat-Mikrosphärenprodukt mit PVA) eingesetzt. Lipiodol-Ultra-Fluid ist das jodierte Fettsäureäthylester des Mohnsamenöls. Ursprünglich wurde es bei der direkten Lymphographie angewandt. Die selektive Anreicherung in malignen Lebertumoren nach arterieller Injektion wurde zuerst von Nakakuma beschrieben (Nakakuma et al. 1979). Aufgrund seiner Viskosität, Röntgendichte und seines lipiden Charakters dient es bei der TACE als Embolisationsmittel, Kontrastmittel und Trägersubstanz. HCC-Läsionen akkumulieren das Lipiodol gleichmäßig, während metastatische Läsionen Lipiodol vor allem in der Peripherie und nur geringfügig im Zentrum anreichern (Konno et al. 1994). Aus dem tumor-freien Leberparenchym wird das Lipiodol mit einer Halbwertszeit von ca. 3 Tagen vollständig abgebaut. Stärkemikrosphären (DSM) bestehen aus einer dreidimensional vernetzten, hydrophilen Stärkematrix, die aus hydrolysiertes Kartoffelstärke gewonnen wird (Nilsson et al. 1992). Die Halbwertszeit von Spherex beträgt durchschnittlich 25 Minuten (Lindberg et al. 1984). Gelfoam ist ein wasserunlösliches, nicht-elastisches, poröses Produkt, dessen Occlusionsmechanismus auf einer Kombination von mechanischer Verlegung und Thrombozytenaggregation beruht (Kauffmann et al. 1996). Bei DC-Beads handelt es sich um biokompatible, hydrophile, nicht resorbierbare und präzise kalibrierte Hydrogel-Mikrosphären aus Polyvinylalkohol (PVA), die mit hoch-löslichem Doxorubicin beladen werden. Im Tumor wird das Zytostatikum über einen Zeitraum von ca. 14 Tagen gegen Wasser ausgetauscht und protrahiert freigesetzt. Dies ist im

Vergleich zur „klassischen“ TACE weitaus wirksamer, da die Microsphären bei der Wasseraufnahme quellen und die Strombahn final verschließen. Eine explizite superselektive Sondierung der Tumorstrombahn ist notwendig, da keine Rekanalisation möglich ist. Wenn die superselektive Vorgehensweise nicht gelingt, sollten DC-Beads nicht angewandt werden. Die Größe der DC-Beads variiert zwischen 100-300 µm, 300-600 µm und 700-900 µm [Tabelle 9].

Tabelle 9: Embolisate im Vergleich

Embolisat	Größe	Dauer der Occlusion
Lipiodol		1 Woche
Gelatine-Partikel Schwamm/ Pellets	1-2 mm	2 Wochen
Stärke Mikrosphären	0,1-0,3 mm	ca. 80 Minuten
Autologe Blutgerinsel	variabel	> 2 Wochen
Polivinylalkohol	50 - 250 µm	permanent
DC-Beads	100 - 900 µm	permanent
Embosphären (Trisacrylmikrosphären)	100 - 700 µm	permanent

Die Chemoembolisation von Lebertumoren ist kontraindiziert bei einer Reduktion des portalen Flusses (thrombotischer oder tumorös bedingter Verschluss des Pfortaderhauptstammes bzw. bei Patienten mit retrogradem Pfortaderfluß), bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz, d.h. Patienten mit einer Lebercirrhose im Stadium C, Myelodepression (Leukozyten < 2,0/nl, Thrombozyten < 100000/ul), bei bekanntem hepatorenalem Syndrom (Kreatinin im Serum > 3,0 mg/dl), bei obstruktivem Ikterus (Bilirubin im Serum > 3,0 mg/d), bei einem Tumorbefall > 75 % der Leber, bilio-digestiven Anastomosen, manifester Encephalopathie sowie bei Fernmetastasierung und Peritonealkarzinose. Eine relative Indikation zur Chemoembolisation besteht in Form des bridging, wenn eine OP-Indikation z.B. zu einer Lebertransplantation gestellt wird (Auer 2001).

2.7.1 Prä-und postinterventionelle klinische Maßnahmen

Die Behandlung erfolgt unter stationären Bedingungen, Aufklärung am Vortag, Nahrungskarenz über mindestens 12 Stunden, Einnahme der regulären Medikation, Anlage eines peripheren i.v. Zuganges, ggf. Enthaarung der rechten oder linken Leiste und Hautdesinfektion, Überwachung mit Pulsoxymeter/Blutdruckmessung.

Folgende Untersuchungen werden durchgeführt:

- Klinische Untersuchung,
- Großer Laborstatus incl. Tumormarker,
- Abdomen-CT mit und ohne Kontrastmittel,
- Sonografie des Abdomens,
- Röntgen-Thorax.

Folgende Einschlusskriterien sollten als Voraussetzung für die Durchführung der Chemoembolisation erfüllt werden:

- Karnofsky-Index > 50 %,
- Durchgängigkeit und orthograde Perfusion der Pfortader,
- Ausreichende Leberfunktion (Bilirubin \leq 2,5 mg/dl, Cholinesterase \geq 1 kU/l, Thromboplastinzeit/Quick > 50 %),
- Ausreichende Nierenfunktion (Kreatinin \leq 2,5 mg/dl),
- Keine gravierenden Blutbildveränderungen (Hb \geq 10 g/dl, Leukozyten \geq 20000/ μ l, Thrombozyten \geq 100000/ μ l).

Periinterventionell werden die Patienten symptomorientiert mit Sedativa, Antiemetika, Analgetika, Antipyretika therapiert.

In den Tagen nach Intervention werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Blutbild- und Serumkontrollen,
- Sonografie des Abdomens,
- Computertomografie des Abdomens.

2.7.2 Technische Ausstattung

Die Untersuchung bzw. Behandlung erfolgt auf einem sterilen Standard Angio-Tisch.

2.7.3 Durchführung der transarteriellen Chemoembolisation

In Seldinger-Technik wird nach Lokalanästhesie in der Arteria femoralis eine F5-Schleuse platziert. Nach Gerinnungsprophylaxe mit 5000 i. E. Heparin und antibiotischer Abschirmung sowie Gabe von 1 Ampulle Kevatril und 15 mg Dipidolor erfolgt die selektive Sondierung mit einem Sidewinder- oder Cobra-Katheter über die Arteria mesenterica superior, wobei eine indirekte Portografie durchgeführt wird. Bei Nachweis des freien Pfortaderabstroms Weiterführung der Intervention mit Übersichtsangiografie

des Truncus coeliacus und selektive Angiografie der Arteria hepatica communis. Anschließend selektive Angiografie der Arteria hepatica propria mit Darstellung der tumorversorgenden Gefäße. Die Gefäßanatomie bzw. -anomalie, die Tumolvaskularisation und evtl. Gefäßstenosen bzw. -verschlüsse können so erfasst werden. Anfertigung eines Serienangiogramms mit Tischplattenverschiebung und maschineller/manueller Druckinjektion von Ultravist 300.

Nach Platzierung des Therapiekatheters im zu embolisierenden Gefäßbereich gegebenenfalls supraselektive Positionierung des Trackersystems unter Verwendung eines koaxialen Kathetersystems in den Feedergefäßen. Flussgesteuerte Injektion der öligen Emulsion bestehend aus Lipiodol und einem Chemotherapeutikum bzw. Zytostatikabeladener DC-Beads. Nach postinterventioneller angiografischer Dokumentation Entfernung der Schleuse, 15 Minuten manuelle Kompression und Anlage eines Druckverbandes. Während des stationären Aufenthaltes wird auf reichliche Flüssigkeitszufuhr geachtet.

2.8 Statistische Auswertung

Die univariate statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS Version 16. Verteilungsunterschiede wurden mit dem exakten Fischer-Test bzw. dem λ^2 -Test auf statistische Signifikanz überprüft. Überlebensraten wurden nach Kaplan-Meier und Unterschiede mit dem log-Rank-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

3. Zielsetzung und Fragestellung

Kann die Anwendung der TACE mit kurativer Intention vor einer Lebertransplantation die Überlebenschancen eines Patienten mit HCC in Leberzirrhose verbessern?

Um diese Frage zu beantworten soll eine Evaluierung des TACE-Erfolgs in Bezug auf die Tumordestruktion vorgenommen werden, welche sich in der anhand der Bildgebung ermittelten morphologischen Tumorentwicklung nach RECIST-Kriterien und der Beurteilung der Tumornekrose in den Explantaten orientiert.

Weiterhin wird das Langzeitüberleben in Abhängigkeit der Faktoren: Milan- und RECIST-Kriterien, Alphafetoprotein, Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Embolisate und Zytostatika, TACE-Zyklen sowie Grad der Tumornekrotisierung untersucht. Zudem wird das Langzeitüberleben in Abhängigkeit des Therapieerfolges der TACE ermittelt.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

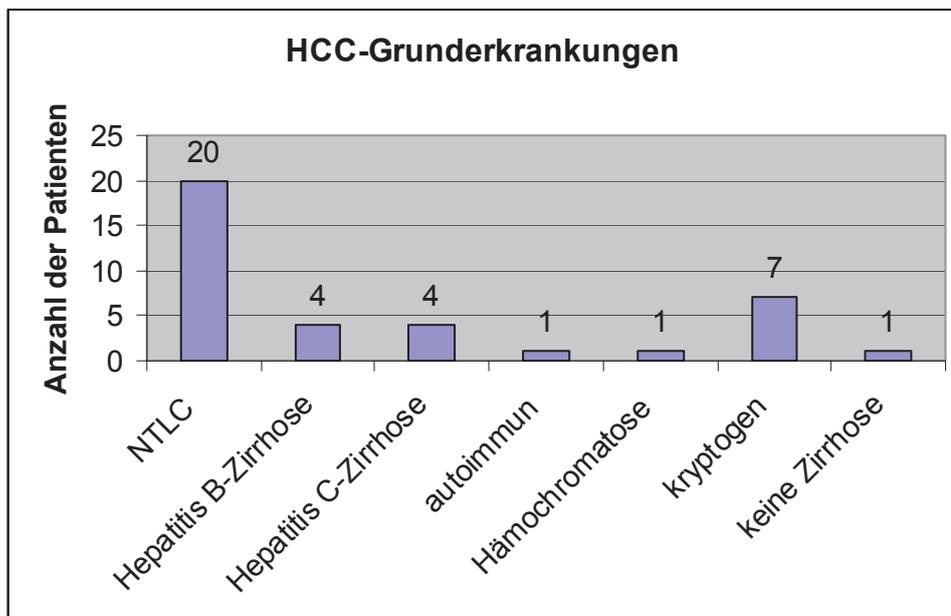
In der vorliegenden Arbeit wird eine retrospektive Analyse aller Patienten, welche in einem Zeitraum von 12 Jahren (01.01.1996 bis 31.12.2008) wegen eines HCC in Leberzirrhose in Jena transplantiert worden sind und vor der Transplantation als Bridging in kurativer Intention eine oder mehrere transarterielle Chemoembolisationen erhielten, vorgenommen. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich bis zum 31.03.2010 oder bis zum Tod.

In diesem Zeitraum wurden im Klinikum der Universität Jena insgesamt 638 Patienten mit einer HCC-Erkrankung, davon 3 Mischformen (HCC/CCC), behandelt. Insgesamt erfolgten in diesem Zeitraum 75 Lebertransplantationen bei HCC, davon zehn Leberlebenspenden. Der Altersmedian beträgt 63 Jahre (range 26 und 88 Jahre). 505 Patienten (79,2 %) waren männlich, 133 (20,8 %) Frauen. In dieser Studie sind 38 Patienten erfasst, die an einem primären HCC erkrankt waren und sich vor einer Lebertransplantation einer oder mehrerer transarterieller Chemoembolisationen unterzogen. Bei zwei der 38 Patienten erfolgte die TACE-Behandlung in auswärtigen Kliniken, bei den Übrigen im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der FSU Jena. Die Lebertransplantationen erfolgten allesamt in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena. 33 Patienten waren männlich, 5 Patienten Frauen. Der Altersmedian dieser Patienten beträgt 62 Jahre (range 43 und 71 Jahre). Die Datenerhebung erfolgte anhand des Studiums der Krankenakten, Anfragen bei vorbehandelnden Kliniken und Befragung der weiterbehandelnden Hausärzte.

