

Aus dem Fachbereich Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe - Universität  
Frankfurt am Main  
Zentrum der Chirurgie  
Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie  
Direktor: Prof. Dr. med. W.O. Bechstein

**Kann der Erfolg der alleinigen transarteriellen  
Chemoembolisation (TACE) beim  
hepatozellulären Karzinom (HCC) abgeschätzt  
werden?**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe - Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von Phillip Noth  
aus München

Frankfurt am Main 2008

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter  
Referent: PD. Dr. med. C. Wullstein  
Korreferent: Prof. Dr. med. C. Sarrazin

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2009

<b>1. Einleitung</b>	- 5 -
1.1. Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms	- 5 -
1.2. Pathogenese	- 6 -
1.2.1. Zirrhose	- 6 -
1.2.2. Hepatitiden	- 6 -
1.2.3. Alkohol	- 7 -
1.2.4. Aflatoxine	- 8 -
1.2.5. Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)	- 8 -
1.3. Pathologie des HCC	- 9 -
1.3.1. Primäre Lebertumoren	- 9 -
1.3.2. Makroskopische Einteilung	- 10 -
1.3.3. Mikroskopische Einteilung	- 10 -
1.4. HCC-Klassifikationen/Scores	- 11 -
1.4.1. Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose	- 11 -
1.4.2. Tokyo-Score	- 11 -
1.4.3. CLIP-Score	- 12 -
1.4.4. Okuda-Score	- 13 -
1.4.5. BCLC-Score	- 13 -
1.4.6. Jis-Score	- 15 -
1.5. Klinisches Erscheinungsbild	- 17 -
1.6. Screening und Diagnostik	- 17 -
1.7. Tumormarker	- 19 -
1.7.1. alpha-Fetoprotein (AFP)	- 19 -
1.7.2. AFP-L3	- 20 -
1.7.3. Des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP)	- 20 -
1.7.4. Tumormarker in Kombination	- 21 -
1.7.5. Weitere Marker	- 21 -
1.8. Therapie	- 22 -
1.8.1. Resektion	- 22 -
1.8.2. Transplantation	- 24 -
1.8.3. Perkutane Ethanol Injektion (PEI)	- 25 -
1.8.4. Radiofrequenzablation (RFA)	- 26 -
1.8.5. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)	- 27 -
1.8.6. Systemische Therapieansätze	- 28 -
1.8.7. Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	- 30 -
1.9. Fragestellung	- 33 -
<b>2. Material und Methoden</b>	- 34 -
2.1. Durchführung einer retrospektiven Studie	- 34 -
2.2. Präinterventionelles Procedere	- 35 -
2.3. Technik der transarteriellen Chemoembolisation	- 36 -
2.4. Nachbehandlung und Follow-up	- 37 -
2.5. Erhebungsbogen	- 37 -
2.6. Statistische Auswertung	- 37 -
<b>3. Ergebnisse</b>	- 39 -
3.1. Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs	- 39 -
3.1.1. Geschlecht, Alter und Zirrhose	- 39 -
3.1.2. Ursachen der Zirrhose	- 40 -
3.1.3. Tumorparameter und Diagnose	- 41 -
3.1.4. Therapie	- 42 -
3.2. Patientencharakteristika der TACE-Gruppe	- 44 -

3.2.1. Geschlecht, Alter und Zirrhose.....	- 44 -
3.2.2. Hepatitis.....	- 45 -
3.2.3. Tumorparameter und Tumormarker .....	- 45 -
3.2.4. Child-Klassifikation .....	- 46 -
3.2.5. Einteilung in Scoringsysteme .....	- 47 -
3.2.6. Embolisation.....	- 48 -
3.3. Überlebenszeiten der TACE-Gruppe.....	- 50 -
3.3.1. CLIP- und Tokyo-Score .....	- 50 -
3.3.2. Zirrhose.....	- 52 -
3.3.3. Hepatitis.....	- 52 -
3.3.4. Relative AFP-Veränderungen .....	- 53 -
3.3.5. Präinterventionelle AFP-Werte.....	- 54 -
3.3.6. Postinterventionelle AFP-Werte .....	- 55 -
3.3.7. Restembolisatbelegung nach 4 Wochen .....	- 56 -
4. Diskussion.....	- 59 -
5. Literaturverzeichnis .....	- 77 -
6. Zusammenfassungen .....	- 86 -
6.1. Zusammenfassung .....	- 86 -
6.2. Summary .....	- 88 -
7. Anhang.....	- 90 -
7.1. Abkürzungsverzeichnis.....	- 90 -
7.2. Auswertungsbögen .....	- 91 -
7.3. Danksagung.....	- 94 -
7.4. Lebenslauf.....	- 95 -
7.5. Ehrenwörtliche Erklärung .....	- 96 -

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein weltweit häufig auftretendes Karzinom mit mehr als 1 Million Krankheitsfällen pro Jahr. Die Inzidenz wird auf 14,67 bei Männern und 4,92 bei Frauen geschätzt [1]. Bei 6% aller Malignome ist es das fünfthäufigste bei Männern und das neunthäufigste bei Frauen [2].

Betrachtet man allerdings die geografischen Unterschiede, erkennt man ein höheres Auftreten in den so genannten Entwicklungsländern. In Afrika südlich der Sahara und in Südostasien liegt die Häufigkeit des HCC bei 50-150 pro 100.000 Einwohner im Jahr, in Nordamerika und Europa dagegen bei ein bis drei pro 100.000 Einwohner im Jahr [3].

Die Unterschiede lassen sich durch die hohe Inzidenz von Hepatitis B und C und zusätzlichen Risikofaktoren (beispielsweise Aflatoxine) in den Entwicklungsländern erklären. Als eine Ausnahme in entwickelten Ländern ist Japan zu nennen, in denen vor allem das Hepatitis-C-Virus (HCV) als Hauptrisikofaktor zu nennen ist [2].

Jedoch ist ein Anstieg der HCC - Inzidenz und Mortalität in den Industrieländern in den letzten Jahren zu beobachten. Der Zusammenhang resultiert aus einer erhöhten Infektionsrate von Hepatitis B und C in den 1960er bis 1980er Jahren, deren eine mögliche Folge die Entwicklung eines HCC darstellt [4].

In Deutschland gehört das HCC zu den seltenen Tumorerkrankungen. Der Anteil liegt bei 2.8 % (West) bzw. 2.6 % (Ost) bei Männern und 1.6 % (West) bzw. 2.4 % (Ost) bei Frauen.

Jährlich erkranken etwa 3000 Männer und 1900 Frauen. Derzeit liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 7.3 % (West) bzw. 2.6 % (Ost) bei Männern und für Frauen 6.2 % (West) bzw. 2.8 % (Ost) [5].

Aufgrund fehlender Melderegister gibt es für Deutschland derzeit keine aktuelleren Zahlen. Wie in anderen Industrieländern wird jedoch auch für Deutschland eine ansteigende Inzidenz angenommen [6].

## **1.2. Pathogenese**

Das HCC ist eines der wenigen Karzinome, bei dem klare Risikofaktoren benannt werden können. Diese sind:

- Zirrhose (unabhängig von der Ätiologie)
- Chronische Hepatitiden (B, B/D und C)
- Alkohol
- Aflatoxine

### **1.2.1. Zirrhose**

Die Leberzirrhose ist der bedeutendste Risikofaktor in der Entwicklung eines HCC. In 80% der Fälle entsteht dieses in einer zirrhotischen Leber, die Inzidenz beträgt 2,0 bis 6,6% pro Jahr. In einer nicht zirrhotischen Leber beträgt sie 0,4% pro Jahr. Allerdings schwanken diese Zahlen in verschiedenen geografischen Regionen, Altersstufen und Ätiologien [7].

In den so genannten Entwicklungsländern ist die Ursache für das Auftreten eines HCC bei bis zu 40% die Hepatitis B-Infektion, außerdem tritt das HCC häufiger bei jüngeren Patienten auf. In Industrieländern betrifft das HCC häufiger ältere, zirrhotische Patienten mit Hepatitis C-Infektion oder Patienten, die unter einer Zirrhose ethyltoxischer Genese leiden [7].

### **1.2.2. Hepatitiden**

Chronische Hepatitiden sind ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC. Ein Grund dafür liegt in dem Potential chronischer Hepatitiden, über den Weg Zelltod, Reparaturmechanismen/Regeneration und vorzeitige Zellalterung zu einer Zirrhose zu führen, welche als ein Risikofaktor für die Entstehung eines HCC gilt [7, 8].

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein DNA-Virus und verantwortlich für 350 Millionen chronische HBV-Träger weltweit, vor allem in den Entwicklungsländern. Während in den Industrieländern die Erkrankung eine Infektion des Erwachsenenalters ist und in 95% der Fälle das Virus eliminiert wird, wird die Infektion in den so genannten Entwicklungsländern meistens im Kindesalter erworben und führt in 90% der unter Einjährigen und in 30-50% der Ein- bis Vierjährigen zu einer chronischen Infektion. Dies erklärt die hohe HBV-Inzidenz von HCC in den so genannten Entwicklungsländern [8]. Impfungen in Taiwan konnten in der Folge eine niedrigere Inzidenz von HCC bei Kindern dokumentieren [9]. Die Rolle des Virus zur direkten Entstehung eines HCC ist noch nicht eindeutig geklärt. Eine wichtige Rolle spielt wohl die Integration der Virus-DNA in das Wirtsgenom [8].

Das HCV ist ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae. In vielen Ländern der Ersten Welt ist es für über die Hälfte der HCC-Erkrankungen verantwortlich. Im Gegensatz zum HBV ist diese Infektion durch einen hohen Prozentsatz (50-80%) an chronischen Verläufen gekennzeichnet, welche unabhängig vom Infektionsalter des Infizierten auftreten [10]. In einer Zusammenschau von HCV-Infizierten in einem Zeitraum von 1980 bis 2001 gingen diese durchschnittlich nach 13 bis 25 Jahren in eine Zirrhose über, nach 17 bis 31 Jahren entwickelte sich ein HCC [11].

Auch hier ist zu anzumerken, dass sich nicht alle HCC im Rahmen einer Zirrhose entwickeln. Genauso wie beim HBV scheint es auch beim HCV durch die permanente Regeneration der Leber und durch HCV-Genprodukte ausgelöste molekulare Mechanismen zu geben, die direkt zur HCC-Entwicklung beitragen können [10].

### **1.2.3. Alkohol**

Im Gegensatz zu den so genannten Entwicklungsländern spielt Alkoholkonsum und Missbrauch relativ betrachtet in den westlichen Ländern eine viel größere Rolle in der Genese eines HCC als die chronischen Hepatitiden. In den USA sind beispielsweise 18 Millionen Einwohner alkoholabhängig [12].

Ein Konsum von mehr als 80 g/d über 10 Jahre ergibt ein 5fach erhöhtes Risiko. Weiterer Missbrauch in einer alkoholinduzierten, dekompensierten Leberzirrhose beinhaltet ein Risiko von einem Prozent pro Jahr. Bei Patienten mit einer vorbestehenden HCV-Infektion führt ein chronischer Alkoholkonsum zu einer Verdopplung des Risikos für die Entwicklung eines HCC im Gegensatz zur Infektion alleine [12].

Ein HCC bei chronischem Alkoholkonsum kann auch in einer nicht-zirrhatischen Leber auftreten. Die Ursachen konnten noch nicht geklärt werden. Es werden oxidativer Streß sowie DNA-Methylierungen und eine verminderte Immunabwehr als Auslöser diskutiert [12].

#### **1.2.4. Aflatoxine**

Aflatoxine sind Metaboliten von den Pilzen *Aspergillus flavus* und *Aspergillus parasiticus*. Sie entstehen bei unsachgemäßer Lagerung von Erdnüssen, Reis, Getreide oder auch Milchprodukten, wenn Rinder kontaminierte Nahrung zu fressen bekommen haben. Als wichtigstes Aflatoxin ist das Aflatoxin B1 (AFB1) zu nennen [13]. Die Ursache für die karzinogene Wirkung von AFB1 wird in der Genänderung durch Basentausch des Tumorsuppressorgens p53 gesehen [14]. Vor allem in Verbindung mit einer HBV-Infektion scheinen Aflatoxine das Risiko deutlich zu erhöhen. Über den Einfluss von HCV und Aflatoxinen auf die Entstehung eines HCC in Kombination gibt es noch keine Daten und Analysen [13].

#### **1.2.5. Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)**

Eine NASH kann zu einer Zirrhose führen, welche einen wichtigen Risikofaktor in der Entwicklung eines HCC darstellt. Wie der Name schon sagt, geht die Ursache für eine NASH auf andere Ursachen als den Alkoholkonsum zurück, dazu gehören beispielsweise der Diabetes und die Adipositas. Da diese Krankheiten eine sehr hohe Inzidenz aufweisen, wird erwartet, dass in Zukunft das HCC vermehrt auf diese Ursachen zurückzuführen sein wird [135].

## 1.3. Pathologie des HCC

### 1.3.1. Primäre Lebertumoren

Primäre Lebertumoren sind Veränderungen, die ursprünglich vom Lebergewebe ausgehen (Tabelle 1). Im Gegensatz dazu stehen die Metastasen, die außerhalb der Leber entstehen und sich dort ansiedeln [15].

**Tabelle 1: Übersicht primäre Lebertumoren**

	<b>Benigne</b>	<b>Maligne</b>
<b>Epitheliale Tumoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatozelluläres Adenom</li> <li>- Fokal noduläre Hyperplasie</li> <li>- Intrahepatisches Gallengangsadenom</li> <li>- Biliäre Papillomatose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatozelluläres Karzinom</li> <li>- Intrahepatisches Cholangiokarzinom (peripheres Gallengangskarzinom)</li> <li>- Kombiniertes hepatozelluläres und Cholangiokarzinom</li> <li>- Undifferenziertes Karzinom</li> </ul>
<b>Nicht-epitheliale Tumoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Angiomyolipom</li> <li>- Lymphangioma-angiomatose</li> <li>- Hämangiom</li> <li>- Infantiles Hämangioendotheliom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epitheloides Hämangioendotheliom</li> <li>- Angiosarkom</li> <li>- Embryonales Sarkom</li> <li>- Rhabdomyosarkom</li> </ul>

### 1.3.2. Makroskopische Einteilung

Das HCC kann unterschiedlich in der Leber auftreten:

- Uninodulär
- Multinodulär

In der nicht-zirrhatisch veränderten Leber tritt dieser Typ im Rahmen einer intrahepatischen Metastasierung auf. In der Zirrhose handelt es sich größtenteils um ein multizentrisches Geschehen. Die Schnittfläche ist entweder gelb, braun oder grau-weiß.

- Diffus wachsend [16]

Nach Kojiro und Nakashima werden 5 Typen unterschieden:

- o Infiltrativer Typ
- o Expansiver Typ
- o Mischformen
- o Diffuser Typ
- o Besondere Formen [17]

Das HCC metastasiert hämatogen überwiegend in die Lunge, lymphogen in hiläre, perpankreatische, perigastrische und paraaortale Lymphknoten.

### 1.3.3. Mikroskopische Einteilung

Das histologische Auftreten kann sich variabel gestalten.

Histologische Formen

- Trabekulär (häufig)
- Pseudoglandulär
- Kompakt
- Szirrhös (selten)

Zytologisch präsentieren sich die Zellen in klarzelligen Formen, hyalinen Formen, pleomorph und sarkomatös. In einem Tumor können durchaus verschiedene Zytologien gleichzeitig auftreten.

Eine Sonderform stellt das fibrolamelläre HCC dar. Es betrifft vor allem jüngere, weibliche Patienten (Durchschnittsalter 23 Jahre), die üblicherweise nicht unter einer Zirrhose leiden [16].

## 1.4. HCC-Klassifikationen/Scores

### 1.4.1. Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose

Die Child-Pugh-Klassifikation (Tabelle 2) der Leberzirrhose ist geeignet, um die Leberfunktion und die Prognose der Zirrhose gut zu beurteilen. Allerdings ist es nicht möglich, Aussagen über die Prognose des HCC in der Zirrhose abzugeben, da Tumorparameter fehlen [18]. Der Child-Score geht in den CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) -Score ein.

**Tabelle 2: Child-Pugh-Klassifikation**

<b>Punkte</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Albumin (g/dl)</b>	>3,5	>2,8-3,5	<2,8
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	<2,0	2,0-3,0	>3,0
<b>Quick (%)</b>	>70	40-70	<40
<b>Aszites</b>	kein	mäßig	viel
<b>Enzephalopathie</b>	keine	Grad I-II	>Grad II
<b>Child-Pugh A</b>	5-6 Punkte		
<b>Child-Pugh B</b>	7-9 Punkte		
<b>Child-Pugh C</b>	10-15 Punkte		

### 1.4.2. Tokyo-Score

Dieser Score (Tabelle 3) besteht nur aus 4 Parametern [19]. Dieser Score wird in der klinischen Routine üblicherweise nicht verwendet, da eine ausreichende klinische Validation noch aussteht [20, 21]. Dieser Score soll eine gute Aussagekraft bezüglich des Überlebens haben, vor allem bei Patienten, die sich einer kurativen Therapie unterziehen [19].

**Tabelle 3: Tokyo-Score**

	Punkte		
	0	1	2
<b>Albumin (g/dl)</b>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	>1	1-2	>2
<b>Tumor (Größe in cm)</b>	<2	2-5	>5
<b>Tumor (Anzahl)</b>	<3		>3

**1.4.3. CLIP-Score**

Das Child-Pugh-Stadium wird in der Berechnung des CLIP-Scores berücksichtigt. Daneben gehen tumorspezifische Parameter wie Morphologie, AFP-Wert (alpha-Fetoprotein) und Pfortaderthrombose ein (Tabelle 4). Der Vorteil dieses Scores ist die einfache klinische Erhebung der Daten [22]. Der CLIP-Score hat seit seiner Einführung 1998 den Okuda-Score weitestgehend abgelöst und zählt mittlerweile in Europa zu denen in der klinischen Routine am meisten verwendeten Scores für das HCC.

**Tabelle 4: CLIP-Score**

Variable	Punkte		
	0	1	2
<b>Child-Pugh Stadium</b>	A	B	C
<b>HCC-Morphologie</b>	Solitär und Ausdehnung <50%	Multilokulär und Ausdehnung <50%	Infiltrativ oder Ausdehnung >50%
<b>AFP (ng/ml)</b>	<400	>400	
<b>Pfortaderthrombose</b>	Nein	Ja	

#### 1.4.4. Okuda-Score

Der 1985 entwickelte Okuda-Score war lange Zeit das klinisch gebräuchliche Klassifikationssystem. Es war das erste, das gleichzeitig Leberparameter und Tumorgröße miteinander in Verbindung brachte (Tabelle 5). Allerdings ist es heute nicht mehr zeitgemäß, da es wichtige Faktoren wie Gefäßinvasion, Multifokalität und genaue Größe außer Acht lässt und vor allem fortgeschrittene Tumoren klassifiziert. Heutzutage werden HCC in früheren klinischen Stadien diagnostiziert [18].

**Tabelle 5: Okuda-Score**

	Punkte	
	0	1
<b>Tumorgröße</b>	<50% der Leber	>50% der Leber
<b>Aszites</b>	Nein	Ja
<b>Albumin (g/dl)</b>	≥3	<3
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	<3	≥3

Okudastadium I: 0 Punkte; Okuda stage II: 1 oder 2 Punkte; Okuda stage III: 3 oder 4 Punkte.

#### 1.4.5. BCLC-Score

Der BCLC-Score (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Score) ist ein neuer Score, der die Therapieentscheidung maßgeblich beeinflussen kann, vor allem, wenn die Möglichkeit besteht, radikale bzw. kurative chirurgische Eingriffe durchzuführen (Tabelle 6) [23]. Im Gegensatz zu den anderen Scores enthält dieser eine weitere Komponente, den so genannten „Performance Status“ (PST), welcher das klinische Erscheinungsbild des Patienten beschreibt (Tabelle 7) [24].

**Tabelle 6: BCLC-Score**

Tumorstatus				
BCLC Stadium	PST	Tumorstadium	Okuda-stadium	Leberfunktionsstatus
<b>A: frühes HCC</b>				
<b>A1</b>	0	Einzel, <5 cm	I	Keine portale Hypertension und normales Bilirubin
<b>A2</b>	0	Einzel, <5 cm	I	Portale Hypertension und normales Bilirubin
<b>A3</b>	0	Einzel, <5 cm	I	Portale Hypertension und erhöhtes Bilirubin
<b>A4</b>	0	3 Herde <3 cm	I-II	Child A-B
<b>B: intermediäres HCC</b>	0	Groß, multinodulär	I-II	Child A-B
<b>C: fortgeschrittenes HCC</b>	1-2*	Vaskuläre Infiltration oder Fernmetastasierung*	I-II	Child A-B
<b>D: Endstadium</b>	3-4†	alle	III†	Child C†

Stadium A und B: alle Kriterien sollten erfüllt sein

Stadium C: mindestens ein Kriterium; \*PST 1-2 oder vaskuläre Infiltration/Fernmetastasierung

Stadium D. mindestens ein Kriterium; †PST 3-4 oder Okuda III/Child C

PST: Performance Status

**Tabelle 7: Performance Status**

PST*	Beschreibung
<b>0</b>	Normale Aktivität
<b>1</b>	Symptome, aber nahezu vollständig ambulant zu betreuen
<b>2</b>	Manchmal Notwendigkeit zur Bettruhe, Patient verbringt aber <50% der Tageszeit im Bett
<b>3</b>	Notwendigkeit >50% der Tageszeit im Bett zu verbringen
<b>4</b>	Unfähigkeit das Bett zu verlassen

Die „Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)“ Klassifikation des performance status\*

### 1.4.6. Jis-Score

Der Jis-Score (Japan Integrated Score) ergibt sich aus der Addition der Child-Pugh-Klassifikation und der TNM-Klassifikation der „Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ)“ (Tabelle 8) [18].

**Tabelle 8: TNM-Klassifikation**

<b>Faktoren</b>	I. Einzeln	II. Größe <2cm	III. Keine Gefäßinfiltration
<b>T1</b>	3 Faktoren erfüllt		
<b>T2</b>	2 Faktoren erfüllt		
<b>T3</b>	1 Faktor erfüllt		
<b>T4</b>	0 Faktoren erfüllt		
<b>Stadium I</b>	T1 N0 M0		
<b>Stadium II</b>	T2 N0 M0		
<b>Stadium III</b>	T3 N0 M0		
<b>Stadium IV-A</b>	T4 N0 M0 oder T1-T4N + M0		
<b>Stadium IV-B</b>	T1-T4, N0 oder N1, M +		

TNM-Klassifikation der „Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ)“

Dabei zählt jeweils Child A null Punkte, Child B einen Punkt und Child C zwei Punkte. TNM I zählt null Punkte, TNM II einen Punkt, TNM III zwei und TNM IV drei Punkte (Tabelle 9) [18].

**Tabelle 9: Jis-Score (Japan Integrated Score)**

<b>Child C</b>	2	3	4	5
<b>Child B</b>	1	2	3	4
<b>Child A</b>	0	1	2	3
	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
	<b>TNM Tumor-Stadium</b>			

Wie der BCLC soll der Jis-Score vor allem bei der Therapieentscheidung helfen können, wenn kurative Therapieverfahren wie Resektion oder Transplantation zur Diskussion stehen [18, 25].

## **1.5. Klinisches Erscheinungsbild**

Wie bei den meisten Karzinomen zeigen sich im Frühstadium der Erkrankung keine Symptome. Diese sind meistens Ausdruck fortgeschrittenen Wachstums. Die Patienten klagen über Schmerzen im rechten Oberbauch und Gewichtsverlust. Die Leber kann vergrößert und hart zu tasten sein. Nicht selten löst das HCC eine Dekompensation einer bestehenden Zirrhose aus, was auf ein Ersetzen noch funktionierendes Lebergewebes durch maligne Zellen zurückzuführen ist. Häufig können auch maligne Pfortaderthrombosen die Blutversorgung vermindern, so dass eine erhebliche Syntheseleistungsstörung der Leber auftreten kann [26, 27].

Andere häufig auftretende klinische Zeichen sind Aszites, Ödeme oder Fieber [26].

Eher selten ist das Auftreten paraneoplastischer Syndrome wie Hypoglykämie, Hypercalciämie, Polycythämie oder Feminisierung.

Eine ernsthafte Komplikation ist die Ruptur eines Tumorknotens. Die klinische Symptomatik kann dann aus schweren Bauchschmerzen und peritonealer Reizung bestehen [27].

## **1.6. Screening und Diagnostik**

Zur Sicherung der Diagnose stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Auf der einen Seite nicht-invasive Methoden wie Ultraschall, Tumormarker, CT (Computertomographie), MRT (Magnetresonanztomographie), auf der anderen Seite die Angiographie und die Biopsie. Vor allem bei den radiologischen Verfahren nutzt man die arterielle Versorgung des HCC aus: 90% der Blutversorgung eines HCC kann arteriellen Ursprungs sein [28].

Bei Tumorknoten mit einem Durchmesser größer als 2 cm reicht zur Diagnosesicherung entweder der Nachweis von einem in der arteriellen Phase kontrastmittelaufnehmenden Knoten in zwei verschiedenen bildgebenden Verfahren oder der Nachweis in einem Verfahren und ein AFP-Wert über 400 ng/ml. Dabei kann man im Gegensatz zu den meisten anderen Neoplasien auf eine Biopsie verzichten [29].

Schwieriger ist das Vorgehen bei Knoten, die sich kleiner als 2 cm darstellen und einen negativen AFP-Befund vorweisen. Hierbei ist die histologische Sicherung Standard, allerdings beinhaltet diese Technik bis zu 40% falsch-negative Ergebnisse [28, 30].

Welches bildgebende Verfahren benutzt werden sollte, ist sowohl abhängig von der Ausstattung des behandelnden Zentrums als auch von Erfahrung und Können des Arztes, besonders in der Benutzung des Ultraschalls.

Ultraschall besitzt eine relativ hohe Spezifität bis zu 93% [28], allerdings variiert die Sensitivität von 20% bis 78% [28, 30].

Weitaus konstantere Werte bezüglich der Sensitivität liefern die CT (71-80%), die MRT (bis zu 100% bei Läsionen größer als 2 cm) und die Angiographie (84% bei 1-2 cm) [28].

Bei Tumoren unter einem Zentimeter nimmt die Sensitivität aber in allen Verfahren deutlich ab [28, 30].

Da die Risikofaktoren für das HCC bekannt sind, wird durch ein Screening-Programm versucht, den Tumor früher zu erkennen und diesen einer kurativen Therapie zuzuführen. Dieses Programm beinhaltet Ultraschalluntersuchungen und Abnahme des AFP. Das empfohlene Intervall liegt bei sechs bis 12 Monaten (je nach Stadium der Fibrose), jedoch werden auch von verschiedenen Zentren unterschiedliche Intervalle benutzt [31]. Derzeit ist dies übliche Praxis, jedoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass bisher noch keine randomisierte Studie gezeigt hat, ob ein Screening-Programm das Langzeitüberleben wirklich verlängert. Es ist auch nicht klar, welche Untersuchung für das Programm am besten geeignet wäre oder in welchen Abständen diese eingesetzt werden sollten [31, 32]. Viele Studien zeigen zwar einen Vorteil hinsichtlich des Überlebens, jedoch immer mit der Einschränkung, keine Randomisierung erfahren zu haben [31-33]. In eine italienische Studie wurde eine Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt. Dort wurden bei Screeninguntersuchungen im Halbjahresabstand festgestellt, dass die Kosten den Nutzen im Überleben überwiegen. Daher ist die Einführung oder Beibehaltung eines solchen Programms von Ressourcen und der Prävalenz des HCC abhängig [33].

## **1.7. Tumormarker**

Die Bestimmung der Tumormarker stellt einen weiteren Baustein in der Diagnostik des HCC dar. Genauso wie bei den meisten anderen Karzinomen gibt es zwar Marker, die auf einen malignen Prozess hindeuten, jedoch allein nicht für eine Diagnose ausreichen, wie zum Beispiel das Carcinoembryonale Antigen (CEA) beim Kolonkarzinom [34] oder das Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) beim Pankreaskarzinom [35]. Daher werden solche Marker häufig als Verlaufsparemeter oder als Prognosefaktoren verwendet.

### **1.7.1. alpha-Fetoprotein (AFP)**

Das alpha-Fetoprotein (AFP) ist der gebräuchliche und in der Routinebestimmung verwendete Tumormarker in Deutschland. Es ist ein fetales Antigen, welches postnatal absinkt, bis es den Referenzbereich zwischen null und 10 mg/dl erreicht [36].

Vorteile dieses Markers sind die lange Erfahrung (seit den sechziger Jahren) und die allgemeine Verfügbarkeit des Tests [37, 38]. Es zeigen sich außer beim HCC auch bei Hodentumoren erhöhte AFP-Werte [38].

Das AFP ist jedoch nicht nur bei malignen Prozessen verändert. Chronische Hepatitiden, Zirrhose oder auch andere benigne Geschehen in der Leber können zum Anstieg dieses Markers führen [39].

Dementsprechend besitzt das AFP eine relativ schwache Sensitivität. Bei einem Grenzwert von 20 ng/ml kann ein HCC je nach Literatur zu 41 bis 69% ausgeschlossen werden [40, 41]. Werte über 200 ng/ml sprechen jedoch sehr stark für das Vorliegen eines HCC [41].

Ein Großteil der Patienten hat jedoch einen AFP-Wert unter 400 ng/ml [39]. Daher sollte bei Diagnosestellung eines HCC der AFP-Wert immer in Kombination mit bildgebenden Verfahren (siehe Kapitel Screening und Diagnostik) interpretiert werden. Das AFP wird auch für Verlaufskontrollen nach Resektion und als Prognosefaktor verwendet.

### **1.7.2. AFP-L3**

Als AFP-L3 (lens culinaris agglutinin-reactive fraction of  $\alpha$ -fetoprotein) bezeichnet man einen bestimmten Anteil des Gesamt-AFP. Dieser hat einen weiteren Zuckerrest an einer Stelle des Moleküls und wird vornehmlich in malignen Zellen produziert [42]. Der üblich verwendete Grenzwert liegt bei 10% des Gesamt-AFP. Wie beim AFP gibt es auch beim AFP-L3 Diskussionen über die Höhe des Grenzwertes. Möglicherweise ergibt eine Erhöhung eine Verbesserung in der Spezifität [43]. Positives AFP-L3 weist sehr häufig auf ein HCC mit schlechterer Prognose hin, daher wird dieser Marker als ein negativer prädikativer Marker angesehen [39, 42, 44]. Es ist anzumerken, dass AFP-L3 auch bei kaum erhöhten AFP-Werten verändert sein kann [39].

### **1.7.3. Des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP)**

DCP ist ein anormales Prothrombin, welches von malignen Hepatozyten hergestellt wird. Aufgrund fehlender Carboxylierung eines C-Atoms wird dieses Protein hergestellt. Ursächlich dafür ist eine sinkende Aktivität der Vitamin-K-abhängigen Carboxylase. Ein anderer Name ist deswegen auch PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence oder antagonist II).

Gegenüber dem AFP hat das DCP Vorteile in der Spezifität. Vor allem wirken sich Erkrankungen der Leber (Zirrhose, Hepatitis) weniger stark auf die DCP-Produktion aus [39].

Die Sensitivität ist jedoch schlechter, vor allem wenn es um kleinere Tumoren geht. Daher wird DCP als ein Marker für fortgeschrittene Tumoren angesehen [44, 45]

Außerdem reagiert der Test auf DCP positiv nach Einnahme verschiedener Medikamente wie Phenprocoumon (ein Vitamin K-Antagonist) und Antibiotika. Weiterhin ist dieser Test bei Ikterus und intrahepatischer Cholestase erhöht [45].