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 63 technisch erfolgreiche transarterielle Chemoembolisationen durchgeführt. Bei weiteren 10 Patienten musste sie interkurrent aus anatomischen oder pathologisch-funktionellen Gründen abgebrochen werden. 21 Patienten wurden einmal, zehn Patienten zweimal, sechs Patienten dreimal und ein Patient viermal chemoembolisiert. Bei 36 Patienten lag eine Leberzirrhose vor, neunzehnmal im Stadium A, zwölfmal im Stadium B und zweimal im Stadium C nach Child-Pugh, vier Patienten wurden keinem Zirrhosestadium zugeordnet. Die Leberzirrhose aller Patienten bestand viermal auf dem Boden einer chronisch aktiven Hepatitis B, viermal Hepatitis C, einmal Autoimmunhepatitis. Zwanzigmal wurde sie nutritiv-

toxisch durch Alkoholabusus verursacht, einmal möglicherweise durch Chemikalienexposition am Arbeitsplatz. Bei den übrigen Patienten war die Ursache kryptogen. In einem Fall lag ein HCC in nicht zirrhotisch veränderter Leber vor in einem weiteren war eine Hämochromatose nachweisbar (Abbildung 3).

Abbildung 3: Verteilung der HCC nach der Grunderkrankung



Von den 38 Patienten befanden sich 17 im Okuda-Stadium I und 18 im Okuda-Stadium II. Bei den restlichen 3 Patienten aus den frühen 90er Jahren konnte retrospektiv keine genaue Klassifizierung nach Okuda-Kriterien vorgenommen werden.

4.2 Diagnosesicherung des hepatozellulären Karzinoms

In der bildgebenden Diagnostik kamen folgende Verfahren in unterschiedlicher Kombination zur Anwendung: Sonografie, Kontrastmittelsonografie, Computertomografie bzw. -dynamische CT-Angiografie, Magnetresonanztomografie (MRT), Positronen-Emissionstomografie (PET) sowie in direkter Vorbereitung zur Chemoembolisation die selektive Hepatikographie mit Darstellung der tumorversorgenden Gefäße. Die Diagnose HCC wurde bei allen 38 Patienten mittels Kontrastmittelsonographie und Angio-CT gestellt. Insgesamt wurden 30 PET-Untersuchungen durchgeführt, bei 12 Untersuchungen wurde eine maligne Mehrspeicherung beschrieben und gleichzeitig ein extrahepatisches Tumorwachstum ausgeschlossen. Die übrigen 18 PET-Befunde zeigten keine Mehrspeicherung und waren somit vermutlich gut differenzierte HCC's. Unter der Intention einer Leberresektion erfolgte in zwei Fällen die Explorativlaparotomie. In

einem anderen Fall wurde erst durch die Laparoskopie eine ausgedehnte Leberzirrhose diagnostiziert. Bei zwei Patienten führte die perkutane Feinnadelleberbiopsie zu keiner Bestätigung der Verdachtsdiagnose HCC. Die Diagnosesicherung gelang erst nach Aufarbeitung des Explantats. Bei vier weiteren Patienten konnte die Diagnose durch Biopsie gesichert werden.

4.3 Embolisate und Zytostatika

Die TACE erfolgte bis 2005 überwiegend unter Einsatz des Embolisates Lipiodol. Als Zytostatika kamen Cisplatin, Epirubicin und Doxorubicin sowohl einzeln als auch in Kombination zum Einsatz. Ab 2005 kamen hauptsächlich nur noch mit Epirubicin beladene DC-Beads zur Anwendung. Als Kontrastmittel wurde Ultravist 300 angewandt.

4.4 Vaskularisation des HCC

Anhand der Hepatikographie vor einer Chemoembolisation wurde in 31 Fällen der Vaskularisationsgrad semiquantitativ in Relation zum umgebenden Leberparenchym graduiert: viermal Grad 1, zweiundzwanzigmal Grad 2 und fünfmal Grad 3.

Grad 0 = hypovaskularisiert

Grad 1 = gering hypervaskularisiert

Grad 2 = mäßig hypervaskularisiert

Grad 3 = stark hypervaskularisiert

4.5 Tumormarker AFP

Von den insgesamt 38 Patienten konnten bei 36 Patienten AFP-Bestimmungen im Verlauf ausgewertet werden. Aufgrund der besseren Übersichtlichkeit wurden die AFP-Werte nach der letzten TACE bzw. unmittelbar vor der Lebertransplantation mit den Werten bei Diagnosestellung zur Auswertung herangezogen. Ausgehend von einem Normalwert von unter 20 ng/ml bei Erwachsenen lagen die Werte des HCC spezifischen Tumormarkers AFP bei 23 Patienten (63,9 %) initial als auch nach TACE im Normbereich. Bei den übrigen 13 Patienten (36,1 %) waren die AFP-Werte primär pathologisch erhöht (max. 69.502,1 ng/ml). Bei 3 dieser Patienten waren nach TACE normwertige AFP-Werte nachweisbar, bei 8 dieser Patienten kam es nach TACE zu einer deutlichen Verminderung, jedoch dennoch erhöhten AFP-Werten und bei 2 Patienten kam es zu keiner nennenswerten Veränderung.

4.6 Tumormorphologie

Es handelte sich bei 18 Patienten um Solitärtumoren der Größenausdehnung von 0,5 bis maximal 13,7 cm (Median 4,5 cm) und bei 20 Patienten um maximal fünf multifokale Tumoren (Median 2 Tumoren).

4.7 Veränderung der Tumormorphologie durch TACE

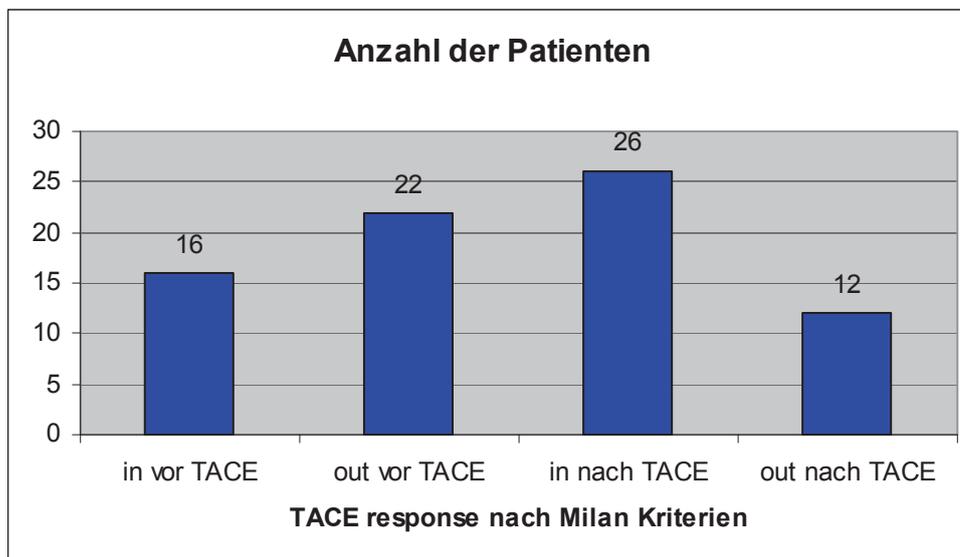
Die Dynamik der Tumormorphologie wurde immer durch Vergleich derselben Bildgebungsverfahren untersucht. Zumeist wurden hierfür CT-Bilder verglichen, wobei von jedem einzelnen Tumorherd die Diameter in 2 Ebenen bestimmt und der größte Diameter verglichen wurde. In wenigen Fällen erfolgte der Vergleich anhand von MRT-Bildern und bzw. von Kontrastmittel-Sonografie-Befunden.

Weiterhin wurde der Grad der vitalen und avitalen Tumoranteile in den Verlaufskontrollen nach TACE ermittelt und die Dynamik streng nach RECIST-Kriterien erfasst. Zudem erfolgte die Reevaluierung der Milan-Kriterien nach TACE.

4.7.1 Reevaluierung der Milan-Kriterien nach TACE

Im Rahmen der Diagnostik zur Evaluierung für eine Lebertransplantation erfüllten 16 Patienten die Milan Kriterien und 22 Patienten waren outside Milan. Nach technisch erfolgreich durchgeführten TACE-Behandlungen waren 26 Patienten inside Milan und 12 weiterhin outside Milan (Abbildung 4). Also fast die Hälfte der Patienten erfüllten erst nach einer TACE-Therapie die Milan-Kriterien, wodurch sich ihre Wartelistenposition und somit die Wartezeit signifikant verbesserten, während die 16 Patienten, welche primär die Milankriterien erfüllten ihren Status durch Vermeidung eines Tumorprogresses behielten.

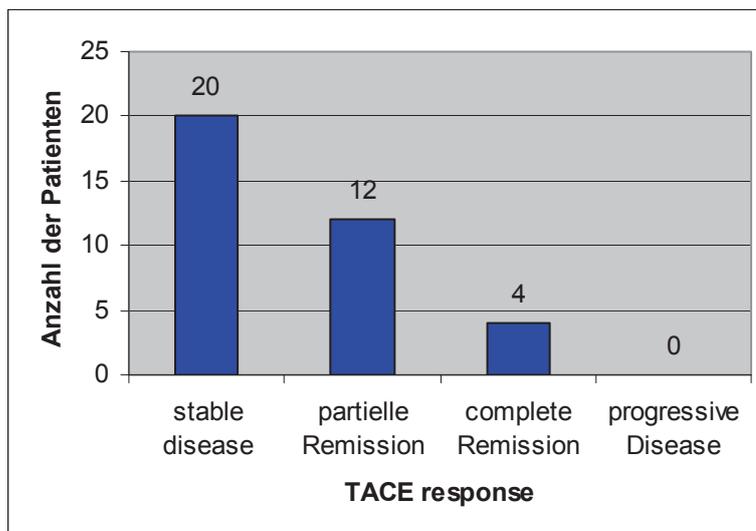
Abbildung 4: Reevaluierung der Milan-Kriterien nach TACE



4.7.2 TACE-Effekt nach RECIST

In der vorliegenden Arbeit wird das Ansprechen des HCC anhand der RECIST-Kriterien beurteilt. Leider war nur bei 36 Patienten eine exakte Bestimmung der RECIST-Kriterien möglich. Bei den übrigen zwei Patienten erfolgte die TACE-Behandlung an auswärtigen Kliniken bzw. unmittelbar vor der Transplantation, demzufolge kein Vergleich möglich war. Die Auswertung basiert ausschließlich auf der Berechnung von Ziel-Läsionen anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bildgebung. Bei Patienten mit mehrmaligen TACE-Zyklen erfolgte die Auswertung vor der ersten gegenüber der letzten TACE. Im Ergebnis der TACE-Behandlungen wurde zwanzigmal eine stable disease (55,6 %), zwölfmal eine partiellen Remission (33,3 %) und viermal eine Komplettremission (11,1 %) erzielt. Ein progressive disease fand sich nicht (Abbildung 5).

Abbildung 5: Response der TACE nach RECIST-Kriterien



4.8 Histopathologische Untersuchung der Explantatlebern

4.8.1 Tumorstadium

Das Tumorstadium pT1 wurde bei drei Patienten nachgewiesen, pT2 bei 13 Patienten, pT3 bei 6 Patienten, pT4 bei einem Patienten und bei den übrigen 15 konnte der Primärtumor aufgrund der vollständigen Tumornekrotisierung nicht klassifiziert werden (pTx).

Eine lokale Lymphknotenmetastasierung (pN1) war bei einem Patienten nachweisbar, 27 hatten keinen regionalen Lymphknotenbefall (pN0), bei 4 Patienten konnten die re-

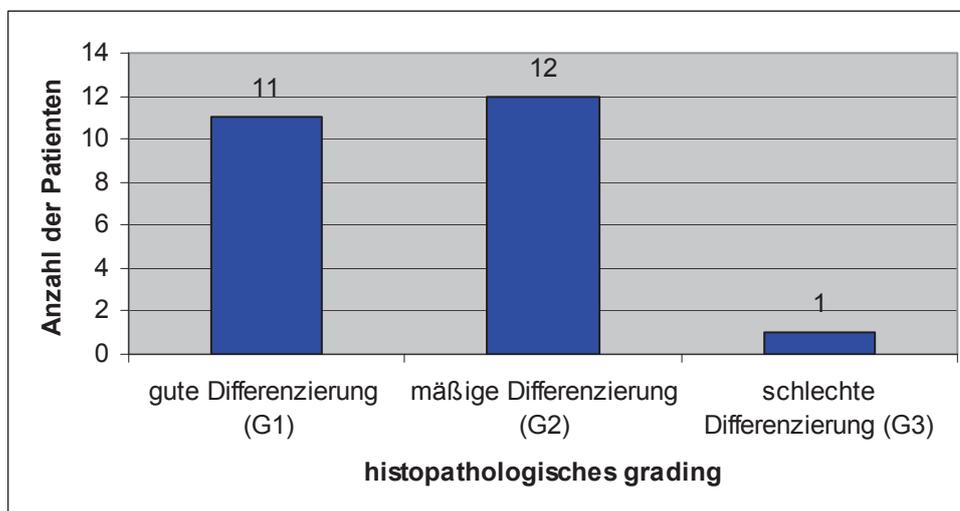
gionalen Lymphknoten nicht beurteilt werden (pNx) und bei den übrigen wurde keine Aussage gemacht. Ein Einbruch des Tumors in das Venensystem (pV1) wurde bei 9 Fällen beschrieben, in 18 Fällen ausgeschlossen (pV0), bei den restlichen lag (ebenfalls) keine Aussage vor. Eine Lymphgefäßinvasion (pL1) wurde bei einem Patienten beschrieben, bei einem weiteren konnte die Lymphgefäßinvasion nicht beurteilt werden (pLx), die übrigen wiesen keine Lymphgefäßinvasion (pL0) auf.