#### **1.7.4. Tumormarker in Kombination**

DCP, AFP und AFP-L3 zeigen sich unabhängig voneinander in Patientenseren [37, 45, 46]. Daher gibt es Studien, welche die Kombination dieser Marker untersucht haben. Dabei zeigten sich Vorteile für die Kombination von AFP und DCP genauso wie für die Benutzung der drei Marker zusammen in der Diagnostik genauso wie in der Prognose [37, 39, 42, 44, 45, 47]. Die routinemäßige Bestimmung des DCP und AFP-L3 hat sich in Deutschland jedoch nicht durchgesetzt, vor allem in Japan werden diese Marker regelmäßig bestimmt [42, 44].

#### **1.7.5. Weitere Marker**

Das AFP und DCP werden routinemäßig im klinischen Gebrauch verwendet. Es gibt noch weitere Marker, die entweder noch nicht in die klinische Routine Einlass gefunden haben oder noch nicht ausreichend validiert worden sind. Dazu gehören beispielsweise AFP-messenger-RNA [39], p53 Autoantikörper oder Wachstumsfaktoren wie TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) oder EGF (epidermal growth factor) [48].

## 1.8. Therapie

### 1.8.1. Resektion

Die Resektion stellt neben der Lebertransplantation das einzige kurative Verfahren zur Behandlung eines HCC dar. Es kommen dafür im Durchschnitt nur bis zu 20% der Patienten infrage. Die Gründe hierfür liegen sowohl in der Leberfunktion (80% der Erkrankten leiden unter einer Zirrhose) als auch im Ausmaß des Tumors.

Als Ausschlußkriterien gelten das Vorliegen einer Child-C-Zirrhose, extrahepatische Metastasen und Erkrankungen wie eine fortgeschrittene COPD (chronic obstructive pulmonary disease), schwere kardiovaskuläre Erkrankungen und eine renale Insuffizienz. Relative Kriterien sind große Ausmaße des Tumors, z.B. Einbrechen des Tumors in die Vena cava oder in die Pfortader, oder bilobare Herde. Diese können allerdings teilweise mit multimodalen Therapieansätzen behandelt werden, zum Beispiel durch die Kombination Resektion und Radiofrequenzablation [49, 50].

Die Größe eines Tumors sollte nicht als ein unabhängiges Kriterium für die Resektion gewertet werden. Auch Knoten größer als 10 cm können durchaus erfolgreich reseziert werden [49].

Es gibt verschiedene Verfahren zur Bestimmung der Leberreserve. Einige Zentren benutzen die Child-Klassifikation: Wie weiter oben beschrieben, gilt Child C als Kontraindikation. Nach Bismuth sind bei Child A eine Resektion bis zu 50% und bei Child B eine Resektion bis zu 25% des Lebervolumens möglich [51]. Andere Zentren bevorzugen den Indocyanin-green-clearance-Test (ICG). Indocyanin ist eine wasserlösliche Substanz, die selektiv von Hepatozyten aufgenommen und sonst nicht metabolisiert wird. Die Ausscheidung findet über das biliären System statt. Dabei unterliegt sie nicht dem enterohepatischen Kreislauf [52]. Es wird die Retention dieser Substanz nach 15 Minuten gemessen und damit die Leistung: Eine hohe Retention spricht für eine verminderte Exkretionsrate und niedrigen Energiestatus der Leber [52]. Bei einer Retention größer als 40% ist eine chirurgische Intervention nicht möglich, da die Funktion der Leber postoperativ zu sehr eingeschränkt wäre. Eine erweiterte Resektion ist bei einer Retention kleiner als 10% möglich [3, 49].

Die 5-Jahresüberlebensrate bei resezierten Patienten liegt durchschnittlich bei ungefähr 50%. Bei Tumoren unter 5 cm können Raten von 70% erreicht werden. Bei Herden größer als 10 cm sind es immerhin noch mehr als 30%.

Die Zirrhose hat einen erheblichen negativen Einfluß auf das Langzeitüberleben. Andere Parameter wie Tumorgroße, Differenzierungsgrad, Gefäßeinbrüche (mikroskopisch und makroskopisch), hohes AFP und multifokale Tumoren spielen je nach Studienlage eine große Rolle. Intraoperative Bluttransfusionen beeinträchtigen nicht nur das perioperative Überleben, sondern haben auch einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben [49-51, 53].

Rezidive treten sehr häufig auf. Die Literatur gibt die Häufigkeit mit 50-100% an [50]. Die frühen Rezidive treten bis zu drei Jahre nach der Resektion auf. Diese gehen von Zellen des ursprünglichen Tumors aus. Signifikante Risikofaktoren für eine Tumoraussaat sind perioperative Tumorrupaturen, Gefäßeinbrüche und nicht-anatomische Resektionen.

Spätere Rezidive entstehen aus multizentrischen Tumoren oder sind Neuentwicklungen in der zirrhotischen Leber. Die signifikanten Risikofaktoren bestehen aus einer Zirrhose, einer hohen Aktivität einer Hepatitis, einem hohen präoperativen AST-Level (Aspartat-Aminotransferase) und multiplen Tumoren [50].

Für die Behandlung der Rezidive steht entweder die erneute Resektion oder die Transplantation zur Auswahl. Bei Kontraindikationen für operative Verfahren greift man auf ablativ Verfahren wie RFA (Radiofrequenzablation), PEI (Perkutane Ethanol-Injektion), TACE und auf systemische Therapieansätze zurück [49, 51, 54].

Neoadjuvante Therapiemöglichkeiten können zwei Ziele verfolgen: Einerseits eine Verminderung des Rezidivrisikos, andererseits die Ermöglichung der Resektion selbst [50]. Eine Form der neoadjuvanten Therapie besteht aus der Pfortaderembolisation [55]: Dabei wird der zuführende Abgang der Pfortader des Leberlappens embolisiert, welcher den Tumorherd beinhaltet. Diese Embolisation hat eine Hypertrophie der Gegenseite zur Folge, so dass die Leberreserve so weit erhöht wird, dass eine Resektion möglich ist. Dieses Verfahren kann auch bei Patienten mit Zirrhose angewendet werden wobei Kontraindikationen bei Fernmetastasierung, bei Gerinnungsstörungen oder bei

Portalvenenthrombosen bestehen [56]. Studien konnten einerseits eine Verringerung von postoperativen Komplikationen zeigen (wie eine Dysfunktion der Leber), andererseits auch einen erhöhten Anteil an Leberresektionen bei Patienten, bei denen sonst nur eine palliative Therapie möglich gewesen wäre [57, 58].

Eine andere Form ist die TACE. Hier herrscht aber keine klare Studienlage. Einige Autoren sind der Meinung, dass es die derzeitige Studienlage nicht zulässt, eine TACE routinemäßig zu empfehlen [50, 55], andere sehen einen Überlebensvorteil in der Anwendung [55].

Es gibt aber auch Situationen, in denen der Einsatz der TACE präoperativ sinnvoll erscheint, z.B. in der Wartezeit nach Anwendung der Pfortaderembolisation, um eine Tumorkontrolle auszuüben [50].

Es bestehen auch adjuvante Ansätze. Eine postoperative Chemotherapie bringt keinen Überlebensvorteil. Andere Verfahren wie die transarterielle Chemotherapie oder die Immuntherapie sind bisher nur in kleinen Studiengruppen untersucht worden [50].

### **1.8.2. Transplantation**

Der Vorteil der Transplantation besteht in der gleichzeitigen Behandlung der aktuellen Erkrankung und der Zirrhose [59, 60].

Während Transplantationen noch vor mehr als zehn Jahren bei der Behandlung des HCC sehr schlechte Ergebnisse zeigten, haben sich seit der Einführung der Milan-Kriterien als ein Bewertungsmaßstab für die Transplantationsfähigkeit die Überlebensrate und das rezidivfreie Überleben deutlich verbessert. Diese Kriterien beschränken die Transplantation auf einen Patientenkreis, der höchstens einen Tumor kleiner als 5 cm aufweist oder höchstens zwei bis drei Herde, welche alle kleiner als 3 cm sind [61].

Bei diesen strikten Vorgaben liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei über 70%. Allerdings können diese Ergebnisse, wie schon beschrieben, auch bei einer Resektion erreicht werden [61].

Andere Arbeiten konnten zeigen, dass aber auch andere Patienten, die die Milan-Kriterien nicht erreichen, durchaus erfolgreich mit ähnlichen Ergebnissen

behandelt werden können, wenn diese ein niedriges Rezidivrisiko aufweisen. Diese Kriterien, auch UCSF-Kriterien genannt, besagen, dass Patienten mit einem Tumorherd von kleiner gleich 6,5 cm im Durchmesser oder 3 Tumoren mit maximalen Durchmesser von kleiner gleich 4,5 cm oder Gesamttumormasse von kleiner gleich 8 cm transplantiert werden können [62]. Bei der Transplantation ist die Rezidivhäufigkeit im Gegensatz zur Resektion geringer. Diese liegt bei durchschnittlich 15%, da der Risikofaktor Zirrhose nicht mehr vorhanden ist [61]. Auch bei erweiterten Kriterien werden diese Ergebnisse erreicht [62]. Die Einschätzung des Rezidivrisikos ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Tumorgröße und Anzahl scheinen eine Rolle zu spielen, einige Autoren gehen davon aus, dass Gefäßinvasion und Differenzierungsgrad des HCC eine viel größere Rolle spielen [63].

Es gibt verschiedene Gründe für neoadjuvante Therapieansätze: Einerseits wird versucht, ein Herausfallen aus der Warteliste zu vermeiden, andererseits erhofft man sich eine niedrigere Rezidivrate nach der Transplantation. Bei Patienten, die die Kriterien für eine Aufnahme nicht erfüllen, ist das Ziel ein Downstaging [60, 62].

Zu den Verfahren, die regelmäßig eingesetzt werden, gehören die TACE, die PEI und die RFA [60, 64].

In einem Review von Lesurtel et al. wird beschrieben, dass die TACE möglicherweise ein Herausfallen aus der Liste verhindern und ein verbessertes Überleben nach Transplantation erbringen kann. Es existieren hierzu aber keine randomisierten Studien [64].

Auch für die anderen Verfahren gibt es keine Signifikanz für einen Vorteil im Überleben nach der Transplantation [60].

### **1.8.3. Perkutane Ethanol Injektion (PEI)**

Das Prinzip der Perkutanen Ethanol Injektion (PEI) beruht auf der Wirkung von 95%-igen Ethanol auf die Tumorzellen. Der Alkohol bewirkt eine Dehydratation der Zellen, eine Denaturierung von Proteinen und Thrombosen kleiner Gefäße.

Unter Lokalanästhesie und Ultraschall- oder CT-Kontrolle wird der Alkohol perkutan in den Knoten injiziert. Die Erfolgskontrolle im Ultraschall besteht aus einem hyperechogenen Knoten. In der Computertomographie erscheint der Knoten hypodens und kontrastmittelarm [65].

Die Indikation für eine PEI ist ein Tumorknoten kleiner als 3 cm bei höchstens drei bestehenden Knoten insgesamt [65]. Viele wenden die PEI auch bei Knoten bis zu 5 cm an, wobei hier eine Single-Session-PEI empfohlen wird. Dabei wird der Knoten in einer Sitzung mehrmalig behandelt [66].

Der Erfolg der Behandlung, das Auftreten einer Nekrose, ist abhängig von der Größe des Tumorknotens. Kleine Knoten (kleiner als 2 cm) können Raten von bis zu 100% aufweisen, bis 3 cm noch 70% [65]. Die Verteilung des Ethanol ist auch abhängig von einer bestehenden Kapsel oder intranodulären Septen, daher ist der Erfolg nicht vorhersagbar [66].

Bei kleinen Herden ist die PEI der Resektion durchaus ebenbürtig, es können ähnliche Ergebnisse erreicht werden [67]. Die 5-Jahresüberlebensraten können dann bei 70% liegen [65]. In verschiedenen Studien in Hepatitis-C-Endemiegebieten lagen diese bei 55% für Tumorknoten kleiner gleich 2 cm und bei 17% für Tumorknoten größer als 2 cm [68]. Rezidive entstehen in 60-83% der Fälle, wobei diese in Früh- und Spätrezidive eingeteilt werden (siehe Resektion). Der Vorteil der PEI ist die einfache Wiederholbarkeit des Verfahrens. Ein Nachteil ist der fehlende Nachweis des Nutzens der Therapie in randomisierten Kontrollstudien [65].

#### **1.8.4. Radiofrequenzablation (RFA)**

Die Radiofrequenzablation (RFA) beruht auf einer durch Radiofrequenzwellen induzierten Temperatur zwischen 50 und 100°C und einer daraufhin einsetzenden Nekrose des Tumorgewebes [69].

Abhängig von der Tumorgöße hat das Verfahren eine unterschiedliche Dauer und Ablauf. Bei Tumoren von 3 bis 5 cm braucht man für eine Ablation 5 bis 30 Minuten. Größere Tumoren müssen in überlappenden Ablationen behandelt werden [70].

Es gibt verschiedene Möglichkeiten des Zugangs: Perkutan, laparoskopisch oder per Laparotomie. Bei kleinen, oberflächlichen Tumoren oder bei gestörter Leberfunktion wird mit dem perkutanen Zugang gearbeitet [71].

Zur Beurteilung des Erfolges reicht bei kleinen Herden der Ultraschall aus. Hierbei erscheint nach der Behandlung eine hyperechogene Zone [72]. Größere Herde, die mehrere, überlappende Ablationen benötigen, sollten durch MRT oder CT kontrolliert werden, da die Korrelation der hyperechogenen Zone mit der Nekrosezone bei zunehmender Größe des Tumors abnimmt [72].

Insgesamt wird die RFA aber auf Grund ihrer vergleichsweise geringeren Invasivität, der Einfachheit des Verfahrens und wegen geringerer Kosten anderen thermoablativen Verfahren bevorzugt [69].

Da die RFA ein relativ neues Verfahren ist, sind erst wenige Studien vorhanden. Daher sind die Ergebnisse nur teilweise aussagekräftig. Es wurden Nekroseraten zwischen 88 und 100% beschrieben. Rezidive traten in 20-49% der Fälle auf, allerdings in einem Zeitraum zwischen neun und 34 Monaten. Eine 3-Jahresüberlebensrate von 40% bei Tumoren kleiner als 3 cm wurde laut einer Studie erreicht [65].

#### **1.8.5. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)**

Die LITT ist ein Verfahren, das beim HCC und kolorektalen Lebermetastasen angewendet wird [73].

Bei der LITT werden Nadeln in das Tumorgewebe eingebracht, die mit optischen Leitern verbunden sind. Durch diese Leiter werden schwache Laserstrahlen geschickt, die im Gewebe in Hitze umgewandelt werden und zur Koagulation desselben führen [73, 74].

Es wird empfohlen, nur Herde zu behandeln, die eine Größe von 5 cm (Nekrosezone eines Leiters) nicht überschreiten. Multiple Leitersysteme können zwar benutzt werden, erfüllen dann aber nicht den minimalinvasiven Ansatz [73].

Die Zugangswege (perkutan, laparoskopisch und per Laparotomie) und die Indikationen wie Kontraindikationen sind wie bei der RFA [72, 73].

Der Erfolg wird mittels Ultraschall, CT oder MRT beurteilt [73]. Komplikationen sind eher seltener Natur. Häufiger auftretende größere Komplikationen sind Leberabszesse oder Pleuraergüsse in Bereichen von unter einem Prozent. Kleinere Komplikationen können aus postinterventionellen Fieber bestehen, welches bei einem Drittel der Patienten auftritt [74].

#### **1.8.6. Systemische Therapieansätze**

Die meisten Patienten mit der Diagnose HCC haben einen fortgeschrittenen Tumor, der nicht mehr kurativ behandelt werden kann. Außerdem bestehen häufig Kontraindikationen für den Einsatz von lokalen Therapiemöglichkeiten, wie zum Beispiel die TACE. Somit besteht eine palliative Situation.

Wie es bei anderen Tumoren üblich ist, wird auch beim HCC versucht, mit systemischen Ansätzen das Tumorwachstum und die Metastasierung einzuschränken. Allgemein ist festzuhalten, dass die meisten Verfahren in randomisierten Kontrollstudien keinen Nutzen belegen konnten, so dass ein möglicher Einsatz nur in Studien empfohlen wird [75, 76, 77]. Man nimmt an, dass ein Grund für den geringen Nutzen in den verschiedenen Ursachen des HCC liegt, und es dementsprechend molekularbiologisch gesehen mehrere mögliche Wege für die Entwicklung eines HCC gibt. Es ist außerdem bekannt, dass das HCC ein multidrugresistentes Gen exprimiert, das MDR-1 [77, 78].

##### **- Chemotherapeutika**

Viele verschiedene Substanzen wurden in den letzten Jahrzehnten angewendet, darunter Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), Topoisomerase-Inhibitoren (Irinotecan, Etoposid), Cisplatin und Nukleosid-Analoga (Gemcitabin). Die Gemeinsamkeit besteht in der sehr niedrigen Ansprechrate (teilweise nicht mehr als 20%). Eine sehr gut untersuchte Substanz ist das Doxorubicin, das in den 1970er Jahren erstmals eingesetzt wurde [75, 78]. Eine Verbesserung der Überlebensrate konnte in verschiedenen Studien entweder nicht festgestellt werden, oder der Erfolg war außerordentlich gering. Dazu kommt eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Nebenwirkungen von

Doxorubicin [76, 77], wie Kardiotoxizität (Herzrhythmusstörungen), Haarausfall, Knochenmarkdepressionen und Durchfälle [77, 79]. Versuche, den Erfolg in Kombination mit Tamoxifen (s. u.) zu erhöhen, erbrachten keine positiven Resultate [75]. Kombinationschemotherapien bergen außerdem das Risiko höherer Toxizität [77].

#### - Hormontherapie

Beobachtungen, dass sich Östrogenrezeptoren auf Zellen des HCC exprimieren, legten die Vermutung nahe, Östrogene hätten einen Einfluß auf das Zellwachstum [75-77].

Der Gebrauch von Östrogen-Analoga, vornehmlich Tamoxifen, in der Behandlung fortgeschrittener Tumoren wird trotz anfänglicher Erfolge nicht mehr empfohlen (auch nicht als Kontrollarm in randomisierten Studien), da kein Nutzen aufgezeigt werden konnte [76-78].

Neben Östrogenrezeptoren besitzen die Tumorzellen in über 40% der Fälle Somatostatinrezeptoren. Somatostatin führt in der Zelle zu Runterregulierung von EGF-Rezeptoren und verminderter Produktion von IGF. Außerdem wird die Angiogenese gestört und eine Hypoxie in den Tumorzellen erreicht. Der Vorteil dieser Substanz ist ihre gute Verträglichkeit, der Nachteil ihre sehr hohen Kosten.

Die ersten Arbeiten zeigten vorteilhafte Ergebnisse, die spätere Studien nicht bestätigen konnten. Daher wird der Einsatz nur in klinischen Studien empfohlen [75, 78]. Ob der Einsatz einen kleinen Überlebensvorteil bei fortgeschrittenen Tumoren bringt, muss noch bestätigt werden [77].

#### - Interferone

Interferone haben antivirale, immunmodulatorische und antiproliferative Effekte [75]. Es wurde und wird versucht, diese Substanzen in verschiedenen Situationen einzusetzen, um ein Rezidiv nach Resektion zu verhindern. Dieser Erfolg war aber nur in einer sehr kleinen Patientengruppe nachzuweisen und konnte noch nicht in anderen Arbeitsgruppen bestätigt werden [76]. Eine weitere Einsatzmöglichkeit ist die Behandlung von Hepatitis-C-infizierten

Patienten, um das Auftreten eines HCC zu verhindern. Der Versuch, die Viruslast zu senken, erscheint sinnvoll, allerdings ist der Effekt auf die Tumorenstehung nicht eindeutig [76, 78].

Bei fortgeschrittenen Tumoren, bei denen Patienten sich in einer Palliativsituation befinden, ist die Benutzung der Substanzen außerhalb klinischer Studien nicht zu empfehlen [75].

#### - Wachstumsfaktoren

Neuere Therapieansätze versuchen Rezeptoren zu nutzen, an denen Wachstumsfaktoren binden. EGFR (epidermal growth factor receptor) und TGF- $\alpha$  (transforming growth factor alpha) werden häufig auf HCC-Zellen exprimiert [77].

Die Anwendung eines Tyrosinkinaseinhibitors (Sorafenib) stellt eine neue und vor allem auch sichere Therapieform dar [77, 80]. In einer kürzlich abgeschlossenen kontrolliert-randomisierten Phase-III-Studie konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit guter Leberfunktion und fortgeschrittenem Tumorstadium dargestellt werden. Damit ist Sorafenib die erste und einzige systemisch wirkende Substanz, die eine deutliche Verbesserung in Behandlung anderer Therapien nicht zugänglicher Tumoren verspricht [80].

### **1.8.7. Transarterielle Chemoembolisation (TACE)**

Der Begriff „Transarterielle Chemoembolisation“ beschreibt nur eine spezielle Vorgehensweise eines lokaltherapeutischen, transarteriellen Therapieansatzes. Die Gemeinsamkeit der Verfahren liegt in der Benutzung eines Katheters, welcher über das arterielle System bis vor den Tumor geschoben wird. Dort werden je nach Verfahren verschiedene Substanzen appliziert (zur Technik: Siehe Methoden und Ergebnisse).

Als Verfahren stehen die TACE, die TAE, die TOCE und die TAC zur Verfügung. Bei der TACE werden Chemotherapeutika zusammen mit oder ohne Lipiodol intraarteriell appliziert, daraufhin erfolgt ein Verschluss der Arterie mit

embolisch wirkenden Materialien. Die TAE erfolgt nach dem gleichen Prinzip, nur dass auf die Chemotherapeutika verzichtet wird. Bei der TOCE werden Lipiodol und Chemotherapeutika, bei der TAC nur Chemotherapeutika verwendet, ohne dass jeweils eine Embolisation der zuführenden Arterien stattfindet [81].

Es finden sich verschiedene Standpunkte zu den verwendeten Substanzen in der Literatur. Der Einsatz des Lipiodols soll einige Vorteile mit sich bringen. Es reichert sich selektiv im Tumorgewebe an und soll dort die Chemotherapeutika für längere Zeit binden [65]. Der Nachteil dieser Technik besteht in einer möglichen Maskierung vitalen Tumorgewebes im CT oder MRT [81], der Vorteil andererseits in der Beurteilung eines möglichen Therapieerfolges im Follow-up-CT einer TACE-Behandlung [65]. Ob die Benutzung des Lipiodols Nutzen für das Überleben aufweist, ist noch nicht abschließend geklärt [65, 81].

Als Chemotherapeutika sind mehrere in klinischer Verwendung: Dazu gehören Doxorubicin, Mitomycin C, Cisplatin oder Mitoxantron. Die am häufigsten benutzte Substanz ist das Doxorubicin, eine Kombinationstherapie besteht meistens aus Doxorubicin, Mitomycin C und Cisplatin [81, 82].

Verschiedene Embolisationsmaterialien finden im klinischen Gebrauch Anwendung. Schwämme aus Gelatine in verschiedenen Formen (Teilchen, Würfel, Puder, Streifen), autologe Blutgerinnsel oder Polyvinylalkohol. Gelatineschwämme werden üblicherweise zum Arterienverschluss verwendet. Dieser Verschluss ist nur temporär und wird nach zwei Wochen wieder rekanalisiert [81, 82].

Der gängigste Nebeneffekt der TACE besteht im Postembolisationssyndrom. Es tritt bei 60-80% der Patienten auf. Es besteht aus Oberbauchschmerzen und Fieber, häufig sind auch die Transaminasen erhöht. Dies führt zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes [81, 82].

Weitere Nebeneffekte hängen häufig mit dem zusätzlich zum Tumor zugrunde gegangenen vitalen Lebergewebe zusammen. Es kann zu Leberabszessen, Stenosen des biliären Systems und zu oberen gastrointestinalen Blutungen führen. Eine schwere Komplikation besteht aus der Entwicklung eines akuten Nierenversagens oder eines akuten Leberversagens. Häufig erholt sich die Leberfunktion bis zu nächsten TACE-Therapie [81].

Die TACE hat sich mittlerweile als die gebräuchlichste Therapie gegenüber anderen intraarteriellen Techniken durchgesetzt, auch wenn es keine Studien gibt, die einen Vorteil gegenüber einer TAE gezeigt hätten. Vor allem die Embolisation selbst hat wohl über eine induzierte Hypoxie einen erheblichen Einfluß auf die Tumornekrose. Andererseits stellt die Hypoxie einen Faktor für eine ausgedehnte Neoangiogenese des Tumors dar. Deshalb gibt es Ansätze, die TAE und Antikörper gegen Wachstumsfaktoren zu kombinieren [81].

Die Indikation besteht bei fortgeschrittenen, multiplen Tumoren, welche nicht operativ behandelt werden können. Vor allem bei Tumoren, die mit anderen lokalen Therapien (RFA oder PEI) nicht angegangen werden können, gibt es zur TACE keine Alternative. Eine große Bedeutung scheint darin zu liegen, bei der Therapie das vitale, gesunde Lebergewebe zu schonen [83]. Einige Studien haben gezeigt, dass der positive Effekt der TACE (Nekrose des Tumors) durch die Zerstörung vitalen Lebergewebes zunichte gemacht werden kann [65].

## 1.9. Fragestellung

Patienten, die unter einem HCC leiden, haben wenige Chancen auf eine Heilung dieser Krankheit. Kurative Ansätze sind häufig aufgrund der Ausmaße des Tumors oder der Leberfunktion nicht möglich, so dass nur palliative Therapien zur Verfügung stehen.

Eine Möglichkeit besteht im Einsatz der TACE. Umstritten ist jedoch bisher, ob die üblichen Parameter, AFP oder die Restembolisatbelegung nach 4-6 Wochen, eine Aussage über den Erfolg der Behandlung zulassen.

In dieser Arbeit werden folgende Fragen untersucht:

- Besteht für den Laborverlauf des AFP eine Korrelation zum Erfolg der TACE und der Prognose?
- Hat die Qualität der Restembolisatbelegung einen Einfluss auf das Überleben?

Weitere Fragen in dieser Arbeit sind:

- Hat eine Leberzirrhose zusätzlich zum HCC Auswirkungen auf das Überleben?
- Inwieweit beeinflusst das Vorliegen einer Hepatitis zusätzlich zum HCC das Überleben?
- Überprüfung gängiger Scoringsysteme auf ihre Aussagekraft in unserem Patientengut

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Durchführung einer retrospektiven Studie

Zwischen August 2002 und Dezember 2006 wurden 141 Patienten mit einem HCC in der Klinik der Allgemein- und Gefäßchirurgie am Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität behandelt.

Die Datenerhebung fand anhand eines Erhebungsbogens statt, wobei retrospektiv die Krankenakten der einzelnen Patienten ausgewertet wurden.

Die Daten sind in zwei verschiedene Themengebiete aufgeteilt worden. Das Thema der anderen Arbeit beinhaltet Fragestellungen bezüglich der Resektion beim HCC.

Diese Arbeit versucht darzustellen, welche Faktoren für ein positives Ansprechen auf eine Behandlung mit der TACE sprechen.

Dazu wurden AFP-Werte vor und nach der TACE in den Akten gesichtet und dokumentiert. Weiterhin wurde der Grad der Restembolisatbelegung, Größen- und Anzahlveränderungen des Tumors nach jeder TACE erfasst.

Bei der Auswertung der Daten liegt der Fokus dieser Arbeit auf der Überlebenszeit.

- Hat ein relativer Abfall des AFP nach der ersten TACE einen Einfluss auf die Überlebenszeit?
- Hat ein erhöhter AFP-Wert bei Diagnosestellung einen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit?
- Kann ein postinterventionell negativer AFP-Wert als ein gutes Ansprechen auf die TACE-Behandlung gewertet werden?

Bezüglich der Restembolisation:

- Besteht ein Unterschied im Überleben, ob die Belegung des Restembolisats im Tumor in der radiologischen Kontrolle (CT oder MRT) vier Wochen nach der TACE gut, mittel oder schlecht ist?

Zur statistischen Auswertung der Überlebenszeit werden nur die Änderungen der AFP-Werte nach der ersten TACE und die Belegung des Embolisats nach

der ersten TACE herangezogen. Die darauf folgenden TACE sind bezüglich ihres Einfluss auf die Überlebenszeit statistisch nicht ausgewertet worden.

Die einzelnen Embolisationen wurden ausschließlich im Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität durch die klinikinterne Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchgeführt.

## 2.2. Präinterventionelles Procedere

Vor Durchführung der TACE müssen etwaige Kontraindikationen ausgeschlossen werden (Tabelle 10). Daher gehört ein aktuelles Blutbild mit Gerinnung zur Routine. Wenn dieser bisher nicht bestimmt worden ist, sollte ein aktueller AFP-Wert vorhanden sein. Die Patienten wurden immer stationär aufgenommen.

### **Tabelle 10 Kriterien zur Auswahl der Patienten für die TACE bei HCC**

(modifiziert nach Zangos et al. [84] )

Als Einschlusskriterien wurden herangezogen:

- Kontraindikation für Chirurgie
- Überbrückung vor Lebertransplantation
- Neoadjuvant vor Tumorresektion/-ablation

Als mögliche Ausschlusskriterien:

- Tumorbefall der Leber von über 75%
- Extrahepatische Metastasen
- Schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index unter 50)
- Child-Pugh-Stadium C
- Okuda-Stadium III
- Reduzierte Leberfunktion (Quick <40%, PTT [partielle Thromboplastinzeit] >45 s, Albumin <2 g/dl)
- Schwere Allgemeinerkrankung
- Myelodepression (Leukozyten <2000/  $\mu$ l, Thrombozyten <100.000/ $\mu$ l)
- Obstruktiver Ikterus (Billirubin i. S. >3,0 mg/dl)
- Floride Infektion
- Zweittumor mit schlechter Prognose
- Kontraindikation für arterielle Punktion

### **2.3. Technik der transarteriellen Chemoembolisation**

Vor der ersten TACE wird eine CT oder MRT mit Kontrastmittel durchgeführt, um die Ausdehnung und die genaue Lokalisation des Tumors zu erfassen. Dabei erfolgt eine Diagnostik von Ausschlusskriterien für die TACE, zum Beispiel Einbrüche in die Pfortader oder der Verschluss von Gallenwegen.

Der Patient sollte sechs Stunden vor der Intervention keine feste Nahrung zu sich nehmen und zwei Stunden davor keine Getränke. Vor der Durchführung werden gegen auftretende Schmerzen im Oberbauch und Übelkeit intravenös Opioid, Antiemetika und Glukokortikoide verabreicht. Gewöhnlich wird die A. femoralis in der Leiste punktiert. Bei Kontraindikationen kann auch der Zugang über die A. brachialis gewählt werden. Dabei wird eine 4-F-Schleuse in Seldinger-Technik und Lokalanästhesie eingeführt.

Zunächst wird eine Darstellung der Aorta abdominalis per Pigtail-Katheter durchgeführt, daraufhin eine Sondierung des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior mittels Sidewinder oder Kobrakatheter.

Danach erfolgen Darstellungen der den Tumor versorgenden Arterien und eine indirekte Portographie.

Ein koaxialer Trackerkatheter mit 3-F-Durchmesser sondiert unter Durchleuchtung selektiv oder superselektiv die Segmentarterien oder besser noch die Subsegmentarterien.

Die Applikation der Emulsion geschieht unter gepulster Durchleuchtung, dabei sollte ein Reflux in die großen Arterien vermieden, genauso sollten die A. cystica und die A. gastroduodenalis geschont werden.

Die für die Emulsion verwendeten Substanzen bestehen aus dem Zytostatikum (Mitomycin C [Medac, Hamburg, maximal 10 mg]) und dem Lipiodol Ultra-Fluid (Guerbet, Sulzbach, maximal 15 ml). Das Lipiodol reichert sich selektiv in Lebermalignomen an und erreicht einen kapillären Verschluss.