Das Stadium pMx sowie RO lag bei allen Patienten vor. Ebenso erfolgte bei allen Patienten die Diagnosesicherung (C4) durch definitive Chirurgie und pathologische Untersuchung.

4.8.2 Grading

Die histopathologische Aufarbeitung der HCC-Knoten der Explantatlebern zeigt in 11 Fällen (23,0 %) eine gute Differenzierung (G1), in 12 Fällen (65,2 %) eine mäßige Differenzierung (G2) sowie in einem Fall (8,8 %) eine schlechte Differenzierung (G3). Bei den restlichen Explantaten konnte, meist auf Grund kompletter Tumornekrosen, keine Bestimmung des Differenzierungsgrades vorgenommen werden (Abbildung 6).

Abbildung 6: Histopathologisches Grading

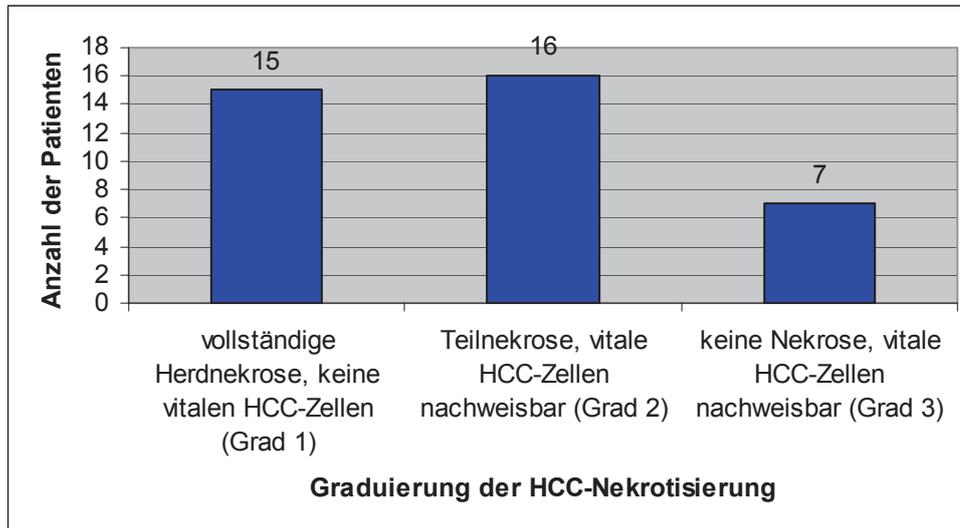


4.8.3 Der Nekrotisierungsgrad

Übereinstimmend wird festgestellt, dass die präoperative Diagnose eines HCC in jedem Fall dem histologischen Ergebnis der Explantatleber entspricht, wenn man unterstellt, dass es sich im Fall der kompletten Nekrose um nicht mehr nachweisbares Karzinomgewebe handelt. In 15 Explantatlebern (39,5%) war aufgrund der kompletten Nekrotisierung (Grad 1) kein HCC mehr nachweisbar, in 16 Lebern (42,1 %) fanden

sich neben Tumornekrosen noch vitale HCC-Strukturen (Grad 2), allerdings in sehr differenzierter quantitativer Betrachtung. Lediglich in 7 Fällen (18,4 %) wurde keine oder kaum eine Nekrotisierung (Grad 3) beschrieben (Abbildung 7).

Abbildung 7: Nekrosegraduierung der Explantatlebern



Die Abhängigkeit des Nekrosegrades von der Anzahl der TACE-Zyklen wird in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Abhängigkeit des Nekrosegrades von den TACE-Zyklen

TACE-Zyklen	Nekrosegrad Explantatleber			Gesamt
	Komplettnekrose	Teilnekrose	keine Nekrose	
1	6	8	7	21
2	5	4	0	9
3	4	3	0	7
4	1	0	0	1
Gesamt	16	16	7	38

Die Anzahl der TACE-Zyklen beeinflusst signifikant den Nekrosegrad der Explantate, d.h. mit wachsender Zahl von Zyklen nimmt die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Tumornekrose zu ($p = 0,02$) [Tabelle 15].

4.9 Die orthotope Lebertransplantation

Alle Patienten blieben während der Beobachtungs- und Kontrollzeit ab Evaluierung zur Lebertransplantation aktiv gelistet. Die Wartezeit vom Zeitpunkt der Listung bis zur Transplantation betrug im Median 8,7 Monate (range 1-29).

Im Patientenkollektiv wurde viermal eine Leberlebendspende vorgenommen, bei zwei Patienten erfolgte eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation.

4.10 Patientenoutcome nach Lebertransplantation

Alle Patienten wurden bis zu ihrem Tod oder bis zum 01.03.2010 nachbeobachtet.

In diesem Zeitraum sind 17 der 38 Patienten verstorben, 9 davon ohne Tumorrezidiv.

4.10.1 Rezidive nach Transplantation

Im Beobachtungszeitraum bis 01.03.2010 wurden bei fünf Patienten HCC-Lokalrezidive bildiagnostisch verifiziert, die palliativ behandelt wurden und im weiteren Verlauf zum Tod führten. Die mediane Überlebenszeit in dieser Gruppe beträgt 19 Monate (range 4 und 28). 5 Patienten mit einem Tumorrezidiv sind noch am Leben. Bei weiteren 16 überlebenden Patienten wurde bisher kein Tumorrezidiv diagnostiziert. 9 Patienten sind ohne Tumorrezidiv bei einer medianen Überlebenszeit von 11,5 Monaten (range 1 und 24) aus anderer Ursache verstorben.

4.10.2 Überleben nach Transplantation

Die mediane Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum beträgt im gesamten Patientenkollektiv 14 Monate (range 1-150). Die 1- und 5-Jahres Überlebensrate der 38 Patienten beträgt 89,5 % (34 Patienten) und 18,4 % (7 Patienten). 16 Patienten (42 %) sind innerhalb der 5-Jahresgrenze verstorben, 21 (55,3 %) waren am Stichtag am Leben.

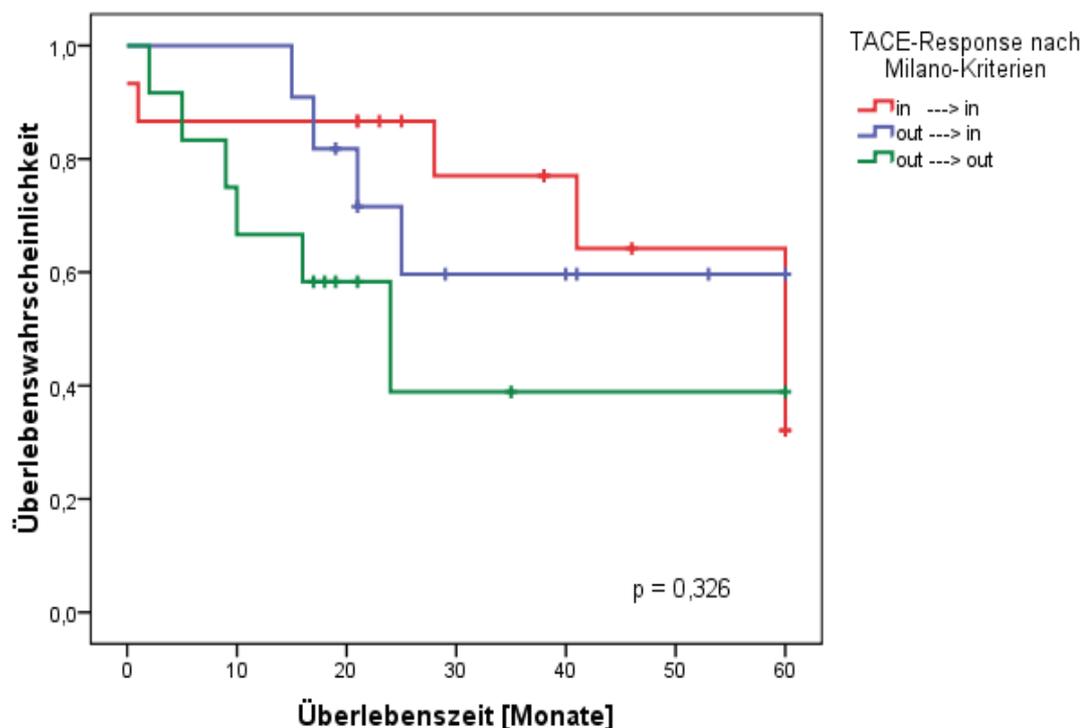
4.10.3 Das Langzeitüberleben nach LTx in Abhängigkeit der Milan Kriterien

Es werden bei insgesamt 36 Patienten 3 Gruppen verglichen: Patienten, welche primär Milan in waren, mit denen, die primär Milan out und nach erfolgter TACE Milan in waren und jene Patienten, welche auch nach erfolgter TACE Milan out blieben (in-in, out-in, out-out). Die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate der in-in Gruppe beträgt bei insgesamt 16 Patienten 92,3 % und 62,3 % bei einem Median von 26 Monaten (range 1-116). In der 9 Patienten umfassenden out-in Gruppe beträgt die 1- und 5 Jahres-Überlebensrate 100 % sowie 59,8 % bei einem Median von ebenfalls 23 Monaten (range 12-102). Die

1- und 5-Jahres-Überlebensrate der 11 Patienten umfassenden out-out Gruppe beträgt 74,3 % und 39,1 % bei einem Median von 7 Monaten (range 1-150).

Patienten mit HCC, welche primär die Milan Kriterien erfüllen, haben nach Transplantation ein vergleichsweise besseres Langzeitüberleben als Patienten, die Milan-out waren. Es wird außerdem noch deutlich, dass Patienten, welche initial nicht und erst nach erfolgreicher TACE die Milan Kriterien erfüllten, eine vergleichbar bessere Prognose aufwiesen. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant ($p = 0,326$) (Abbildung 8).

Abbildung 8: Abhängigkeit der Überlebensdauer von den Milan-Kriterien



4.10.4 Das Langzeitüberleben nach LTx in Abhängigkeit von den RECIST-Kriterien nach TACE

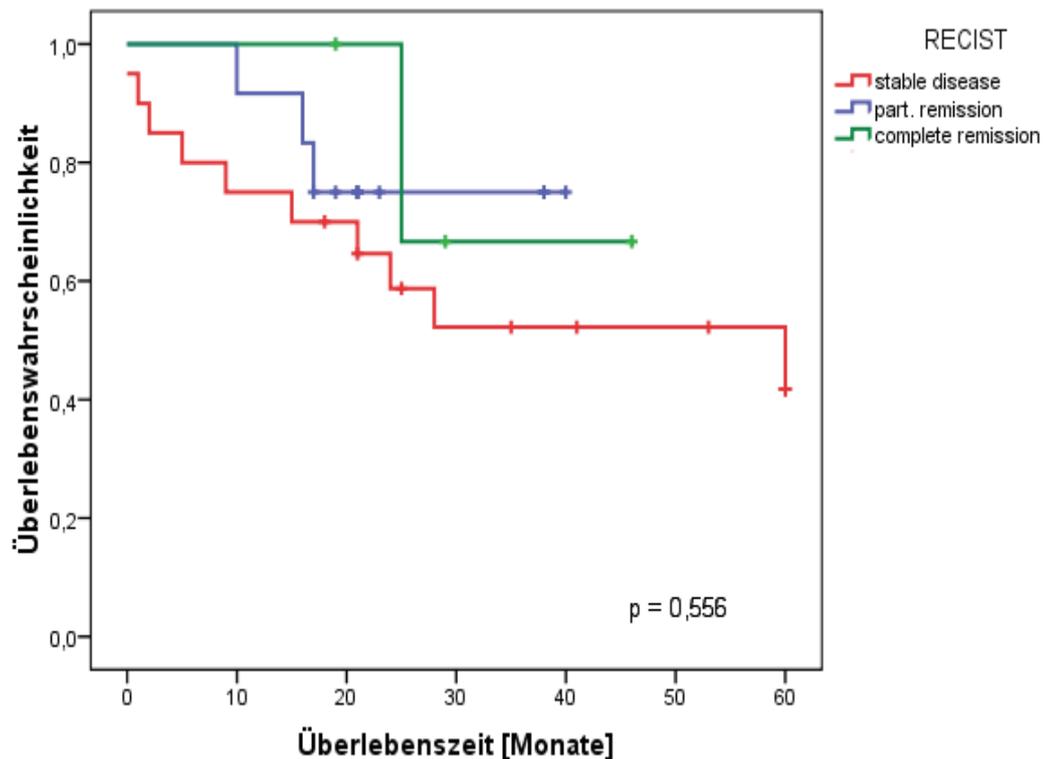
Von den insgesamt 36 Patienten werden 20 mit stable disease, 12 mit partial remission und 4 in der Gruppe complete remission ausgewertet.

Die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate in der SD-Gruppe beträgt 70 % und 40 % bei einem Median von 22,5 Monaten (range 1-150), in der PR-Gruppe 99,3 % nach einem und 71,4 % nach 3 Jahren und 3 Monaten bei einem Median von 22 Monaten (range 11-39), wobei 11 Patienten im Berichtszeitraum noch am Leben waren, und in der CR-Gruppe 100 % nach einem und 65,8 % nach 3 Jahren und 10 Monaten bei einem Median von

22,5 Monaten (range 17-46). 3 Patienten dieser Gruppe waren ebenfalls am 31.03.2010 noch am Leben.

Die Bewertung des TACE-Erfolges während des „bridging“ zeigt ein tendenziell besseres Langzeitüberleben der PR- und CR-Patienten gegenüber der SD-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht ($p = 0,556$). 3 von 4 Patienten der CR-Gruppe (75 %) sowie 11 der PR-Gruppe (91,7 %) waren zum Zeitpunkt des Studienendes noch am Leben. Das spiegelt sich auch in den Überlebensfunktionen wider (Abbildung 9).

Abbildung 9: Abhängigkeit der Überlebensdauer von RECIST

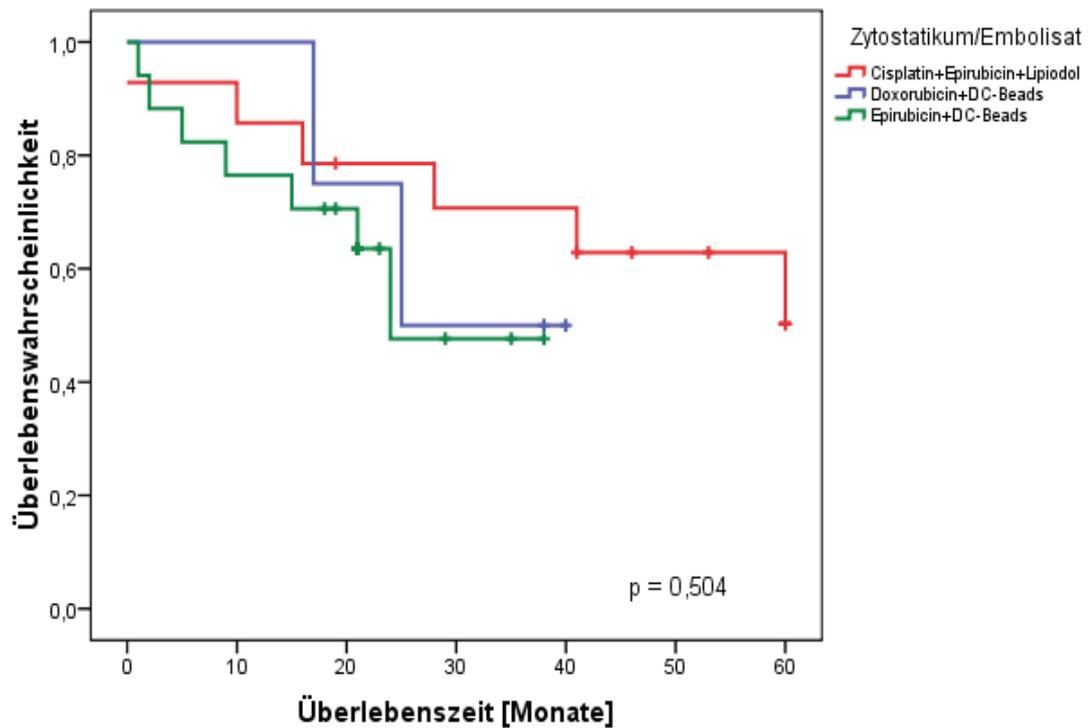


4.10.5 Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach TACE in Abhängigkeit von Embolisaten und Chemotherapeutika

Die TACE-Behandlungen bei 13 Patienten wurden mit der Kombination Cisplatin/Epirubicin/Lipiodol durchgeführt. Die 1- und 5-Jahres-Überlebenszeit beträgt 93,75 % und 46,1 % bei einem Median von 28 Monaten (range 5-150). In der Gruppe Doxorubicin/DC-Beads beträgt die 1-Jahres-Überlebenszeit 100 % und 50,2 % nach 3 Jahren und 4 Monaten bei einem Median von 11 Monaten (range 12-40) und in der Epirubicin/DC-Beads-Gruppe jeweils 75,8 nach einem Jahr und 48,2 % nach 3 Jahren und 3 Monaten bei einem Median von 8 Monaten (range 3-40).

Patienten, die mit Cisplatin/Epirubicin/Lipiodol behandelt worden sind, haben eine tendenziell größere Überlebenswahrscheinlichkeit als die anderen. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant ($p = 0,504$). Zwischen Doxorubicin und Epirubicin beladenen DC-Beads ist in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ebenfalls kein Unterschied festzustellen (Abbildung 10).

Abbildung 10: Abhängigkeit der Überlebensdauer vom Zytostatikum/Embolisat

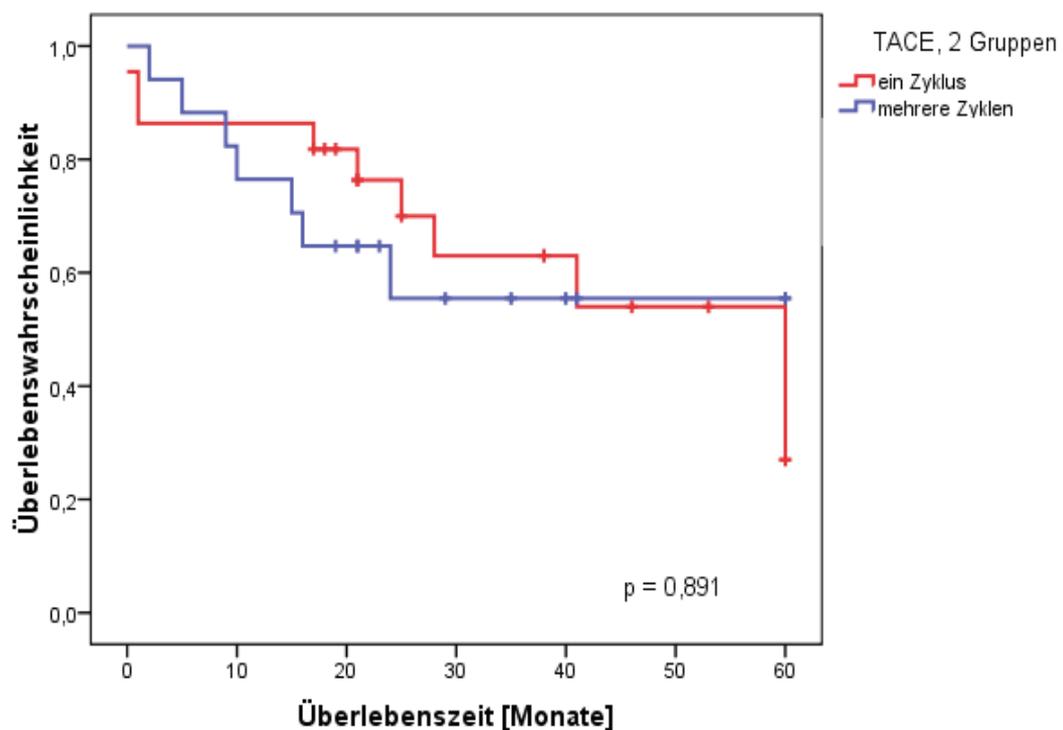


4.10.6 Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Anzahl der TACE-Zyklen

Die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe mit 1 Zyklus beträgt 86,2 % und 28,4 % bei einem Median von 23 Monaten (range 1-116), in der Gruppe mit 2 Zyklen 69,4 % und 54,8 % bei einem Median von 8 Monaten (range 1-150), in der Gruppe mit 3 Zyklen 75 % und 42,8 % bei einem Median von 10 Monaten (range 5-27) und in der Gruppe mit 4 Zyklen bei einem Patienten 100 % bei einer aktuellen Überlebensdauer von 22 Monaten.

Zur übersichtlicheren statistischen Auswertung werden die Gruppen mit mehreren TACE-Zyklen zusammengefasst. Die Anzahl der TACE-Zyklen zeigen in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit keine Unterschiede (Abbildung 11).

Abbildung 11: Abhängigkeit der Überlebensdauer von der Anzahl der TACE Zyklen



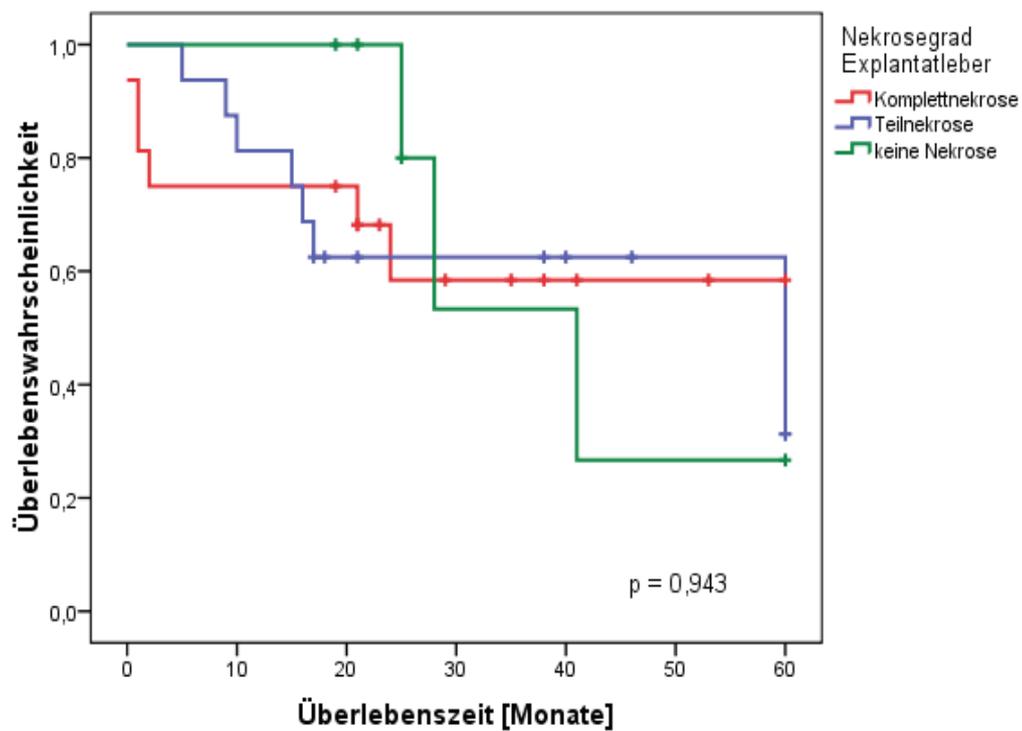
4.10.7 Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der HCC-Nekrotisierung

Von den 38 untersuchten Explantatlebern fanden sich 15 mit einer HCC-Komplettnekrose bzw. kein HCC-Gewebe, 16 mit einer Teilnekrose und 7 ohne Nekrotisierung.

Die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate in der ersten Gruppe beträgt 77,1 % und 61,4 % bei einem Median von 14 Monaten (range 1-102), in der zweiten Gruppe 81,2 % und 59,1 % bei einem Median von 13 Monaten (range 3-150) und in der Gruppe ohne Nekrotisierung 100 % und 27,3 % bei einem Median von 11 Monaten (range 5-116).

Tendenziell besteht ein Langzeitüberlebensvorteil bei Patienten, bei denen eine Teil- oder Komplettnekrose des Tumorherdes erzielt wurde, gegenüber denen ohne Tumorgewebezerstörung. Ein Unterschied zwischen vollständiger und teilweiser Nekrotisierung ist nicht festzustellen (Abbildung 12).

Abbildung 12: Abhängigkeit der Überlebensdauer vom Nekrosegrad



5. Diskussion

5.1 Die demografischen Daten

Der Altersmedian der 38 Patienten, die sich vor einer Lebertransplantation einer TACE-Therapie unterzogen beträgt 62 Jahre (range 43-71) und liegt im Vergleich mit anderen Arbeiten auf einer Ebene (Do Young Kim et al. 2006, Huppert et al. 2004, Sadick M et al. 2010). 33 Patienten (87,6 %) waren männlich. Die Wartezeit vom Zeitpunkt der Listung bis zur Transplantation betrug im Durchschnitt 8,7 Monate (range 1 und 29) und entspricht denen der Literatur [Tabelle 11].