Es erfolgen eine Kontrolle der Verteilung des Lipiodols und dann ein temporärer Verschluss der Leberarterien mittels SpereX® (Pharmacia & Upjohn, Erlangen).

## **2.4. Nachbehandlung und Follow-up**

Ein Tag nach Intervention wird zur Beurteilung der Embolisatverteilung eine native CT oder MRT herangezogen. Das Embolisatmaterial stellt sich hyperdens dar, so dass die Verteilung und mögliche Verschleppungen beurteilt werden können.

Das kleinste Intervall zwischen zwei TACE-Behandlungen besteht aus vier Wochen. Abhängig von der Verteilung und Grad der Restembolisation (gut, mittel oder schlecht), des Verlaufes des AFP und des klinischen Zustandes wird entweder erneut eine Embolisation durchgeführt, oder es wird bei guter Restembolisatbelegung und stabilen oder fallenden AFP-Werten im Abstand von vier Wochen eine erneute Verlaufskontrolle mit Bildgebung und Labor durchgeführt.

## **2.5. Erhebungsbogen**

Der Erhebungsbogen beinhaltet persönliche Daten und behandlungsbezogene Daten. Der Bogen ist dem Anhang hinzugefügt worden (Kapitel 7).

## **2.6. Statistische Auswertung**

Die Daten der HCC-Patienten wurden von den Erhebungsbögen auf eine Computerdatenbank übertragen und anschließend mit dem Statistikprogramm SPSS analysiert. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei Varianzgleichheit mit dem Student t-Test bzw. bei nicht gegebener Varianzgleichheit mit dem Welch-Test geprüft. Einige Gruppenmerkmale wurden zusätzlich mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Zudem wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Die Auswertung der Überlebenszeiten erfolgte mit der Kaplan-Meier Methode. Hier wurde zur Ermittlung der statistischen Signifikanz der Log-Rank-Test eingesetzt. Zur Einschätzung der Signifikanz wurde der p-Wert angegeben. Als

statistische Signifikanz wurden alle Ergebnisse mit  $p < 0,05$  definiert. Ein statistischer Trend wurde mit  $p < 0,10$  definiert.

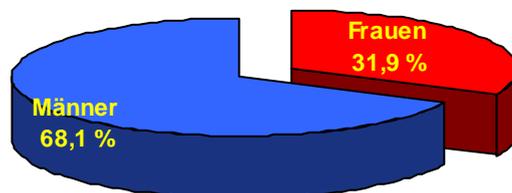
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

##### 3.1.1. Geschlecht, Alter und Zirrhose

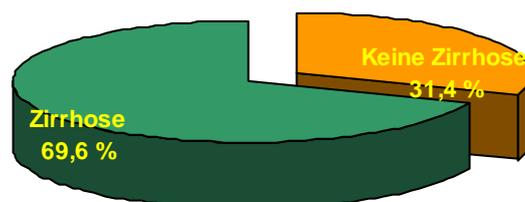
Das Gesamtkollektiv, welches im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet worden ist, besteht aus 141 Patienten. Abbildung 1 gibt die Geschlechterverteilung in diesem Patientenkollektiv wieder: 45 (31,9%) Patienten sind Frauen, 96 (68,1%) sind Männer. Das Alter der Patientengruppe beträgt im Median 61 Jahre (Durchschnitt 61,6 Jahre). Bei 98 (69,6%) Patienten hat zum Diagnosezeitpunkt eine Zirrhose bestanden (Abb. 2).

**Abb. 1 Geschlechterverteilung**



Anzahl n=141

**Abb. 2 Zirrhose ja/nein**



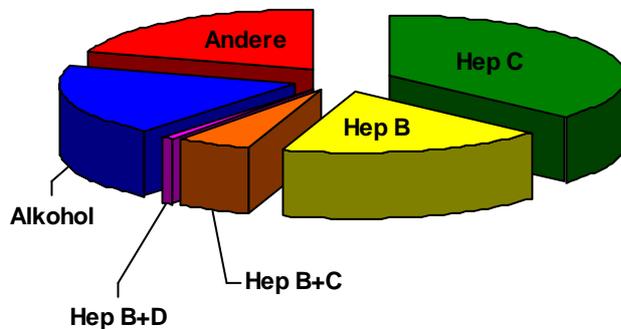
Anzahl n=141

### 3.1.2. Ursachen der Zirrhose

Eine infektiöse Genese ist bei 60 Patienten vorhanden, davon sind 36 Patienten mit Hepatitis C und 18 mit Hepatitis B infiziert. Eine Koinfektion mit Hepatitis B und C besteht bei fünf Patienten, die Kombination B und D bei einem Patienten. Bei sieben dieser 60 Patienten kann zusätzlich zur Infektion ein Alkoholabusus nachgewiesen werden. Alleiniger Alkoholabusus ist bei 18 Patienten die Ursache für die Zirrhose (Abb. 3).

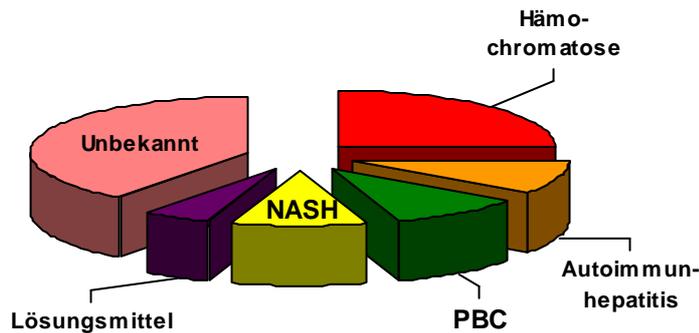
Andere Ursachen der Zirrhose sind Hämochromatose (5), Autoimmunhepatitis (2), Primäre biliäre Zirrhose (2), eine NASH (2), Lösungsmittel (1). Bei acht Patienten bleibt die Ursache unbekannt (Abb. 4).

**Abb. 3 Ursachen der Zirrhose**



Anzahl n=98

**Abb. 4      Andere Ursachen der Zirrhose**



Anzahl n=20

### 3.1.3. Tumorparameter und Diagnose

Die durchschnittliche Herdzahl beläuft sich auf 1,6 Herde, im Median ist es 1 Herd (SD: 1,05; Range 1-7). Der Durchmesser der Tumorherde ist im Durchschnitt 6 cm groß, der Median liegt bei 5 cm (SD: 3,4; Range 0,7-18cm) (Tabelle 11).

Eine histologische Sicherung der Diagnose HCC ist bei 89 (63,1%) der Patienten durchgeführt worden, bei allen anderen haben ausreichend hohe AFP-Werte zur Diagnosesicherung vorgelegen, oder es sind zusätzlich bildgebende Verfahren mit eindeutiger Diagnosestellung durchgeführt worden. Der AFP-Wert ist bei 130 Patienten (92,2%) bestimmt worden. Der Median liegt bei 72,9 U/l; Range: 1,3 U/l- 170800 U/l (Mittelwert: 7191,8 U/l; SD: 28614,1 U/l). Die große Spannweite der AFP-Werte erklärt sich dadurch, dass bei einigen Patienten sehr hohe AFP-Werte vorgelegen haben. Bei 130 (92,2%) Patienten ist per bildgebende Verfahren das HCC dargestellt und als Diagnosesicherung verwendet worden. Die angewendeten Verfahren sind der Ultraschall (23 Patienten/16,3%), die CT (69/48,9%), die MRT (62/44%) und die Angiographie (23/16,3%) gewesen.

**Tabelle 11 Charakterisierung der Tumorparameter**

	Durchschnitt	Median	Standardabweichung	Range
Herdanzahl	1,6	1	1,05	1-7
Herdgröße (cm)	6	5	3,4	0,7-18
AFP-Wert (ng/ml)	7191,8	72,9	28614,1	1,3- 170800

### 3.1.4. Therapie

In Tabelle 12 werden die verschiedenen angewendeten Therapieverfahren dargestellt. 65 Patienten sind einer kurativen Therapie zugeführt worden. Die alleinige Resektion ist für 27 Patienten die Therapie der Wahl gewesen, sieben Patienten sind ohne eine neoadjuvante transarterielle Chemoembolisation lebertransplantiert worden. 22 Patienten sind zusätzlich zur Resektion mittels TACE embolisiert worden, davon 15 neoadjuvant und sieben wegen eines Rezidivs. Neun Patienten der 16 Transplantierten sind neoadjuvant embolisiert worden.

18 der 141 Patienten konnten keiner Therapie zugeführt werden. Bei acht Patienten lag ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor, bei einem Patienten war die TACE wegen eines intrahepatischen Shunts nicht durchführbar.

58 Patienten wurden palliativ mit der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) behandelt.

**Tabelle 12 Therapieverteilung**

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Alle Therapien</b>	141	100
<b>TACE</b>	58	41,1
<b>Resektion</b>	49	34,7
allein	27	19,1
TACE nach Rezidiv	15	10,6
neoadjuvante TACE	7	5,0
<b>LTX</b>	16	11,4
allein	7	5,0
neoadjuvante TACE	9	6,4
<b>Keine Therapie</b>	18	12,8

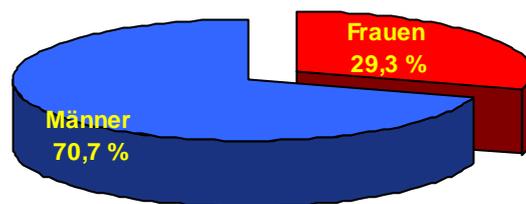
## 3.2. Patientencharakteristika der TACE-Gruppe

### 3.2.1. Geschlecht, Alter und Zirrhose

58 der 141 Patienten sind ausschließlich mit der TACE behandelt worden. Dieses Patientenkollektiv besteht aus 17 Frauen (29,3 %) und 41 Männern (70,7 %). Das Alter der Patienten liegt im Median bei 61,6 Jahren (Abb. 5).

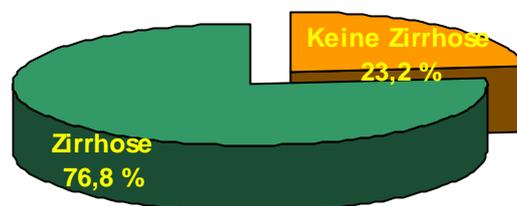
Bei 43 (76,8 %) Patienten hat zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Zirrhose bestanden. Bei zwei Patienten ist der Status retrospektiv nicht mehr nicht zu erheben (Abb. 6).

**Abb. 5 Geschlechterverteilung**



Anzahl n=58

**Abb. 6 Bestehende Zirrhose ja/nein**

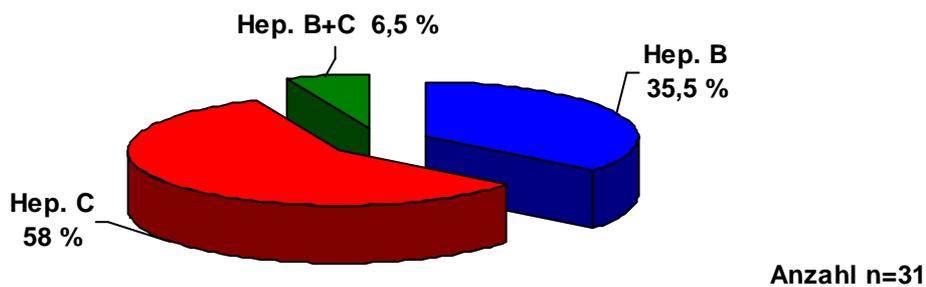


Anzahl n=56

### 3.2.2. Hepatitis

Bei 31 Patienten besteht eine chronische Hepatitis, davon waren 11 (35,5 %) Patienten Hepatitis B positiv, 18 Patienten (58 %) Hepatitis C infiziert; bei zwei Patienten (6,5 %) ist eine Koinfektion mit Hepatitis B und C vorhanden (Abb. 7).

**Abb. 7 Verteilung Hepatitis**



### 3.2.3. Tumorparameter und Tumormarker

Durchschnittlich ist der Tumor 5,76 cm groß, Median 5 cm (Range 1-12cm). Der höchste präinterventionelle AFP-Wert liegt bei 154 869 ng/ml, der niedrigste bei 1,5 ng/ml, Durchschnitt: 6736,35 ng/ml. Postinterventionell ist der höchste Wert 121 000 ng/ml, der niedrigste 3 ng/ml. Der Durchschnitt liegt bei 6416,16 ng/ml (Tabelle 13).

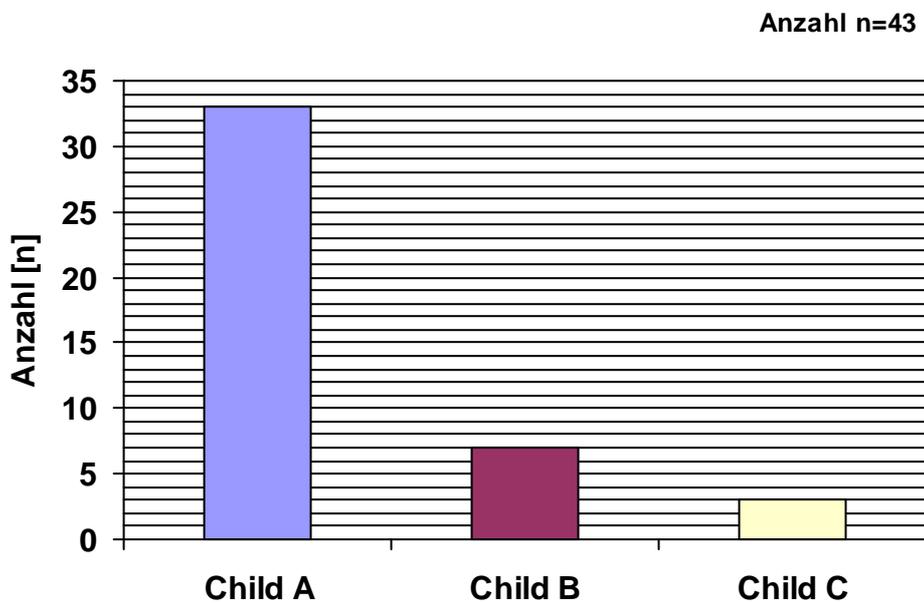
**Tabelle 13 Tumorparameter und Tumormarker**

<b>Gesamtzahl</b>	58
<b>Tumor</b>	
Größe/Durchschnitt(cm)	5,76
Größe/Median (cm)	5
Range	1-12
<b>AFP</b>	
Präinterventionell (Durchschnitt)	6736,35 ng/ml
Postinterventionell (Durchschnitt)	6416,16 ng/ml

### 3.2.4. Child-Klassifikation

Nach der Child-Klassifikation sind 33 Patienten (58,6%) im Stadium A, sieben Patienten (12,1%) im Stadium B und drei Patienten (5,2%) im Stadium C. 14 Patienten (24,1%) haben keine Leberzirrhose und können dementsprechend keinem Child-Stadium zugeordnet werden (Abb. 8). Es muss angemerkt werden, dass bei bestehender Kontraindikation für Child-C-Patienten die TACE trotzdem durchgeführt worden ist. Da die Daten retrospektiv gesammelt worden sind, lassen sich die Gründe für diese Entscheidungen nicht mehr eruieren.

**Abb. 8** Verteilung nach der Child-Klassifikation



**Abb. 8**

### 3.2.5. Einteilung in Scoringsysteme

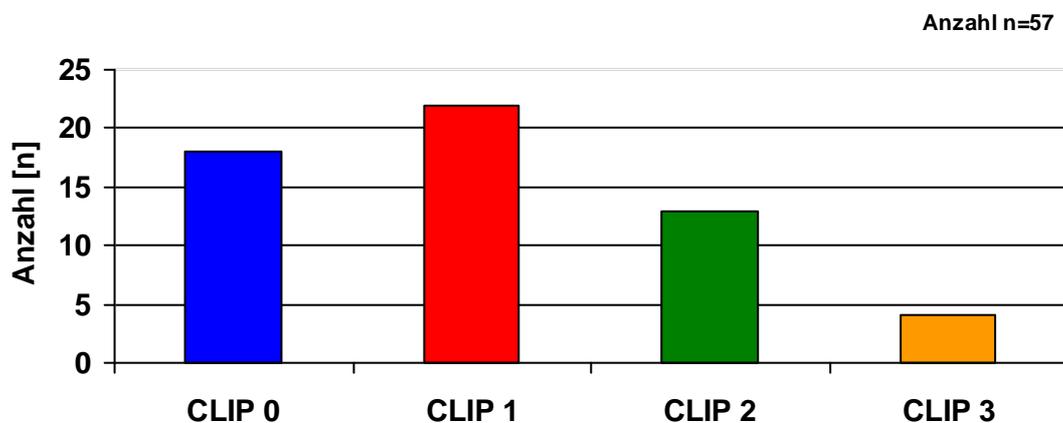
Die Patienten dieser Arbeit sind bei Erstdiagnose in verschiedene Scoringsysteme eingeteilt worden.