Tabelle 11 Wartezeit zur Transplantation

Autor	Jahr	Patientenzahl	Wartezeit/Monate
Moench et al.	2008	100	10
Liese et al.	2011	39	9,5
Jena	2008	38	8,7

Die mediane Überlebenszeit beträgt 14 Monate (range 1-150) bis zum Stichtag 31.03.2010. 19 Patienten (50 %) überlebten 1 Jahr und 12 Patienten (31,5 %) 5 Jahre nach der Transplantation. Die 1- und 5-Jahresüberlebensraten sind mit denen der Literatur vergleichbar [Tabelle 12].

Tabelle 12: Überlebensraten nach Transplantation

Autor	Jahr	1-Jahr-Überleben	5-Jahres-Überleben
Otto et al.	2008	65,80 %	58,00 %
Jena	2008	50,00 %	31,50 %
Nemes et al	2011	60,50 %	35,00 %

Für höhere Tumorstadien werden in der Literatur deutlich schlechtere Resultate nach Transplantation mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 10 und 20 % angegeben (Pichlmayr R et al 1995).

5.2 Die Diagnostik

5.2.1 Die bildgebende und bioptische Diagnostik

Die Ultraschalluntersuchung ist das Hauptinstrument in der Überwachung von Zirrhose-Patienten in Bezug auf die HCC-Entwicklung. Fokale Leberherde bei HCC-Verdacht erfordern zur Abklärung mehrphasige bildgebende Verfahren wie Kontrastmittelsono-

grafie, Multidetektor-Computertomografie (CT), Positronenemissionstomografie (PET), PET-CT oder dynamische Kernspintomografie mit Kontrastmittel.

Im Patientengut waren die Tumoren bei 12 Patienten (17,9 %) in der Bildgebung mit den Pathologie-Ergebnissen identisch. 14 Läsionen (35,9 %) waren im Explantat kleiner, 13 (33,3 %) größer. Die Tumoranzahl war in 12 (31,6 %) der Fälle identisch, in 9 (23,7 %) Explantatlebern wurden weniger, in 17 (44,7 %) mehr Läsionen nachgewiesen.

In einer Studie fand Sotiropoulos bei 57 HCC-Patienten nach LTx 16 % mit präoperativ geringerer und 22 % mit höherer Tumoranzahl (Sotiropoulos et al. 2004).

So stellt neben der Beurteilung der Gefäßinfiltration insbesondere die Differentialdiagnose zwischen Regeneratknoten und kleinen multifokalem HCC in der zirrhotischen Leber ein großes Problem dar. Die Vermeidung falsch positiver oder falsch negativer Ergebnisse erfordert den Einsatz mehrerer bildgebender Diagnosemöglichkeiten, insbesondere bei Läsionen < 2 cm.

Studien haben gezeigt, dass die Gefahr der mikroskopischen vaskulären Invasion und Satelliten-Knoten bei Tumorgrößen < 2 cm deutlich steigt (Kojiro M. et al. 2005). Daher ist die Diagnose der sehr frühen HCC oder in-situ Karzinome mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für den Therapieerfolg auf eine Steigerung der Leistungsfähigkeit der bildgebenden Verfahren angewiesen (Llovet JM. et al. 2003). Die Diagnostik mittels Biopsie stellt eine große Herausforderung insbesondere bei falsch negativen Befunden dar und sollte daher immer in Verbindung mit den Möglichkeiten der Bildgebung angewandt werden.

Zur Lösung des Problems der Differenzierung von nekrotischem und HCC-Gewebe nach TACE kann die MRT-diffusions gewichtete (MR-DWI) Bildgebung genutzt werden (Zhonghua et al. 2008). Desweiteren arbeiten Forschungsgruppen an neuen Grundlagen zur HCC-Diagnostik wie der Immunfärbung (Di Tomaso et al. 2007), der Genexpression (Wurmbach et al. 2007) oder des Protein profiling (Feng et al. 2006).

5.2.2 Das AFP

Bei 13 von 36 Patienten wurde im Rahmen der Diagnostik ein erhöhter AFP-Wert gemessen, bei einem Maximalwert von 69.502 ng/ml. Die restlichen 23 Patienten waren AFP-normwertig. Nach TACE wurde bei 22 dieser initial normwertigen Patienten (60,3 %) keine AFP-Veränderung festgestellt. Bei einem Patienten wurde eine AFP-Erhöhung verifiziert. Von den 13 Patienten (36,1 %) mit primär erhöhten Werten wurde

nach TACE eine AFP-Verminderung erzielt, von denen 4 Patienten normwertig waren. Die Anzahl der TACE-Zyklen hatte dabei keinen Einfluss auf die AFP-Änderung. Ein Zusammenhang zwischen AFP-Ausgangswert bzw. AFP-Wert-Änderung während der TACE-Therapie konnte sowohl in Verbindung mit den RECIST-Kriterien als auch in Bezug auf das Überleben nach Transplantation nicht festgestellt werden. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen dem AFP-Wert und dem HCC-Grading nachgewiesen werden. Dies wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert. Sotiropoulos und Mitarbeiter beobachteten insbesondere bei HCC-Leberzirrhose-Patienten mit präoperativem AFP-Blutspiegel < 30 ng/ml und ohne „bridging“-Maßnahmen sehr hohe Gesamt- und Rezidiv-freie 4-Jahres-Überlebensraten von 96 % bzw. 95 % und schlussfolgerten, dass nach einer Lebertransplantation sogar bei fortgeschrittenem Tumorstadium ein Überlebensvorteil besteht, vorausgesetzt, dass keine „bridging“-Maßnahmen durchgeführt wurden. Patienten mit diesem Tumorprofil können ungeachtet der Milan Kriterien transplantiert werden (Sotiropoulos et al. 2007). Die Arbeitsgruppe von Wullstein verglich Patienten mit und ohne TACE-Therapie auf der Warteliste und resümierte, dass eine relative Veränderung des AFP durch die TACE nicht mit einem Überlebensvorteil korreliert. Als prognostisches Zeichen einer erfolgreichen TACE scheint ein postinterventionelles, normales AFP gewertet werden zu können (Wullstein C. et al. 2006). Eine direkt proportionale Korrelation eines erhöhten AFP mit schlechter Differenzierung, großer Tumormasse und Invasivität beschrieben mehrere Autoren und sehen AFP als einen Indikator für schlechte Prognose (Saffroy et al. 2007, Yao et al. 2007, Zhou et al. 2006, Debuyne et al. 2008). Außerdem werden in der Literatur erhöhte Serum-AFP-Werte bei fortgeschrittener chronischer Hepatitis C ohne Vorliegen eines HCC, ebenso bei weiblichen Zirrhose-Patienten und der schwarzen Rasse beschrieben (Di Bisceglie et al. 2005).

5.3 Die Vaskularisierung der HCC

Alle zur Auswertung vorliegenden 31 CT-, MRT- oder Sonografiebefunde zeigen eine Hypervaskularisierung der HCC, die bei 26 Patienten (69 %) gering bis mäßig und bei 5 Patienten (13 %) stark, sowohl prä- als auch postinterventionell nach TACE, angegeben wird. Das heißt sowohl in Bezug auf die Diagnostik ist der Tumolvaskularisierungsgrad direkt proportional zur Bestätigung eines HCC als auch ein Indikator für das Ansprechen einer TACE. Der Literaturvergleich entspricht unseren Ergebnissen. Eine Arbeitsgruppe von Ebied und Mitarbeitern fanden bei fortgeschrittenen inoperablen HCC nach adjuvanter TACE-Therapie einen Überlebensvorteil bei

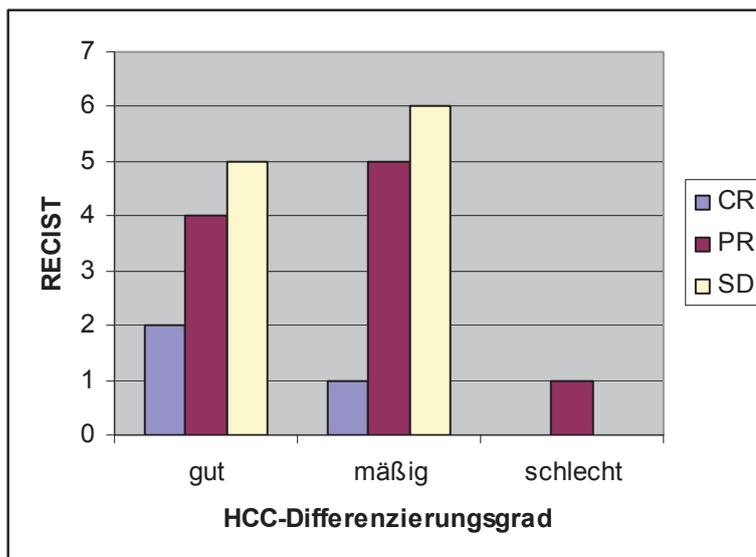
Patienten mit hypervaskularisierten Tumoren, die auf die TACE reagierten. Der Erfolg war proportional zur TumorgroÙe, wobei die Tumoranahl nicht relevant war (Ebied et al. 2003).

Alba und Mitarbeiter analysierten TACE-therapierte Patienten vor und nach einer Lebertransplantation und schlussfolgerten ebenfalls, dass der antitumorale Effekt bei hypervaskularisierten HCC mit einer Nekroserate von 79,2 % am grÙoÙten ist (Alba et al. 2008).

5.4 Der Differenzierungsgrad des HCC

Das histopathologische HCC-grading ist bei unserem Patientengut ein wichtiger Faktor der TACE-Therapie in Bezug zu den Milan-Kriterien. So erfÙllten 9 Milan out Patienten nach TACE die Milan-Kriterien, von denen 7 (77,7 %) eine gute HCC-Differenzierung aufwiesen. In der nach TACE-Therapie 11 Patienten umfassenden Milan out Gruppe waren die HCC bei 5 Patienten (45,5 %) nur mÙÙig differenziert. Es besteht eine signifikante AbhÙangigkeit ($p = 0,045$) zwischen dem HCC-Differenzierungsgrad und der Verbesserung der Milan-Kriterien nach TACE, d.h. je besser der Differenzierungsgrad, desto gÙnstiger ist die Prognose der Milan out Patienten auf ein relevantes „down staging“. DemgegenÙber gibt es zwischen Differenzierungsgrad und RECIST-Kriterien keine AbhÙangigkeit ($p = 0,741$) (Abbildung 13).

Abbildung 13: AbhÙangigkeit des HCC-Differenzierungsgrades von RECIST



Von den 24 zur VerfÙgung stehenden auswertbaren Befunden wurden mittels TACE bei jeweils 9 gut und 9 mÙÙig differenzierten HCC eine Komplett- bzw. Teilnekrose erreicht. Dies entspricht 75 % der Patienten. Tendenziell wird somit bei besserer HCC-

Differenzierung ein höherer Nekrosegrad erzielt. Allerdings besteht keine signifikante Abhängigkeit zwischen histopathologischem grading und Nekrosegrad ($p = 0,881$).

Ein statistisch signifikanter 5-Jahres-Überlebensvorteil nach Transplantation in Bezug zum Differenzierungsgrad besteht ebenfalls nicht ($p = 0,544$).

In der Literatur wird dem Differenzierungsgrad ein hoher Stellenwert beigemessen. Ein kritischer Punkt ist dabei jedoch die potentielle Änderung des G-Status während der Wartezeit und die Existenz verschiedener Differenzierungsgrade bei multifokalen HCC. Die Arbeitsgruppe von Tamura et al. berichtet in einer multivariaten Analyse, dass neben dem pTNM Stadium innerhalb der Milan-Kriterien das histologische Grading einen signifikanten Faktor für das Langzeitüberleben darstellt (Tamura S. et al. 2001). Kulesza und Mitarbeiter fanden nach diagnostischen Feinnadelbiopsien eine hohe Sensitivität für ein genaues Grading und eine hohe Spezifität bei schlechter Differenzierung (Kulesza P et al. 2004). Eine Arbeitsgruppe um Cillo berichtet über präoperativ bioptisch selektierte Patienten mit gut differenzierten Karzinomen nach Lebertransplantation mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 75 % sowie Rezidivfreiheit von 92 % und resümierte, dass ein routinemäßiges Tumorgrading vor einer Transplantation zur Auswahl der Patienten gerechtfertigt ist (Cillo U et al. 2004). Flemming, Wilkens und Kreipe postulierten, dass grading und staging des HCC neben dem TNM-System die wichtigsten prognostischen Faktoren darstellen und die Leberfeinnadelbiopsie eine sichere, sehr genaue und wirtschaftliche Diagnosemethode für die Therapiestrategie darstellt (Flemming et al. 2001). Sotiropoulos und Mitarbeiter kamen nach der Auswertung präoperativer Feinnadelbiopsien vor LTx zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem schlecht differenzierten HCC unabhängig von den Milankriterien eine schlechte Überlebensprognose haben (Sotiropoulos et al.2010). Auch Zhou et al. unterstützen die These der Prognosefaktoren histologisches grading und TNM staging für das Langzeitüberleben (Zhou L et al. 2008). Andere Autoren beschreiben in ihren Arbeiten neben der Vaskularisation das grading ebenfalls als prognostischen Überlebensfaktor (Hayashi et al. 1999, Jonas et al. 2001).

5.5 Die Embolisate und Zytostatika

Doxorubicin, Mitomycin und Cisplatin einzeln oder kombiniert in Verbindung mit den Embolisaten Lipiodol oder DC-Beads finden in anderen Zentren ebenso ihre Anwendung wie in Jena. Seit einigen Jahren kommen in Jena jedoch nur noch Epirubicin beladene DC-Beads zur Anwendung. Ein einheitliches Therapiekonzept hat sich bisher nicht durchsetzen können. Derzeit liegen kleinere randomisierte, kontrollierte Studien

und Metaanalysen vor. Ein Problem ist die Vielzahl der Kombinationen der verschiedenen Chemotherapeutika und Embolisationsmaterialien. Die größere, jedoch nicht signifikante Überlebensrate ($p = 0,504$) durch Verwendung eines Cisplatin/Epirubicin/Lipiodol-Gemisches unseres Patientenkollektives, welches in den ersten 10 Jahren nach 1996 in Jena vorwiegend zur Anwendung kam, wird in der Literatur nicht bestätigt.

Bei Verwendung von Lipiodol sollte eine komplette Auffüllung angestrebt werden, um eine daraus resultierende Sättigung des Tumorumfanges über 75 % zu erzielen.

Auch Vogl et al. sieht eine direkte Abhängigkeit der Überlebensrate vom Grad der Lipiodol-speicherung (Vogl et al. 2000).

Atypische Veränderungen in der mikroskopischen Anatomie des Lebergewebes durch Lipiodol oder lipiodolinduzierte entzündliche Reaktionen wurden nicht beobachtet, so dass kein negativer Einfluss auf das histologische Präparat besteht und die pathologische Diagnostik nicht erschwert wird (Gerhards et al. 2005).

Brown et al. verglichen die Embolise Gelfoam und PVA bei identischem Zytostatikum und statistisch ähnlichen Patientengruppen vor einer Transplantation und konnten keinen Überlebensvorteil einer Gruppen aufzeigen (Brown et al. 2005).

Lewis und Mitarbeiter sehen doxorubicinbeladene DC-Beads als praktikable Wirkstoffkombination für die TACE (Lewis et al. 2006).

Llovet et al. benutzten im Rahmen einer randomisierten Studie ein Gelatine-Schwamm-Gemisch mit besseren Ergebnissen für die Mischung mit Doxorubicin (Llovet et al. 2002).

Sadick beschreibt bei der Verwendung von DC-Beads neben der MRT-gesicherten Tumormassenreduktion eine vergleichsweise hohe 1-Jahres-Überlebensrate (Sadick 2010).

Bei der Anwendung neuer Embolisationsmittel wie Gelatinemikrosphären werden eine größere Penetration und ein noch präziserer Verschluss kleinerer tumorversorgender Gefäße beobachtet. Diese Eigenschaften basieren auf der erniedrigten Akkumulationsrate dieser Substanzen, ihrer glatten und hydrophilen Oberfläche und ihrer Formbarkeit, die das Risiko eines selten auftretenden Katheterverschlusses minimieren und auch die Penetration kleinerer Blutgefäße erleichtern (Basile et al. 2004).

Einzelne Autoren geben autologen Blutkoageln den Vorzug vor Gelfoam mit der Begründung der besseren Tolerierung vom Leberparenchym (Kwok et al. 2000, Gunji et al. 2003).

Infolge der Entwicklung innovativer Kathetertechnik mit Superselektierung von tumorspezifischen feeder-Gefäßen ist die Zunahme der Anwendung zytostatikabeladener Mikrosphären in jüngster Zeit erklärbar. Bei den Zytostatika kommt Doxorubicin am häufigsten zum Einsatz.

Die Überlebensraten bei Verwendung eines Doxorubicin/Lipiodol-Gemisches zur TACE waren besser als die der alleinigen transarteriellen Embolisation (Takayusa et al. 1987). Cisplatin, ein weiteres effektives und häufig benutztes Chemotherapeutikum zur Behandlung des HCC zeigt in randomisierten Studien insgesamt keine verbesserten Überlebensraten (Pelletier et al. 1998). Als Chemotherapeutikum wird weiterhin die Substanz Mitomycin C verwendet, die bei der TACE-Therapie des HCC in der Regel mit Lipiodol und/oder anderen Chemotherapeutika kombiniert werden soll, da die Wirksamkeit unter hypoxischen Bedingungen höher ist. Auch Kombinationen von Doxorubicin, Cisplatin und Mitomycin sind möglich (Cejna 2006).

Neuere Therapieansätze von Gish et al. beinhalten die Kombination von TACE mit dem Immunmodulator Thymalfasin (thymosin alpha-1) (Gish et al. 2009).

5.6 Der Nekrosegrad

Eine tendenzielle Abhängigkeit besteht zwischen dem Nekrosegrad und dem Langzeitüberleben. Das bedeutet, je höher der Nekrosegrad und damit die Destruktion des Tumorgewebes, desto länger überlebten die Patienten nach der Transplantation. Signifikant abhängig ist wiederum der Nekrosegrad von der Anzahl der TACE-Zyklen ($p = 0,02$). Die Schlussfolgerungen in der Literatur sind sehr unterschiedlich. Gattoni und Mitarbeiter untersuchten in einer Multicenterstudie Patienten nach einer TACE-Behandlung und beobachteten im Ergebnis das quantitative Nekroseausmaß als Überlebenskriterium. Sie bestätigen damit unser Ergebnis (Gattoni et al. 1998). Eine Arbeitsgruppe um Moreno Planas kommt bei einer Studie von TACE-behandelten Patienten mit großen und multifokalen HCC während des bridging zu gleichen Ergebnissen (Moreno Planas et al. 2005). Wong LL schlussfolgerte eine tumornekrose induzierende Therapie als erfolgreiche Maßnahme vor einer Transplantation (Wong et al. 2004). Belghiti et al. postulieren demgegenüber, dass durch die TACE induzierte komplette Tumornekrosen sowohl kein überzeugendes Argument für ein Verweilen auf der Warteliste zur Lebertransplantation darstellen als auch das Überleben danach nicht verlängern. Allerdings kann durch die TACE als Bridging möglicherweise eine Tumorprogression und somit ein drop out von der Warteliste verhindert werden (Belghiti et al. 2008).

Das Auftreten von Rezidiven nach Lebertransplantation in Abhängigkeit vom Grad der Nekrose wurde von Ravaioli und Mitarbeitern untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Teilnekrose einen Rezidivrisikofaktor nach Transplantation darstellt (Ravaioli et al 2004).

5.7 Die Milan-Kriterien

Von den 38 zur Lebertransplantation gelisteten Patienten befanden sich bei Diagnosestellung 16 innerhalb der Milan-Kriterien und 22 außerhalb. Nach der TACE-Therapie erfüllten 26 Patienten die Milan-Kriterien, die restlichen 12 blieben „milan out“.

Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wurden hatten eine niedrigere Überlebenschance als die, die sich permanent innerhalb der Kriterien befanden bzw. bei denen ein erfolgreiches down staging erzielt wurde. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Die HCC-Rezidive fanden sich vorwiegend bei Patienten, die außerhalb der Milan-Kriterien transplantiert wurden. Eine Veränderung der HCC in Größe und Zahl in der Bildgebung korreliert nicht immer mit dem HCC-Nekrosegrad der Explantate. Obwohl in der Literatur eine kontroverse Diskussion geführt wird, zeigen unsere Ergebnisse eine Bestätigung der Patientenauswahl nach Milan-Kriterien.

Chapman und Mitarbeiter konstatierten bei ausgewählten Patienten nach erfolgreichem down staging innerhalb der Milan-Kriterien eine gute Überlebens- und geringe Rezidivrate (Chapman et al. 2008). Kim do und Mitarbeiter fanden in einer Studie eine höhere Überlebensrate bei „Milan in“ Patienten als solche, die durch TACE downgestaged wurden und resümierten die Milan-Kriterien als wichtiges Auswahlkriterium bei HCC-Patienten zu einer Lebertransplantation (Kim do et al. 2006). Graziadei und Mitarbeiter bestätigen diese These der niedrigeren Überlebens- und höheren Rezidivrate der Milan out transplantierten Patienten (Graziadei et al. 2003). Auch Nemes und Mitarbeiter konnten den höheren Grad an Überlebensraten bei Milan in im Vergleich zu downgestagten primär Milan out Patienten bestätigen, wobei die Anzahl der Herde einen größeren Einfluss als die Herdgröße ausübt (Nemes et al. 2011).

Macaron resümierte in einer Arbeit, dass das Tumolvolumen analog der Milan-Kriterien zur Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko und schlechter Überlebensrate herangezogen werden soll (Macaron et al. 2010).

Auch Otto und Mitarbeiter würdigen in mehreren Studien die Milankriterien als wichtigen Prognosefaktor für das Langzeitüberleben nach Transplantation und unterstreichen die TACE-Wirkung als Selektionskriterium für den Transplantationserfolg (Otto et al. 2006).

Herber und Mitarbeiter konnten diese Aussage in einer Studie mit bioptisch gesicherten HCC-Patienten nicht bestätigen und schlussfolgerten das Milan-Stadium als unabhängigen Prognosefaktor für Überlebens- und Rezidivraten ohne statistische Relevanz (Herber et al. 2005).

Vogl und Mitarbeiter bescheinigen der TACE auf der Grundlage der Ergebnisse der aktuellen Literatur bei der neoadjuvanten Therapie vor der Lebertransplantation bei 70 % der Patienten einen tumorkontrollierenden Effekt und, obwohl umstritten, einen Faktor auf der Warteliste zur Lebertransplantation (Vogl 2009).

Demgegenüber fanden Lesurtel und Mitarbeiter bei einer Medline database Studie (1990-2005), die auf der Basis des Grading Systems des Oxford Centre for Evidence-based Medicine erstellt wurde, keine überzeugenden Beweise für eine Erweiterung der bestehenden Kriterien zur Transplantation infolge TACE-Behandlungen auf der Warteliste. Es gibt keine ausreichende Begründung eines Nutzens der TACE-Behandlungen vor Transplantation, weder für die frühen noch für die fortgeschrittenen HCC. Allerdings erhöht die TACE nicht das Risiko von postoperativen Komplikationen (Lesurtel et al. 2006). Perez Saborido und Mitarbeiter kommen nach einer Analyse zum gleichen Ergebnis der Wirkungslosigkeit der TACE-Therapie vor einer Lebertransplantation in Bezug auf Überleben und Rezidivrate (Perez Saborido et al. 2005).

5.8 Die RECIST-Kriterien

Im Ergebnis der TACE, überwiegend basierend auf CT- bzw. MRT-Befunden wurde im Patientengut zwanzigmal ein stable disease (55,6 %), zwölfmal eine partiellen Remission (33,3 %) und viermal eine Komplettremission (11,1 %) erzielt. Ein progressive disease fand sich nicht. Die Überlebensrate der SD-Gruppe betrug im Median 22 Monate (range 1-150), die der PR-Gruppe im Median 22 Monate (range 11-39) sowie die der CR-Gruppe im Median 22,5 Monate (range 17-46). Der Beobachtungszeitraum der beiden letzten Gruppen beträgt allerdings 3 Jahre und 3 Monate bzw. 3 Jahre und 10 Monate. Jeweils ein HCC-Rezidiv fand sich in der CR- und in der PR-Gruppe, die übrigen in der SD-Gruppe. Die Ergebnisse entsprechen den wenigen vergleichbaren Arbeiten der letzten Jahre, d.h. die Überlebenswahrscheinlichkeit ist tendenziell bei den HCC am größten, bei denen eine teilweise oder komplette Remission erfolgte.

Molinari und Mitarbeiter fanden bei der Untersuchung nordamerikanischer Patienten, die sich einer TACE-Behandlung unterzogen hatten, nach 6 Monaten bei 31 % eine PR, bei 60 % ein SD und bei einem Patienten eine CR bei einer 3-Jahres-Überlebenszeit von 50 % (Molinari et al. 2006).