#### CLIP-Score

Unter Verwendung des CLIP-Scores befindet sich kein Patient in einem Stadium größer als 3. Im Stadium 0 befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose 18 Patienten (31,0%). Die Mehrzahl der Patienten (22/37,4%) befinden sich im CLIP-Stadium 1. 13 Patienten (22,4%) sind im Stadium 2, vier Patienten (6,9%) im Stadium 3.

In die Stadien 4, 5 und 6 kann kein Patient eingeteilt werden (Abb. 9).

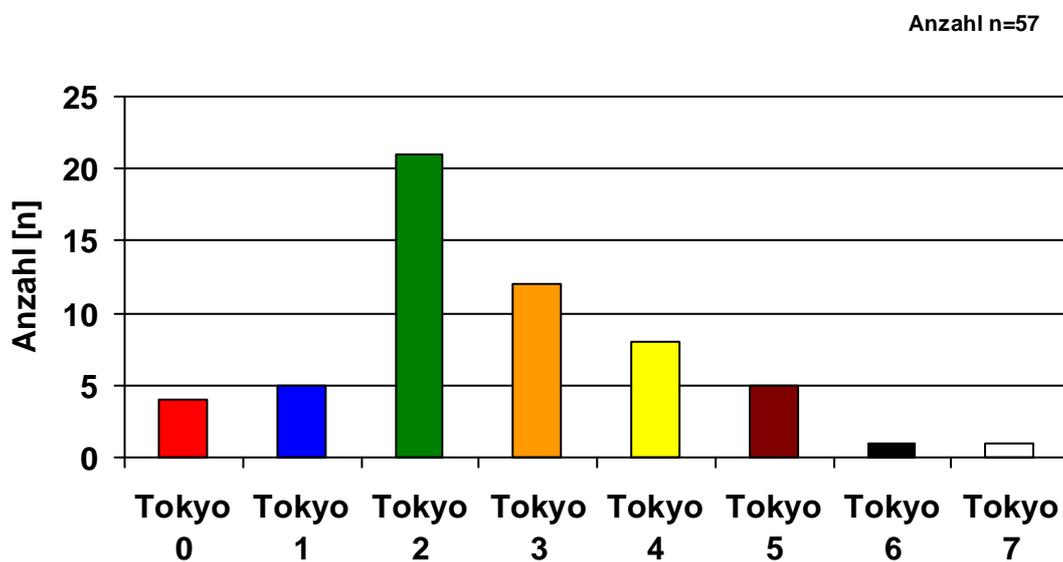
**Abb. 9** Verteilung CLIP-Score



## Tokyo-Score

Die Mehrzahl der Patienten befindet sich vor der ersten TACE in den Tokyo-Score-Stadien 2 (21 Patienten/36,8%) und 3 (12/21,1%). In den niedrigeren Stadien sind vier Patienten (7%) in Stadium 0 und fünf Patienten in Stadium 1 (8,8%). Die restlichen Patienten verteilen sich auf die Stadien 4 (8 /14%), 5 (5/8,8%), 6 (1/1,8%) und 7 (1/1,8%) (Abb. 10).

**Abb. 10** Verteilung Tokyo-Score



Ein Patient (1,7%) kann aufgrund nicht eindeutiger Radiologiebefunde in keinen der beiden Scores eingeteilt werden.

### 3.2.6. Embolisation

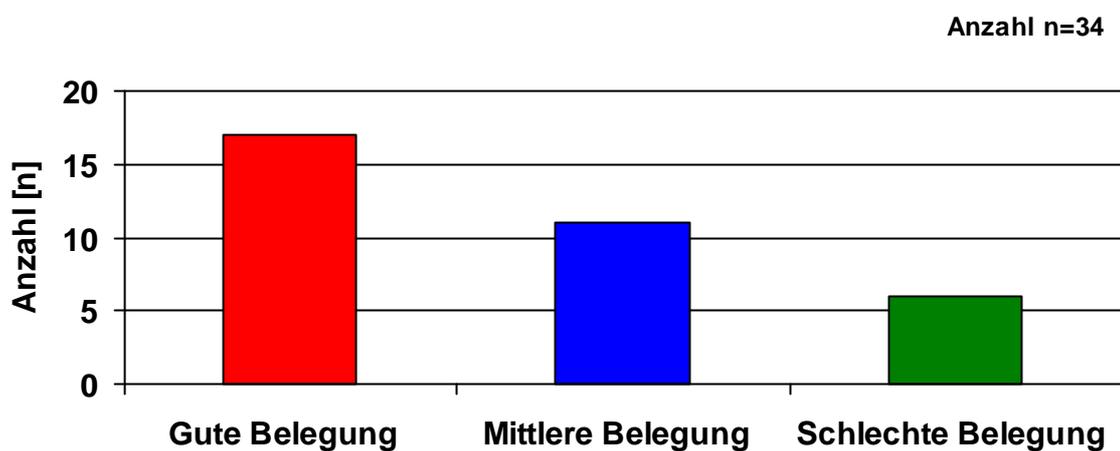
Die Anzahl der TACE reicht von einer einzigen Behandlung bis zu acht Behandlungen (Median: zwei Behandlungen). Der kürzeste Abstand zwischen zwei TACE beträgt mindestens einen Monat.

22 Patienten (ca. 39%) haben jeweils nur eine TACE erhalten. Ca. 75% des Patientenkollektivs haben eine bis maximal drei Behandlungen erhalten.

Postinterventionell ist die Einlagerung in die Tumorherde per CT bestimmt worden. 28 Patienten zeigen eine gute oder befriedigende Einlagerung, bei sechs Patienten ist keine Einlagerung nachzuweisen.

Die Restembolisatbelegung ist in einem CT-Bild vier Wochen nach der TACE-Sitzung dargestellt worden. 17 Patienten haben eine gute Restembolisatbelegung, weitere 11 zeigen eine mittlere Belegung und sechs Patienten eine schlechte (Abb. 11).

**Abb. 11 Verteilung Restembolisatbelegung nach 1. TACE**



### 3.3. Überlebenszeiten der TACE-Gruppe

#### 3.3.1. CLIP- und Tokyo-Score

##### Clip-Score

Patienten dieser Arbeit verteilen sich auf die CLIP-Scores 0 bis 3. Im CLIP-Score 0 zeigt sich im Median eine Überlebenszeit von 19 Monaten, der Durchschnitt liegt bei 28 Monaten. Die Patientengruppe CLIP 1 hat einen Median der Überlebenszeit von 22 Monaten, durchschnittlich 38 Monate. Das Überleben im Median in der CLIP 2-Gruppe ist 11 Monate, das durchschnittliche Überleben liegt bei 18 Monaten. CLIP 3 zeigt ein Überleben im Median von 20 Monaten, durchschnittlich 13 Monate (Tabelle 14).

**Tabelle 14 Vergleich Überlebenszeit und CLIP-Score**

<b>CLIP-Score</b>	<b>Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt</b>	<b>Standard-abweichung</b>	<b>Überlebenszeit in Monaten: Median</b>	<b>Standard-abweichung</b>	<b>Signifikanz p</b>
<b>0</b>	28,26	6, 97	19,37	7,09	
<b>1</b>	38,22	8, 42	22	13,61	
<b>2</b>	17,9	5, 9	11,8	3,57	
<b>3</b>	13,78	7, 49	20,27	-	
					0,317

Patienten im CLIP-Score 1 haben ein längeres Überleben vorzuweisen als im CLIP-Score 0. Patienten, die sich im CLIP-Score 3 befinden, haben, wenn man den Median betrachtet, eine längere Überlebenszeit als im CLIP Score 0 und 3. Die Einteilung in verschiedenen Stadien zeigt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit (p=0,317)

##### Tokyo-Score

Patienten, bei denen die Überlebenszeit berechnet worden ist, befinden sich in den Tokyo-Scores 0 bis 6. Im Tokyo-Score 0 zeigt sich eine mediane

Überlebenszeit von 10,7 Monaten, durchschnittlich 10 Monate. Die Patientengruppe Tokyo 1 hat einen Median von 24,3 Monaten, durchschnittlich 20,6 Monate. Das Überleben in der Tokyo 2-Gruppe beträgt durchschnittlich 37,2 Monate im Median. Tokyo 3 zeigt ein Überleben von 22 Monaten im Median, durchschnittlich 37 Monate. Patienten, die Tokyo 4 zugeordnet werden können, haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 7,92 Monaten (Median 9,57), Tokyo 5 ergibt eine Überlebenszeit von 17,6 Monaten (Median 7) (Tabelle 15).

**Tabelle 15 Vergleich Überlebenszeit und Tokyo-Score**

<b>Tokyo-Score</b>	<b>Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt</b>	<b>Standard-abweichung</b>	<b>Überlebenszeit in Monaten: Median</b>	<b>Standard-abweichung</b>	<b>Signifikanz p</b>
<b>0</b>	10,05	1, 74	10,73	3,37	
<b>1</b>	20,62	6, 65	24,3	14,64	
<b>2</b>	37,23	6, 99	-	-	
<b>3</b>	37,02	10, 95	22	9,92	
<b>4</b>	7,92	1, 87	9,57	6,67	
<b>5</b>	17,63	9, 08	7,43	9,74	
<b>6</b>	-		-	-	
					0,3549

Tokyo 1 und Tokyo 2 haben durchschnittlich eine 27 Monate bzw. 17 Monate kürzere Überlebenszeit als Tokyo 2 und Tokyo 3. Tokyo 5 weist eine bessere Überlebenszeit als Tokyo 1 auf. Die Einteilung in verschiedenen Stadien zeigt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit ( $p=0,3549$ ).

### 3.3.2. Zirrhose

Patienten mit Zirrhose haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 31,2 Monaten (Median 22). Dagegen haben nicht-zirrhatische Patienten ein durchschnittliches Überleben von 11,57 Monaten (Median 13) (Tabelle 16). Dieser Überlebensvorteil erscheint nicht statistisch signifikant ( $p=0,136$ )

**Tabelle 16 Vergleich Überlebenszeit und Zirrhose**

Zirrhose	Ja	Nein	
Patientenzahl	41	13	
Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt	31, 2	11, 57	
Standardabweichung	5, 73	2, 19	
Überlebenszeit in Monaten: Median	22	13, 03	
Standardabweichung	6, 78	2, 92	
Signifikanz p			0, 136

### 3.3.3. Hepatitis

Patienten mit Hepatitis haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 23 Monaten (Median 11,8). Patienten, die nicht infiziert sind, überleben durchschnittlich 34 Monate (Median 24,3) (Tabelle 17). Dieser Vorteil stellt sich nicht signifikant dar ( $p=0,3452$ ).

**Tabelle 17 Vergleich Überlebenszeit und Hepatitis**

Hepatitis	Ja	Nein	
Patientenzahl	31	25	
Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt	23, 24	34, 08	
Standardabweichung	5, 06	7, 86	
Überlebenszeit in Monaten: Median	11, 8	24, 3	
Standardabweichung	2, 06	7, 64	
Signifikanz p			0, 3452

### 3.3.4. Relative AFP-Veränderungen

Der relative Rückgang des AFP-Wertes nach der ersten TACE-Behandlung ist in verschiedenen Konstellationen auf seine Aussagekraft in Hinsicht auf die Überlebenszeit überprüft worden:

- Gruppe 1: Überlebenszeiten bei einem AFP-Rückgang >30% gegenüber einem AFP-Rückgang <30%
- Gruppe 2: Überlebenszeiten >50% versus <50%
- Gruppe 3: Überlebenszeiten >80% versus <80%

**Tabelle 18 Vergleich relative AFP-Veränderungen und Überlebenszeit**

#### Gruppe 1

<b>AFP Rückgang nach TACE</b>	<b>&gt; 30%</b>	<b>&lt; 30%</b>	
<b>Patientenzahl</b>	19	11	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt</b>	23, 72	19, 38	
<b>Standardabweichung</b>	4, 82	2, 93	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Median</b>	22	24,3	
<b>Standardabweichung</b>	9, 51	3, 79	
<b>Signifikanz p</b>			0, 8192

#### Gruppe 2

<b>AFP Rückgang nach TACE</b>	<b>&gt; 50%</b>	<b>&lt; 50%</b>	
<b>Patientenzahl</b>	14	16	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt</b>	20, 61	25, 14	
<b>Standardabweichung</b>	5, 05	4, 64	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Median</b>	13, 37	24, 3	
<b>Standardabweichung</b>	3, 44	3, 03	
<b>Signifikanz p</b>			0, 4598

### Gruppe 3

<b>AFP Rückgang nach TACE</b>	<b>&gt; 80%</b>	<b>&lt; 80%</b>	
<b>Patientenzahl</b>	5	25	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt</b>	20, 56	23, 95	
<b>Standardabweichung</b>	8, 14	3, 91	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Median</b>	13, 37	22	
<b>Standardabweichung</b>	6, 85	2, 91	
<b>Signifikanz p</b>			0, 8994

In Gruppe 1 haben Patienten bei einem AFP-Rückgang > 30% eine längere Überlebenszeit als Patienten, die einen geringeren Rückgang < 30% vorweisen. Auch in Gruppe 2 (Rückgang größer oder kleiner als 50%) und Gruppe 3 (Rückgang größer oder kleiner als 80%) bedeutet ein geringerer Rückgang des AFP eine bessere Überlebenszeit. Die geringsten Überlebenszeiten weisen Patienten mit einem Rückgang > 50% und > 80% (jeweils 13,37 Monate im Median).

In keiner der drei Gruppen zeigt der Vergleich der Überlebenszeiten einen statistischen Unterschied (Gruppe 1:  $p=0,8192$ ; Gruppe 2:  $p=0,4598$ ; Gruppe 3:  $p=0,8994$  (Tabelle 18).

#### 3.3.5. Präinterventionelle AFP-Werte

38 Patienten haben bei Erstdiagnose einen AFP-Wert über 15 ng/ml. Die Überlebenszeit dieser Patienten liegt bei durchschnittlich 25,6 Monaten (Median 13).

13 Patienten haben einen AFP-Wert unter 15 ng/ml (AFP-negativ). Sie haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 27,4 Monaten (Median 22). Ein negativer AFP-Wert bei Diagnosestellung bedeutet ein um zwei Monate besseres Überleben. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,53$ ) (Tabelle 19).

**Tabelle 19 Vergleich Überlebenszeit und präinterventionelle AFP-Werte**

<b>AFP vor TACE</b>	<b>&gt; 15 ng/ml</b>	<b>&lt; 15 ng/ml</b>	
<b>Patientenzahl</b>	38	13	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt</b>	25, 61	27, 44	
<b>Standardabweichung</b>	5, 73	8, 66	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Median</b>	13, 03	22	
<b>Standardabweichung</b>	1, 52	2, 23	
<b>Signifikanz p</b>			0, 53

### 3.3.6. Postinterventionelle AFP-Werte

16 Patienten haben postinterventionell einen AFP-Wert über 15. Sie haben eine Überlebenszeit von 14,2 Monaten im Durchschnitt (Median: 10,4). 16 Patienten, die einen negativen Wert nach der ersten Behandlung aufweisen, haben eine Überlebenszeit von 31,9 im Durchschnitt (Median 42) (Tabelle 20).

**Tabelle 20 Vergleich Überlebenszeit und postinterventionelle AFP-Werte**

<b>AFP nach TACE</b>	<b>&gt; 15 ng/ml</b>	<b>&lt; 15 ng/ml</b>	
<b>Patientenzahl</b>	16	16	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt</b>	14,16	31, 94	
<b>Standardabweichung</b>	2, 87	4, 61	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Median</b>	10,4	42,03	
<b>Standardabweichung</b>	2,74	-	
<b>Signifikanz p</b>			0,027

Patienten, die nach der ersten TACE-Behandlung einen negativen AFP-Wert aufweisen, haben eine bessere Überlebenszeit; diese ist um 32 Monate länger

als bei positivem AFP-Wert (Median). Dieser Unterschied ist zum 5%-Niveau signifikant ( $p=0,027$ ).

### 3.3.7. Restembolisatbelegung nach 4 Wochen

Bei 17 Patienten zeigt sich nach vier Wochen noch eine gute Restembolisatbelegung. Sie haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 28,7 Monaten (Median 42). 11 Patienten haben eine durchschnittliche Restembolisatbelegung nach vier Wochen, die Überlebenszeit beträgt im Durchschnitt 25 Monate (Median 11,1). 6 Patienten, die nach vier Wochen nur noch eine schlechte Embolisatbelegung zeigen, haben eine Überlebenszeit von durchschnittlich 18,2 Monaten (Median 24,3) (Tabelle 22).

**Tabelle 22 Vergleich Überlebenszeit und Restembolisatbelegung**

<b>Embolisatbelegung</b>	<b>Gut</b>	<b>Mittel</b>	<b>schlecht</b>	
<b>Patientenzahl</b>	17	11	6	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt</b>	28, 68	24, 98	18, 19	
<b>Standardabweichung</b>	4, 62	9, 77	4, 4	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Median</b>	42, 03	11, 13	24, 3	
<b>Standardabweichung</b>	-	2, 82	-	
<b>Signifikanz p</b>				0, 314

Eine gute Restembolisatbelegung zeigt einen leichten Vorteil in der Überlebenszeit. Ein signifikanter Unterschied lässt sich jedoch nicht feststellen ( $p=0,314$ ).

Daher wird im Folgenden eine Gruppe zusammengefasst und bezüglich ihrer Überlebenszeiten verglichen:

- Gruppe ‚gute Embolisatbelegung‘ gegen ‚mittlere und schlechte Embolisatbelegung‘

Die Gruppe ‚gute Embolisatbelegung‘ beinhaltet 17 Patienten. Diese wird mit der Gruppe ‚mittlere und schlechte Embolisatbelegung‘ verglichen, die ebenfalls 17 Patienten umfasst (Tabelle 23).

**Tabelle 23 Vergleich der Gruppen ‚gute Embolisatbelegung‘ gegen ‚mittlere und schlechte Embolisatbelegung‘**

		Gruppe		Signifikanz p
		Restbelegung gut (n=17)	Restbelegung mittel und schlecht (n=17)	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Durchschnitt</b>		28, 7	22, 1	
<b>Standardabweichung</b>		4, 62	7, 88	
<b>Überlebenszeit in Monaten: Median</b>		42	13,6	
<b>Standardabweichung</b>		-	5, 68	
				0, 1741
<b>Geschlecht:</b>	<b>männlich</b>	11	11	
	<b>weiblich</b>	6	6	
<b>Zirrhose</b>		14	12	
A		11	10	
B		3	2	
C		0	0	
<b>Herde</b>				
Anzahl (Median)		1 (Range:1-4)	1 (Range:1-4)	
Größe (Durchschnitt)		6, 1 cm	5, 1 cm	
<b>AFP</b>				
Prä (Mittelwert)		7983 ng/ml	12 587 ng/ml	
Post (Mittelwert)		3450 ng/ml	11 737ng/ml	
Post AFP normal		8	6	
Post AFP >15ng/ml		7	11	

Der Überlebensvorteil kommt deutlicher zum Ausdruck. Eine statistische Signifikanz wird jedoch nicht erreicht ( $p=0,174$ ). Der Vergleich der verschiedenen Parameter zeigt keine deutlichen Unterschiede der beiden Gruppen. Hinsichtlich Leberfunktion und Tumorgröße sind sich diese Gruppen sehr ähnlich, lediglich bei den AFP-Werten lassen sich deutlichere Unterschiede beobachten (Tabelle 23).

## 4. Diskussion

### Einleitung

Das HCC ist ein großes Gesundheitsproblem, es zählt zu den zehn häufigsten Karzinomen weltweit. Während in der dritten Welt durch die hohe Hepatitis-B-Infektionsrate und anderen Risikofaktoren der Anteil am größten ist, nimmt auch in den westlichen Ländern das HCC an Inzidenz zu [2, 6].

Die therapeutischen Möglichkeiten sind einerseits chirurgisch, das heißt entweder Resektion oder Lebertransplantation, andererseits interventionell, das bedeutet PEI, RFA oder die TACE [51], oder systemische Therapien (beispielsweise Sorafenib [80]).

In der Regel kommen die operativen Verfahren für nur ca. 20% der Erkrankten in Frage [49, 50]. Das Universitätsklinikum Frankfurt am Main hat sich auf die Behandlung von Lebererkrankungen spezialisiert. Deshalb werden viele Patienten aus peripheren Krankenhäusern zugewiesen. In diesem Kollektiv konnte fast der Hälfte der Patienten (46,1%) ein kuratives Verfahren angeboten werden, sei es als operatives Verfahren oder in Verbindung mit einer neoadjuvanten TACE.

Es werden alle Verfahren der palliativen und kurativen Therapie angeboten, primär wird aber die TACE im Universitätsklinikum durchgeführt. Bisher ist nicht abschließend geklärt, welche Faktoren für eine erfolgreiche Therapie sprechen, und welche Patienten mit TACE weiterbehandelt werden sollten.

Der therapeutische Nutzen der TACE ist nicht abschließend geklärt. Aus ethischen Gründen bestehen wenige Möglichkeiten, groß angelegte, randomisierte Studien mit mehr als 1000 Patienten und einem Kontrollarm ohne Therapie durchzuführen.

So führte es zu einem Abbruch der randomisierten Studie von Llovet et al. [85], nachdem sich herausgestellt hatte, dass die Patienten mit TACE einen deutlichen Überlebensvorteil haben. Im Gegensatz dazu fand die *Groupe d'Etude et de Traitement du carcinome hepatocellulaire* [86] zwar einen Erfolg

bezüglich einer Tumorreduktion in der TACE-Gruppe, allerdings hatte dies keinen Einfluss auf ein besseres Gesamtüberleben in dieser Studie.

Ein systematisches Review von Llovet et al. [83] bewertet verschiedene randomisierte Studien, um herauszufinden, ob die TACE eine effektive Therapie darstellt. Die Auswertung 14 randomisierter Studien ergibt, dass eine sinnvolle Patientenauswahl vorhanden sein muss, um einen Therapieerfolg zu erreichen. Ein Ansprechen auf die Therapie wird als ein signifikanter Faktor auf das Überleben beschrieben. Daher ist es umso wichtiger, Faktoren zu bestimmen, die für eine erfolgreiche TACE-Therapie sprechen.

### **Restembolisatbelegung und Gesamtüberleben**

In der Literatur wird eine hohe Korrelation zwischen der Restembolisation, das heißt der Lipiodolretention im Follow-up-CT/-MRT, und der Nekroserate beschrieben.

Bei Choi et al. [87] werden bei Patienten mit einer guten Restembolisatbelegung in einer späteren pathologischen Untersuchung eine durchschnittliche Nekroserate von 98% erreicht, bei mittleren Embolisatbelegungen durchschnittlich 64%.

Takayasu et al. [88] können in ihrer Studie zeigen, dass eine hohe Korrelation zwischen den Nekroseraten besteht, die im CT und in der späteren pathologischen Untersuchung ermittelt wurden. 78% der im CT beschriebenen Läsionen werden als nekrotisch beschrieben. In einer histopathologischen Untersuchung zeigt sich eine durchschnittliche Nekroserate von 67,7%.

In einer Untersuchung von Valls et al. [89], in der nach der TACE eine Resektion durchgeführt wurde, kann in 13 Fällen, in denen radiologisch eine Nekrose dargestellt worden ist, vom Pathologen durchschnittlich zu 90% eine Nekrose bestätigt werden.

Daher geht man bei schlechter Retention des Embolisats von vitalem Tumorgewebe aus. Es sind jedoch Fälle bekannt, in denen trotz Verlustes des Lipiodols eine Nekrose vorgelegen hat. Eine fehlende Nekrose kann bei kompletter Retention auf eine eingeschränkte Wirkung der zytotoxischen

Substanzen oder eine schlechte Durchmischung der Emulsion zurückzuführen sein [90, 91].

Der Zusammenhang zwischen einer vollständigen Lipiodolretention und verlängertem Gesamtüberleben ist in einigen Arbeiten beschrieben worden. Ein Problem im Vergleich der verschiedenen Studien besteht in der nicht standardisierten Bewertung der Resteinlagerung.

In einer Arbeit von Vogl et al. [92] haben in einem Behandlungszeitraum von 6 Jahren 34 Patienten, die eine Restembolisation größer 75% aufweisen, eine Überlebenszeit von 645 Tagen (Median) und eine 1-Jahresüberlebensrate von 97%. Dieses Ergebnis stellt sich signifikant gegenüber den 17 Patienten dar, die eine Restembolisation zwischen 50 und 75% aufweisen ( $p < 0,001$ ), bei denen die Überlebenszeit nur 358 Tage im Median aufweist mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 50%.

In einer retrospektiven Studie von Dumortier et al. [93] werden in einem Zeitraum von 10 Jahren 89 Patienten mit TACE behandelt. Die 38 Patienten mit einer Einlagerung größer als 75% lebten 24 Monate (Median). Bei 51 Patienten mit einer Resteinlagerung weniger als 75% beträgt die Überlebenszeit im Median nur 7 Monate. Dieser Unterschied ist hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Auch in der Studie von Kamada et al. [94], bei der es primär um den Vergleich von Cisplatin und Doxorubicin ging, kann festgestellt werden, dass die Cisplatingruppe ( $n=16$ ) mit einer Resteinlagerung von mehr als 95% eine 1-Jahresüberlebensrate von 100% aufweist, im Gegensatz zu 81% in der Gruppe mit einer Resteinlagerung zwischen 50 und 94% ( $n=92$ ) ( $p < 0,05$ ). Deutlicher wird der Unterschied nach drei Jahren: 79% zu 44%. Der Beobachtungszeitraum der Cisplatingruppe erstreckt sich zwischen 1986 und 1999.

Zu noch besseren Ergebnissen kommt eine prospektive Studie von Lee et al [95]. In dieser Studie sind zwischen Anfang 1993 und Ende 1994 182 Patienten mit TACE behandelt worden. Der Beobachtungszeitraum hat Ende 2000 geendet. Die Gruppe mit homogener Retention ( $n=112$ ) erreicht eine Überlebenszeit von 51 Monaten. Die Gruppe mit nicht-homogener Restembolisatbelegung erreicht eine Überlebenszeit von 31 Monaten ( $p < 0,0013$ ). Anzumerken ist, dass in dieser Arbeit unabhängig von der

Lipiodolretention bei der Hälfte der Patienten nach der ersten TACE eine Resektion durchgeführt wurde.

In einer Arbeit von Nishimine et al. [96] zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Dort wird die Lipiodolresteinlagerung in einem CT vier Wochen nach der TACE in vier verschiedene Gruppen eingeteilt: (1) homogene Einlagerung, d.h. 100%, (2) Einlagerung mit Defekt, (3) sehr inhomogene Verteilung und (4) keine Verteilung.

Die Gruppe mit der vollständigen Restembolisation (47 von 98 Patienten) erreicht eine 1-Jahres-Überlebensrate bis zu 93%, also vergleichbar mit den Daten der Arbeit von Vogl et al. [92]. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass in dieser Studie die Gruppen mit guter und schlechter Restembolisation nicht bezüglich ihrer Überlebensraten verglichen werden, so dass man nicht feststellen kann, ob ein signifikanter Unterschied besteht.

In einer retrospektiven Studie von Stefanini et al. [97] haben die 38 Patienten, die in der Follow-up-CT 20 Tage nach Behandlung eine Retention von mehr als 75% aufweisen, einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe (29 Patienten) mit einer Retention von 50-75% ( $p < 0,001$ ) und der Gruppe (27 Patienten) mit einer Retention kleiner als 50% ( $p < 0,001$ ).

Im Gegensatz zur Arbeit von Vogl et. al [92] stellt sich der Unterschied in der 1-Jahresüberlebensrate nicht ganz so deutlich dar. Hier scheinen auch Patienten mit einer Retention von 50-75% zu profitieren, nach vier Jahren kommt der Unterschied deutlicher zum Vorschein. Auch diese Studie unterliegt einer Einschränkung: Es wurden nicht ausschließlich Patienten bewertet, die per TACE behandelt wurden, sondern 31 der 100 Patienten erhielten eine Intraarterielle Chemotherapie (IAC). Daher sind diese Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar.

Nur wenige Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Lipiodolretention nicht mit der Lebenserwartung korreliert.

In einer Studie von Uraki et al. [98] sind Prognosefaktoren für die TACE-Behandlung bei 61 Patienten mit Pfortaderinfiltration in einem Zeitraum von 10 Jahren ermittelt worden. In der Analyse steht die Restembolisation größer als 80% für ein signifikant besseres Überleben ( $p < 0,006$ ), im Median überleben diese mit 20,2 Monate länger als Patienten mit einer Restembolisatbelegung

unter 80% (10,5 Monate). In der multivariaten Analyse stellte sich dieser Vorteil jedoch als nicht signifikant dar.

Während in einer Studie von Savastano et al. [99] bei 182 Patienten Faktoren wie die Größe des Tumors und eine AFP-Erhöhung eine Rolle spielen, kann für die Restemboisation hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Autoren vermuten die Ursache in der unterschiedlichen Anzahl der Tumorherde bei verschiedenen Patienten. Die damit verbundenen verschiedenen Vorgehensweisen der Katheterisierung soll demzufolge Einfluss auf das Ergebnis haben.

Nur indirekt beschreiben Ernst et al. [100] den Effekt der TACE auf das Überleben. In dieser Studie heißt es, dass eine komplette Lipiodolretention bei 30 von 38 Patienten (79%) eine Größenreduktion des Tumors von 50% bedeutet, wohingegen dies nur bei 12 von 42 Patienten (29%) mit inkompletter Retention der Fall war ( $p < 0,001$ ).

Größenreduktion nach TACE wird in einigen Studien als ein Therapieansprechen und als Prognosefaktor auf das Überleben gewertet [101-103].

Vergleicht man nun die Ergebnisse unserer Arbeit mit der Literatur, finden sich bezüglich der Überlebenszeiten teilweise Parallelen.

Die Überlebenszeit im Median liegt in dieser Arbeit in der Gruppe mit einer guten Restemboisation (17 Patienten) bei 42 Monaten. Stellt man dieses Ergebnis den Zahlen von Vogl et al. [92] und Lee et al. [95] gegenüber, so liegt diese dazwischen.

Die Daten von Lee [95] (Median: 51 Monate) lassen sich hinsichtlich der Einteilung gut vergleichen: In der Auswertung wird ähnlich wie bei uns zwischen kompakter und nicht-kompakter Lipiodolretention unterschieden.

Jedoch haben die Patienten bei Lee, die sich einer TACE unterzogen, eine Resektion aus Gründen der Invasivität abgelehnt und nicht, weil es technisch nicht möglich gewesen ist. Daher muss man davon ausgehen, dass die Überlebenszeiten in dieser Arbeit möglicherweise einem Kollektiv entsprechen, das gewöhnlich einer kurativen Therapie unterzogen wird und per se eine bessere Lebenserwartung hat.

Die Patienten bei Vogl et al. [92] entsprechen eher unserem Kollektiv: Es bestanden Kontraindikationen für Resektion oder Transplantation, Alter- und Geschlechterverteilung ähneln sich. Ein kleiner Unterschied zeigt sich in der Leberfunktion: Die Patienten wiesen häufiger eine Child-B-Zirrhose auf.