Forner und Mitarbeiter schlussfolgerten in ihrer Arbeit, dass zur TACE-Bewertung nach RECIST-Kriterien die Tumornekrotisierung einen wichtigen Faktor darstellt (Forner et al. 2009). Guang Chen und Kollegen verglichen die Ergebnisse der Perfusion vor und nach TACE-Behandlungen mittels CT und fanden eine Korrelation zwischen Perfusionsänderung und RECIST-Kriterien, d.h. keine signifikanten Unterschiede in der SD-Gruppe, eine Verminderung in der CR- und eine signifikante Erhöhung in der PD-Gruppe (Guang Chen et al. 2008). Die neueren (modified)-mRECIST-Kriterien basieren auf dieser Grundlage des intra-tumoralen arteriellen enhancements (Lencioni R, Llovet J. 2010). Otto und Mitarbeiter schlussfolgerten in einer Arbeit, dass Patienten mit biologisch weniger aggressiven Tumoren (mindestens SD-Fälle) für eine Transplantation geeignet sind, selbst wenn sie die Milan Kriterien nicht erfüllen (Otto et al. 2007). In einer Studie von Kirchhoff und Mitarbeitern mit nicht operablen HCC-Patienten nach TACE-Behandlungen schlussfolgerten sie anhand der RECIST-Kriterien einen erfolgreichen toxizitätseingeschränkten TACE-Einsatz in der palliativen Therapie (Kirchhoff et al. 2007).

6. Schlussfolgerungen

Bei Patienten mit nachgewiesener Leberzirrhose und dem klinischen Verdacht auf ein hepatocelluläres Karzinom muss zeitnah eine zielgerichtete umfangreiche bildgebende und laborchemische Diagnostik erfolgen, um einen optimalen Therapieerfolg zu gewährleisten. Auf eine bioptische Sicherung kann bei eindeutiger Diagnose und vor einer unmittelbar geplanten Lebertransplantation verzichtet werden. Allerdings ist ein präoperativ erfolgtes Tumorgrading ein Prognosefaktor für das Langzeitüberleben. RECIST- und Milan-Kriterien sowie der HCC-Tumormarker AFP können der prognostischen Abschätzung des Verlaufes nach einer Transplantation dienen. HCC-Patienten mit einer Reduktion oder Beseitigung der Tumormasse nach einer TACE-Therapie (partielle und komplette remission) besitzen tendenziell ein besseres tumorfreies Langzeitüberleben. Die Milan-Kriterien haben einen direkten Einfluss auf die Wartelistenposition zur Lebertransplantation, sodass ein Downstaging nach TACE von „Milan out“ zu „Milan in“ die Wartezeit drastisch verkürzt. Die Überlebenschancen der „Milan in“-Patienten ist nach der Transplantation am größten. Die TACE ist ein geeignetes Mittel, eine Remission von HCC-Herden zu erzielen bzw. eine Tumorprogression zu verlangsamen und somit das Milan-Stadium zu beeinflussen. Das histopathologische grading und der Vaskularisationsgrad der hepatocellulären Karzinome sind dabei wichtige Voraussetzungen für den TACE-Erfolg.

Die Bestimmung des Nekrosegrades der HCC der explantierten Lebern dient zur Abschätzung der postoperativen Lebenserwartung nach sowie zur Evaluierung der Diagnose und des therapeutischen Effektes vor der Lebertransplantation. Eine vollständige Tumordestruktion als Grundlage eines besseren Langzeitüberlebens sollte angestrebt werden.

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist sowohl allein als auch in Verbindung mit anderen adjuvanten Maßnahmen für ein bridging auf der Warteliste zur Lebertransplantation geeignet.

Neben dem Bridging kann sie in Abhängigkeit ihrer direkten Wirkung auf den Tumor das outcome nach der Lebertransplantation beeinflussen. Die Wahl der Chemotherapeutika als auch der Embolisate ist nicht relevant. Mehrere TACE-Zyklen erscheinen vorteilhaft. Da die klinische Relevanz der TACE in einem Überlebensvorteil besteht, stellt sich die Frage diese auch im Vorfeld einer Leberlebendspende vermehrt einzusetzen.

Literaturverzeichnis

- Auer C. 2001. Transarterielle Chemoembolisation der Leber bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, cholangiozellulärem Karzinom oder Lebermetastasen (Dissertation). München: Ludwig-Maximilians-Universität.
- Alba E et al. 2008. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. *Am J Roentgenol.* 190(5):1341-1348.
- Baccarani U, Benzoni E et al. 2007. Superiority of transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 39(6):1898-18900.
- Baer HU, Holzinger F, Feodorovici M, Buchler MW. 1998. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma *Ther Umsch*, 55:127-133.
- Basile A, Rand T, Lomoschitz F et al. 2004. Trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of bone Neoplasm. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 27:495-502.
- Bechtel W, Wright KC, Wallace S, Morier B. 1986. An experimental evaluation of microcapsules for arterial chemoembolization. *Radiology* 154:25-29.
- Berger F. und Reiser M. 2008. Neue bildgebende Strategien zum Monitoring molekularer Pharmakotherapien bei GIST. *Der Radiologe*, 48(9):832-838.
- Bergstrand CG, Czar B. 1956. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest.* 8(2):174.
- Belghiti J, Carr BI, Greig PD, Lencioni R, Poon RT. 2008. Treatment before liver transplantation for HCC. *Ann Surg Oncol.* 15(4):993-1000.
- Bosch FX, Ribes J, Diaz M et al. 2004. primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterologe*, 2:6-11.
- Breedis C, Young G. 1954. The blood supply of neoplasma of the liver. *Am J Path* 30:969.
- Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, Fundakowski CE, Lisker-Melman M, Chapman WC, Crippin JS. 2005. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents. *J Vasc Interv Radiol.* 16(12):1661-1666.
- Bruix J, Sherman M. 2005. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 42:1208-1236.
- Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG.2007. *Dtsch. Arztebl.* 12:808.
- Carrasco Ch, Soo CS, Chuang VP, Wallace S. 1983. Transcatheter management of hepatic neoplasms. *Appl Radiol* 12:47-54.

Caselmann WH, Blum HE, Fleig WE, Huppert PE, Ramadori G, Schirmacher R, Sauerbruch T. 1999. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol.* 37:353-365.

Cehna M, 2006. Chemoembolisation bei hepatozellulärem Karzinom (HCC). *J Gastroenterol Hepatol*, 5:12-16.

Cersosimo R, Waun KH. 1986. Epirubicin: a review of the pharmacology, clinical activity and adverse effects of an adriamycin analogue. *J Clin Oncol* 4:425-429.

Chapmann et al. 2008. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to down-stage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg.* 248(4):617-625.

Chen MF, Hwang TL, Jeng LB, Wang CS, Jan YY, Chen SC. 1994. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 129:738-742.

Chevret S et al. 1999. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol* 31(1):133-141.

Child CG, Turcotte JG. 1964. Surgery and portal hypertension. IN: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia. Saunders: 50-64.

Chuang VP, Wallace S. et al. 1982. Therapeutic Ivalon embolization of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 138(2):289-294.

Cillo U, Vitale A, Bassanello M. et al. 2004. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 239(2):150-159.

Debruyne EN, Delanghe JR. 2008. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications. *Clin Chim Acta.* 395(1-2):19-26.

Del Olmo JA, Flor-Lorente B et al. 2003. Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. *World J Surg* 27(6):647-652.

Di Bisceglie AM et al. 2005. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: Results from the HALT-C Trial. *Journal of Hepatology.* 43(3):434-441.

Dittrich, Christian. 2008. Planung und Durchführung klinischer Phase-II-Studien. *Onkologie*, 31(Suppl.2):46-52.

Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E et al. 2007. Diagnose Wert von HSP70, glypican 3 und Glutamin-Synthetase in hepatozellulären Knoten in Leberzirrhose. *Hepatology.* 45:725-734.

Do Young Kim et al. 2006. Milan criteria are useful predictors for favourable outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation after transarterial chemoembolization. *World J Gastroenterol* 12(43):6992-6997.

Ebied OM et al. 2003. Evaluation of response to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 97(4):1042-1050.

- Edmondson HA, Steiner PE. 1954. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 7(3):462-503.
- Eggel H. 1910. Über das primäre Carcinom der Leber. *Beiträge zur pathologischen Anatomie zur allgemeinen Pathologie* 30:506-604.
- El-Sertag HB, Rudolph KL. 2007. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 132(7):2557-2576.
- Eswaran et al. 2011. Transarterial Chemoembolization for HCC in Patients With Extensive Liver Transplantation Waiting Times. *Angiology* Juli 6.
- Feng JT, Shang S, Beretta L. 2006. Proteomics für die Früherkennung und Behandlung des hepatozellulären Karzinoms. *Oncogene*. 25:3810-3817.
- Flemming P, Wilkens L, Kreipe HH. 2001. Histopathological diagnosis of primary tumors. *Pathologe*. 22(3):184-190.
- Forner A et al. 2009. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 115(3):616-623.
- Gattoni F et al. 1998. Survival of 184 patients with hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver treated with chemoembolization. *Radiol Med*. 95(4):362-368.
- Gerhards A, Mildenerger P, Herber S et al. Möglicher Nutzen und Auswirkung einer Lipiodolmarkierung auf die Histologie beim hepatozellulärem Karzinom. *Fortschr Röntgenstr*. 177:1380-1386.
- Gerling T, et al. 2006. Einführung des MELD score bei Eurotransplant. *Lebenslinien aktuell*, 11:2.
- Gomaa AL, Khan SA, Toledano MB et al. 2008. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 14:4300-4308.
- Götz M, Wilutzky R, Altendorf-Hofmann A, Settmacher U. 2010. Kurative Therapieansätze für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. *Verdauungskrankheiten*. 28/1:13-22.
- Guang Chen et al. 2008. Computed tomography perfusion in evaluating the therapeutic effect of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 14(37):5738-5743.
- Gish RG, Gordon SC, Nelson D, Rustgi V, Rios I. 2009. A randomized controlled trial of thymalfasin plus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 3:480-489.
- Graziadei IE et al. 2003. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl*. 9(6):557-563.

- Greten TF, Wedemeyer H et al. 2006. Prävention Virus-assoziiierter Karzinomentstehung: AM Beispiel des hepatozellulären Karzinoms. Deutsches Ärzteblatt 103:A-1817.
- Greten T; Manns MP. 2008. Das hepatozelluläre Karzinom-Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. UNI-MED SCIENCE: 53.
- Greten TF, Medikamentöse Therapie des hepatozellulären Karzinoms. 2009. Viszeralmedizin. 25:1-1.
- Gunji T, Kawauchi N, Akahane M et al. 2003. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma less than 2 centimeters by transcatheter arterial chemoembolization with autologous blood clot. J Clin Gastroenterol. 36:347-351.
- Hecht EM, Holland AE. et al. 2006. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: gadolinium-enhanced 3D T1-weighted MR imaging as a stand-alone sequence for diagnosis. Radiology 239(2):438-447.
- Hamilton SR, Aaltonen LA. 2000. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization classification of tumours. Lyon, IARC Press.
- Hamilton SR, Aaltonen LA. 2000. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization classification of tumours. Lyon. IARC Press.
- Hayashi M, Matsui O et al. 1999. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. AJR Am J Roentgenol. 172(4):969-976.
- Herber S, Schneider J, Brecher B, Höhler T, Thelen M, Otto G, Pitton MB. 2005. TACE: therapy of the HCC before liver transplantation - experiences. Rofo. 177(5):681-690.
- Huppert PE, Lauchart W et al. 2004. Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: Welche Faktoren bestimmen Therapieansprechen und Überleben? Fortschr Röntgenstr. 176:375-385.
- Joon oP et al. 2003. Japanese Journal of Oncology 33:533-537.
- Jonas S. et al. 2001. Vascular Invasion and Histopathologic Grading Determine Outcome After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis. Hepatology. 33:1080-1086.
- Jonas S, Mittler J et al. 2007. Living donor liver transplantation of the right lobe for hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a European center. Liver Transpl 13(6):896-903.
- Kauffmann G, Richter G. 1988. Embolisationsmaterialien In: Günther RW, Thelen M (HRSG) Interventionelle Radiology. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Kemeny N. 1992. Review of regional treatment of liver metastases in colorectal cancer. Semin Oncol, 19, Suppl 3:155-162.
- Kew MC. 1986. The development of hepatocellular carcinoma in humans, Cancer Surv, 5:719-739.

- Khan MA., et al. 2000. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 32(5):792-797.
- Kim do Y et al. 2006. Milan criteria are useful predictors for favourable outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation after transarterial chemoembolization. *World J Gastroenterol.*12(43):6992-2997.
- Kirchhoff TD et al. 2007. Transarterial chemoembolization using degradable starch microspheres and iodized oil in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of tumor response, toxicity and survival. *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.* 6(3):259-266.
- Kudo M, Chung H and Osaki Y. 2003. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol*, 38(3):207-215.
- Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma – a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome.1998.*Ann Surg* 228:479-490.
- Kulesza P, Torbenson M, Sheth S, Erozan YS, Ali Sz. 2004. Cytopathologic grading of hepatocellular carcinoma on fine-needle aspiration.*Cancer.* 25. 102(4):247-258.
- Kojiro M, Roskams T. 2005. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic tumors. *Semin Liver Dis*, 25:133-143.
- Konno T. 1990. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer* 66:1897-1903.
- Konno T, Kai Y, Yamashita R, Nagamitsu A, Kimura M. 1994. Targeted chemotherapy for unresectable primary and metastatic liver cancer. *Acta oncologica* 33(3):133-137.
- Konno T, Maeda H, Iwai K et al. 1983. Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 19:1053-1065.
- Kwok P, Lam TW, Chan S et al. 2000. A randomized clinical trial comparing autologous blood clot and gelfoam in transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 32: 955-964.
- Lencioni R, Llovet J. 2010. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* 30:52-60.
- Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. 2006. Transarterial Chemoembolization as a Bridge to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Analysis. *Am J of Transplantation* 6:2644-2650.
- Lewis Al, Gonzalez MV, Lloyd AW et al. 2006. DC Bead: In Vitro Characterization of a Drug-delivery Device for Transarterial Chemoembolization. *JVIR*, 17:335-342.
- Liese J. et al.2011.<http://www.egms.de/static/en/meetings/dgch2011/11dgch181.shtml>.

Lindberg B, Lote K, Teder H. 1984. Biodegradable starch mikrospheres. A new medical toll. In: microspheres and drug therapy. Pharmaceutical, Immunological and Medical Aspects. Amsterdam. Elsevier: 153-158.

Llovet JM, Bru C, Bruix J. 1999. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 19(3):329-338.

Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. 2003. Treatment of the hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 362:1907-1917.

Llovet JM, Fuster J et al. 1999. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 30(6):1434-1440.

Llovet JM, Real MI, Montana X et al. 2002. Arterial embolisation or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Lancet.* 359:1734-1739.

Llovet JM, Bruix J. 2008. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology,* 48(4):1312-1327.

Macaron C et al. 2010. Total tumor volume predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation in patients beyond Milan or UCSF criteria. *Transplantation proceedings.* 42(10):4584-92.

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R. 1996. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med,* 334:693-699.

Matsuno N, et al. 2008. ABO-Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation Proceedings.* 40;2497-2500

Meier V, et al. 2007. Ein Jahr MELD-Score – Auswirkungen auf die Lebertransplantation. *Hepatitis & more,* 2:8-11.

Miller WJ, Baron RL, Federle MP. 1994. Malignancies in patients with cirrhosis: CT-Sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology.* 193:645-650.

Moreno Planas JM et al. 2005. Efficacy of hepatocellular carcinoma locoregional therapies on patients waiting for liver transplantation. *Transplant Proc.* 37(3):1484-1485.

Munoz N, Bosch X. 1987. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak K, Hrsg. *Neoplasmas of the liver.* Tokyo. Springer Verlag, 3-19.

Moench Ch, Strey C, Hofmann W, Sarazzin C, Zeuzem S, Bechstein WO. <http://www.egms.de/en/meetings/dgch2008/08dgch530.shtml>.

Molinari M et al. 2006. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a North American cancer centre. *Clin Oncol.* 18(9):684-692.

Moser C. 2010. Bildgebende Diagnostik beim hepatozellulären Karzinom. *Verdauungskrankheiten.* 28/1;9-12.

- Mross KB. 1994. Klinische und pharmakologische Untersuchungen zur Pharmakokinetik, Metabolisierung, Pharmakodynamik und Toxizität von Anthrazyklinen. Aktuelle Onkologie 76. W. Zuckschwerdt Verlag.
- Nakashima T, Kojiro M. 1986. Pathologic characteristics of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 6(3):259-266.
- Nemes B et al. 2011. The impact of Milan criteria on liver transplantation for hepatocellular carcinoma: first 15 years experience of the Hungarian Liver Transplant Program. *Transplantation proceedings*. 43 (4):1272-4.
- Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, Sakaguchi H, Hirohashi S, Nishimura Y, Guo O, Ohishi H, Nagano N, Yoshioka T, Ohue S, Fukui H. 1994. Segmental transarterial chemoembolization with lipiodol mixed with anticancer drug for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow up CT and therapeutic results. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 33(suppl):60-68.
- Nilsson B, Gunnarsson K. 1992. Experimental and clinical basis for practical guidelines for the use of spherex In: *An update on regional treatment of liver cancer: the role of vascular occlusion*. Wells Medical England.
- Nzeako UC, Goodman ZD. et al. 1996. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 105(1):65-75.
- Oi H, Kim T, Kishimoto H, Matsushita M, Tateishi H, Okamura J. 1994. Effective cases of transcatheter arterioportal chemoembolization with high-dose iodized oil for hepatocellular carcinoma. *Cancer chemotherapy pharmacology* 33(suppl):69-73.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al. 1985. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. *Cancer*, 56:918-9
- Omata M, Tateishi R et al. 2004. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 127(5Suppl1):159-166.
- Otto G. 2007. Transarterial chemoembolization before liver transplantation in 60 patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc.* 39(2):537-539.
- Otto G et al. 2008. <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgch2008/08dgch161.shtml>.
- Otto G et al. 2006. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 12(8):1260-1267.
- Pang R, Poon RT. 2006. Angiogenesis and antiangiogenesis therapy in hepatocellular carcinoma: the future is now. *Oncology* 72 Suppl 1:30-44.
- Pelletier G, Ducreux M, Gay F et al. 1998. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol.* 29:129-134.

- Perez Saborido B. et al. 2005. Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma ? *Am J Surg.* 190(3):383-387.
- Peterson MS, Baron ML et al. 2000. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. *Radiology.* 217:743-749.
- Pichlmayr R et al. 1995. Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg.* 19:807-813.
- Poon RTP, Fan ST, Wong J. 2000. Risk factors, prevention and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg,* 232:10-24.
- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding of oesophageal varices. *Br J Surg,* 60:646-649.
- Ramsey WH, Wu GY. 1995. *DigDis,* 13:81-83.
- Ravioli M et al. 2004. Partial necrosis on hepatocellular carcinoma nodules facilitates tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation.* 78(12):1780-1786.
- Sackett DL, Straus SH, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. 2000. *Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM.* 2nd Ed. Edinburg: Churchill Livingstone.
- Sadick M, Haas S et al. 2010. Application of DC Beads in Hepatocellular Carcinoma: Clinical and Radiological Results of a Drug Delivery Device for Transcatheter Superselective Arterial Embolization. *Onkologie.* 33:31-37.
- Saffroy R et al. 2007. New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Mes.* 45(9):1169-1179.
- Schima W, Hammerstingl R. et al. 2006. Quadruple-phase MDCT of the liver in patients with suspected hepatocellular carcinoma: effect of contrast material flow rate. *AJR Am J Roentgenol* 186(6):1571-1579.
- See Ching Chan, Sheung Tat Fan, Chung Mau Lo, Chi Leung Liu, Wei W, Hsia-Ying Chik B, Wong J. 2008. A Decade of right Liver Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation. *Ann Surg* 248:411-419.
- Seregni E, Botti C, Bombardieri E. 1995. Biochemical characteristics and clinical applications of alpha-fetoprotein isoforms. *Anticancer Res.* 15:1491-1499.
- Solomon B, Soulen MC, Baum RA et al. 1999. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol: prospective evaluation of response and survival in a U.S. population. *JVIR,* 10:793-798.
- Sotiropoulos G et al. 2004. Die Genauigkeit der radiologischen Tumorklassifikation nach TNM-, UICC-, Milano- und UCSF-Kriterien beim hepatozellulären Karzinom in Zirrhose: ein retrospektiver Vergleich der pathologischen mit den radiologischen Befunden. *German Medical Science. Doc 04dgch1438.*

Sotiropoulos GC et al. 2005. Disease course after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with complete tumor necrosis in liver explants after performance of bridging treatments. *Eur J Med Res.* 10(12):539-542.

Sotiropoulos GC et al. 2007. <http://www.egms.de/en/meetings/dgch2007/07dgch196.shtml>.

Sotiropoulos GC et al. 2010.

<http://www.egms.de/static/en/meetings/dgch2010/10dgch187.shtml>.

Spivey JR, Gores GJ. 1992. Risk factors and screening for hepatocellular carcinoma. *Comp Ther.* 18:5-9.

Takayusa K, Shima Y, Muramatsu Y et al. 1987. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology*, 163:345.

Tamura S et al. 2001. Impact of Histological Grade of Hepatocellular Carcinoma on the Outcome of Liver Transplantation. *Arch Surg.* 136:25-30.

Taniguchi H, Daidoh T, Shioaki Y. 1994. Blood supply and drug delivery to primary and secondary human liver cancers studies with in vivo bromodeoxyuridine labeling. *Cancer* 71:50-55.

Tateishi R et al. 2005. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut.* 54(3):419-425.

Therasse P, et al. 2000. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 92:205-216.

Toyoda H, Kumada T et al. 2005. Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am J Gastroenterol* 100 (8):11764-1771.

Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S. 1993. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*, 328:1797-1801.

Uchida H, Matsuo N, Sakaguchi H, Nagano N, Nishimine K. 1993. How I do it: segmental embolotherapy for hepatic cancer: keys to success. *Cardiovascular and interventional radiology* 16:67-71.

Vennarecci G, Ettore GM et al. 2007. First-line liver resection and salvage liver transplantation are increasing therapeutic strategies for patients with hepatocellular carcinoma and child a cirrhosis. *Transplant Proc* 39(6):1857-1860.

Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H et al. 2000. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success—results from a liver transplantation center. *Radiology.* 214:349-357.

Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Nabil M, Rao P, Eichler K, Bechstein WO, Zeuzem S, Abdalkader A. 2007. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären

Vogl TJ et al. 2009. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging and symptomatic indications. *Eur J Radiol.* 72(3):505-516.

Wallner I, Hartmann H, Ramadori G. 1994, Aktuelle Therapiestrategien für das hepatozelluläre Karzinom, *Leber Magen Darm*, 24:Teil 1:150-154, Teil 2:187-201.

Weimann A, Raab R, Pichlmayr R. 1997. Chirurgische Therapie maligner Lebertumoren: Resektion and Transplantation. *Internist* 38:963-969.

Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. and the United Network for Organ Sharing. 2003. Liver Disease Severity Score Committee: The model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*; 124:91-96.

Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F. 2010. UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Springer. Berlin Heidelberg New York.

Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. 2002. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*, 94(9):2511-2516.

Wong LL, Tanaka K, Lau L, Komura S. 2004. Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers. *Clin Transplant.* 18(3):227-234.

Wullstein C, Noth P, Gog C, Zangos S, Vogl TJ, Bechstein WO. 2006. <http://www.egms.de/de/meetings/dgch2006/06dgch677.shtml>.

Wurmbach E, Chen YB, Khitrov G, Zhang W, Roayaie S, Schwartz M et al.. 2007. Genom responsibility molecular profile of HCV induced hepatocellular dysplasia and carcinoma. *Hepatology.* 45:938-947

Xiao YP et al. 2008. Comparison between pathological findings and MR diffusion-weighted imaging in primary hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 30(12):914-916.

Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. 1983. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology.* 148:397-401.

Yao F et al. 2007. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. *Am J of Transpl* 7(11):2587-2596.

Yao DF, Dong ZZ, Yao M. 2007. Specific molecular markers in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 6(3):241-247.

Zhou L, Liu J, Luo F. 2006. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 12(8):1175-1181.

Zhou L, Rui JA, Ye DX, Wang SB, Chen SG, Qu Q. 2008. Edmondson-Steiner grading increase the predictive efficiency of TNM staging for long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *World J Surg.* 32(8):1748-1756.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr.med. Settmacher für die Überlassung des Promotionsthemas. Besonders danken möchte ich Herrn Dr.med. Rayk Wilutzky für seine Unterstützung und Beratung beim Verfassen der Arbeit.

Desweiteren danke ich Herrn Dr.Vogel von der TU Ilmenau für die statistischen Analysen und meiner Tochter Juliane für die Formatierung der Arbeit.

Lebenslauf

Hans-Jochen Dietz

05.06.1952	geboren in Elgersburg Verheiratet
1958-1966	Polytechnische Oberschule Geraberg
1966-1970	EOS Ilmenau (jetzt Goethegymnasium Ilmenau)
1970-1972	Grundwehrdienst
1972-1978	Studium der Humanmedizin in Jena
Ab 1978	Assistenzarzt für Chirurgie am Kreiskrankenhaus Ilmenau
1985	Facharzt für Chirurgie
1989	Oberarzt der allgemeinchirurgischen und Traumatologischen Abteilung am KH Ilmenau
Seit 1994	Niederlassung in Chirurgischer Praxis mit Ambulantem OP-Zentrum in Ilmenau

Ilmenau, den

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich diese Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr.med. U. Settmacher, Herr Dr.med. R. Wilutzky, Herr Dr. Vogel,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ilmenau, den