Die Patienten in der Arbeit von Vogl et al. erreichen eine Überlebenszeit von 21 Monaten im Median bei einer Resteinlagerung von mehr als 75%, im Gegensatz zu 42 Monaten in dem Kollektiv unserer Arbeit. Betrachtet man sich jedoch die Zahlen für die Patienten mit einer Restembolisation zwischen 50-75%, ergeben sich fast identische Überlebensraten: 11,7 zu 11,1 Monaten. Entsprechend der Ergebnisse von Vogl et al. [92] ergeben sich auch bei Dumortier et al. [93] solche Zahlen. Die Patienten unserer Arbeit leben zwar länger, wenn sie eine gute Restembolisatbelegung aufweisen, im Gegensatz zur Literatur sind die Ergebnisse unserer Arbeit nicht signifikant ( $p < 0,17$ ). Wie man der Literatur jedoch entnehmen kann, wird in den meisten Studien ein signifikantes Niveau bezüglich einer verbesserten Überlebenszeit und einer optimalen Restembolisation erreicht.

Diese Schlussfolgerung hat Auswirkung auf die die Planung und Fortführung einer transarteriellen Chemoembolisation. Wie es auch in vielen Behandlungszentren üblich ist, erscheint es nicht sinnvoll, fest terminierte Therapiezyklen durchzuführen, sondern individuell auf das Ansprechen der Therapie zu reagieren [100]. Dumortier et al. [93] schlagen vor, Patienten mit nicht ausreichender Lipiodolretention nach der ersten TACE als schlechte ‚responder‘ zu bezeichnen. Diesen würde man möglicherweise weitere TACE-Behandlungen ersparen, weil sie davon nicht profitieren. Gute ‚responder‘ sollten jedoch wiederholt TACE-Behandlungen erhalten. Andere Autoren sind jedoch der Meinung, dass nicht der Erfolg der ersten Behandlung für die weitere Therapieplanung und Prognose des Patienten sprechen, sondern das beste Ansprechen. Dieses muss jedoch nicht zwangsläufig nach der ersten Behandlung auftreten, sondern kann auch durchaus erst zu einem späteren Zeitpunkt erreicht werden [104].

Entsprechend sind einige Autoren der Ansicht, bei einer schlechten Restembolisation möglichst schnell eine erneute TACE durchzuführen, um eine gute Embolisation des Tumors zu erreichen [92, 105].

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen diese Schlussfolgerung allerdings nicht zu. Ein Grund hierfür kann in der Auswertung der Daten liegen. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wird in dieser Arbeit nur die Restembolisatbelegung nach der ersten Behandlung in die Auswertung aufgenommen, da die Patienten unterschiedlich häufig eine TACE erhalten haben. Wie oben beschrieben gibt es Anzeichen dafür, dass das beste Ansprechen auf eine TACE einen Überlebensvorteil ausmachen kann. Möglicherweise erreichen Patienten mit einer langen Überlebenszeit, die in dieser Auswertung eine schlechte Belegung vorweisen, erst nach der zweiten oder dritten TACE eine bessere Belegung und damit eine Verlängerung der Überlebenszeit. Ein anderer Grund kann eventuell sein, dass die Einteilung in gute, mittlere und schlechte Belegung nicht ausreicht, um die Patienten nach ihrem Überlebensvorteil zu diskriminieren. Da diese Daten jedoch retrospektiv gesammelt worden sind, ist es nicht möglich gewesen, eine andere Einteilung vorzunehmen.

Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, welches das optimale Verfahren zur Beurteilung der Restembolisation darstellt.

### **Zirrhose und Gesamtüberleben**

Das Vorhandensein einer Zirrhose ist ein Faktor, der das Überleben negativ beeinflusst. Viele Patienten versterben nicht an den Folgen des Tumors, sondern an den Folgen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose [106]. Das Ausmaß der Leberzirrhose wird in vielen Arbeiten bei Behandlung mit TACE als signifikant für das Überleben angesehen [93, 103, 107], wobei nicht alle Autoren in der Child-Klassifikation Vorteile sehen, sondern einzelnen Faktoren wie Aszites oder Bilirubin den Vorzug geben [99]. Auch ohne Auftreten eines HCC ist die Prognose bei Patienten mit Zirrhose sehr schlecht; dies wird zusammenfassend bei Sörensen et al. dargestellt [108].

In unserer Arbeit jedoch stellt sich die Zirrhose nicht als ein negativer Prognosefaktor dar. Der Grund hierfür könnte sein, dass andere Faktoren (Tumorgröße, Alter oder Begleiterkrankungen) ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben geltend machen. Diese Faktoren sind in dieser Arbeit jedoch für diese Patienten statistisch nicht ausgewertet worden.

## **Hepatitis und Gesamtüberleben**

Eine Hepatitisinfektion hat Einfluss auf das Entstehen einer Zirrhose und teilweise auch direkt auf das Auftreten eines HCC [109].

In der Literatur wird die Hepatitis jedoch nicht als eigenständiger Prognosefaktor für die Behandlung mit TACE beschrieben. In dieser Arbeit ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Überleben bei Vorliegen einer Hepatitis.

Dass die Hepatitisinfektion alleine keinen signifikanten Prognosefaktor darstellt, liegt an anderen wichtigen Faktoren, z.B. der Leberfunktion. Die Zirrhose stellt den weitaus bedeutendsten Risikofaktor für die Entstehung eines HCC dar. Auch wenn die Ergebnisse in unserer Arbeit das nicht darstellen können, hat die Zirrhose einen großen Einfluss auf das Überleben [106]. Andererseits spielen andere Parameter eine sehr große Rolle: Größe der Herde oder der AFP-Wert [93, 103].

## **CLIP-Score**

Der CLIP-Score ist 1998 von den "The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators" vorgestellt worden [110].

Vorher waren seit Mitte der Achtziger Jahre der Okuda-Score gebräuchlich [111]. Dieser teilt vor allem Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung ein [112]. Der Score ist in der Lage, bei solchen Patienten die Prognose relativ genau abzuschätzen [111]. Aktuell wird bei vielen Patienten der Tumor in einem früheren Stadium diagnostiziert. Daher ist ein solcher Score ungeeignet, die genaue Prognose hervorzusagen und bei der Therapieentscheidung zu helfen, vor allem, wenn es um eine radikale Therapie wie die Resektion geht [18, 112, 113]

Die ersten Studien jener Arbeitsgruppe zum CLIP-Score zeigen eine gute Diskriminierung bezüglich des Überlebens. Die ersten Arbeiten sind in gemischten Patientenpopulationen durchgeführt worden [110, 114].

Studien außerhalb dieser Arbeitsgruppe zeigen ähnliche Ergebnisse wie diese [112, 115], andere Arbeiten bezweifeln die Aussagekraft des Scores [18, 116].

So lässt die Einteilung des CLIP-Scores eher keine Therapieentscheidung zu, da in den meisten Studien jedes einzelne Stadium (von 0-6) alle möglichen Therapiemöglichkeiten enthält. Außerdem sind in der prognostisch günstigsten Gruppe Patienten eingeschlossen, deren Herdgröße bis zu 50% des Lebergewebes einnehmen. Dementsprechend kann dieser Score nicht die beste Gruppe darstellen, welche von einer radikalen Therapie profitieren würde [18]. Einige Studien zeigen, dass die Diskriminierung zwischen den einzelnen Stadien nicht ausreichend ist, vor allem zwischen Stadium 2 und Stadium 3 [113, 117].

Viele Studien zeigen jedoch auch, dass der CLIP-Score ein großer Fortschritt gegenüber dem Okuda-Score darstellt. Der Vorteil liegt in der einfacheren Parameterbestimmung [23, 112, 115].

Laut aktueller Literatur zeigen die noch etwas neueren Scores BCLC- und Jis-Score Vorteile in der Diskriminierung und der Therapieentscheidung, insbesondere wenn ein radikales Therapievorgehen angedacht ist [25, 116, 117]. Diese Parameter sind aber subjektiver Natur (BCLC-Score → Performance Status) oder aufwendiger durch die Integration des TNM-Systems (Jis-Score → genaue Erhebung des Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung).

Die Ergebnisse unserer Arbeit stellen dar, dass der CLIP-Score den Großteil der Patienten in die Stadien 0 bis 2 einteilt (93% der Patienten). Dies ist auch ein Kritikpunkt an diesem Score: Die Stadien 4, 5 und 6 werden kaum gebraucht, die meisten Patienten verteilen sich je nach Literatur zwischen 68 und 84% auf die Stadien 0 bis 2 [18].

Die Resultate zeigen auch, dass Patienten mit palliativer Therapie in allen Stadien vertreten sind. Das könnte bedeuten, dass der CLIP-Score nicht geeignet für Therapieentscheidungen ist. Darauf ist schon von Llovet et al. hingewiesen worden [118].

Außerdem legen die Ergebnisse eine fehlende Diskriminierung der Patienten bezüglich der Überlebenszeit zwischen den einzelnen Stadien dar.

Eventuell ist dies eine Konsequenz aus der Einbindung der Child-Klassifikation in das Scoring-System: Im Gegensatz zur der gesicherten Erkenntnis, dass eine Zirrhose für ein schlechtes Überleben spricht [108] (s.o.), zeigen die

Ergebnisse unserer Arbeit, dass die Patienten mit Zirrhose ein besseres Überleben vorweisen als Patienten ohne Zirrhose. Da Patienten mit schlechterer Leberfunktion häufig in höhere CLIP-Stadien eingeteilt werden, repräsentieren diese Stadien entgegen der Erwartung Patienten mit besserer Lebenserwartung.

### **Tokyo-Score**

Der Tokyo-Score wird bisher nur in drei verschiedenen Studien verwendet [19-21]. Tateishi et al. [19] haben diesen Score für Patienten in einem frühen Tumorstadium entwickelt, die für eine Resektion geeignet schienen. In dieser Auswertung finden sich auch signifikante Überlebensunterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keine Vorteile für Patienten in niedrigeren Stadien. Im Gegenteil: Patienten in prognostisch ungünstigeren, höheren Stadien überleben sogar länger. Das könnte verschiedene Gründe haben: Das Patientengut dieser Arbeit ist nicht für kurative Ansätze geeignet; daher könnte dieser Score nicht der geeignete für dieses Kollektiv sein. Zweitens ist dieser Score noch nicht ausreichend validiert. Es gibt bisher nur zwei unabhängige Arbeiten zu diesem Thema [20, 21]. In einem Vergleich zwischen CLIP-, BCLC- und Tokyo-Score kann der Tokyo-Score die Patienten nicht ausreichend diskriminieren, die einer radikalen Therapie unterzogen worden sind [20]. Dabei sollte gerade die Einschätzung solcher Patienten hinsichtlich ihrer Prognose die eigentliche Domäne dieses Scores darstellen.

### **AFP und Gesamtüberleben**

Für die Resektion bei HCC sind einige Prognosefaktoren bekannt. Dazu gehören Größe und Ausmaß (z.B. Pfortaderinfiltration) des Tumors, die Schwere der Leberschädigung und erhöhte AFP-Werte [119]. Das AFP ist bei der Resektion ein gut geeigneter und in der klinischen Routine verwendeter Verlaufsparemeter. Gewöhnlich sinkt der Wert zwei bis drei Wochen nach einer

kurativen Leberresektion, ansteigende Werte deuten auf ein Rezidiv hin [45]. Kabori et al. [47] können zeigen, dass Patienten in der Rezidivsituation mit erhöhten AFP-Werten ( $\text{AFP} \geq 50\text{ng/ml}$ ) ein deutlich schlechtere Prognose als AFP-negative Patienten haben. Andere Autoren berichten, dass positive AFP-Werte das Risiko deutlich erhöhen, frühzeitig ein Rezidiv zu erleiden [120, 121].

Zur TACE gibt es einige Studien, die den Stellenwert des AFP unterschiedlich bewerten. Zunächst wird in verschiedenen Studien die Aussagekraft auf die Überlebensrate erhöhter AFP-Werte vor der ersten TACE untersucht.

In einer großen Studie von O'Suilleabhain et al. [122] sind 320 TACE-Patienten in einem Follow-up von 5 Jahren auf Prognosefaktoren untersucht worden. Hier werden AFP-Werte über 1000 ng/ml als ein unabhängiger negativer Faktor auf die 5-Jahresüberlebensrate gewertet ( $p=0,014$ ).

Llado et al. [103] zeigen in ihrer Arbeit mit 143 TACE-Patienten, dass diese mit AFP-Werten unter 400 ng/ml mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 68% korrelieren, im Gegensatz zu 38% bei Werten über 400 ng/ml ( $p=0,009$ ). Nach 3 Jahren jedoch gleichen sich die Überlebensraten an, 19% in der Gruppe mit Werten unter 400 ng/ml zu 17% in der Gruppe mit Werten über 400 ng/ml. In einer prospektiven Studie von Takayasu et al. [107] mit 8510 Patienten in einem Zeitraum von acht Jahren zeigen sich bei diesem Grenzwert (400 ng/ml) die Unterschiede in der 3-Jahresüberlebensrate deutlicher: 38 % 3-Jahresüberlebensrate für die Gruppe mit Werten zwischen 200 und 400 ng/ml und 30% für die Gruppe mit Werten zwischen 400 und 1000 ng/ml ( $p=0,0001$ ). Insgesamt weisen die Patienten bei Takayasu ein besseres Überleben auf, was möglicherweise damit erklärt werden kann, dass die Studie von Takayasu et al. [107] in Japan durchgeführt worden ist. Dort werden HCC früher erkannt und haben dadurch eine bessere Prognose.

Eine Arbeit von Ikeda et al. mit 128 Patienten [123] zeigt in einer multidimensionalen Analyse ein um 30% signifikant verkürztes Überleben für Patienten mit AFP über 400 ng/ml ( $p=0,02$ ). Die Patienten leben 16,8 Monate (Median) im Gegensatz zu den Patienten mit niedrigeren Werten, die 42 Monate erreichen (Median).

Auch in einer Studie von Ueno [124] et al. mit 152 Patienten, bei der verschiedene Medikamente in der TACE-Emulsion verglichen worden sind,

können bei verschiedenen AFP-Grenzwerten (200, 1000, 10 000 ng/ml) signifikante Überlebensunterschiede dargestellt werden.

Andere Studien verwenden niedrigere AFP-Grenzwerte:

In einer Studie zur Bestimmung von Prognosefaktoren mit 182 Patienten zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die einen AFP-Wert unter 20 ng/ml aufweisen. Kritisch zu sehen ist, dass in der Arbeit keine Überlebensraten angegeben werden, aus denen dieser Vorteil berechnet wurde. Dadurch kann der Vorteil nicht nachvollzogen werden [99].

Bei Liem et al. [125] sind 114 Patienten mit TACE behandelt worden, die auch für eine RFA infrage gekommen sind. Ein AFP-Wert über 81,5 ng/ml stellt einen signifikanten Risikofaktor für schlechteres Überleben dar ( $p < 0.0005$ ).

Andere Autoren bezweifeln die prognostische Aussagekraft des AFP.

Während es in einer Studie von Huo et al. [126] bei 258 Patienten, die reseziert worden sind, einen Unterschied gab, ob vor der Operation ein AFP über 400 ng/ml bestanden hat, zeigt sich dieser Effekt nicht in der nicht-chirurgischen Gruppe ( $n=258$ : 102 Patienten nur TACE, 80 Pat. PEI und bei 103 Patienten wurden beide Therapieverfahren angewendet), solange der Tumor eine Größe kleiner als 5 cm aufwies. Huo beschreibt eine Korrelation zwischen erhöhtem AFP und einer großen Tumormasse. Entsprechend sank das AFP nach Resektion, wenn der gesamte Tumor entfernt ist. Nach nicht-chirurgischer Therapie zeigt sich in dieser Studie kein deutlicher Rückgang des AFP-Wertes. Nach Huo et al. spricht das gegen die Anwendung des AFP als allgemeinen Prognosefaktor für das HCC, da das AFP seiner Meinung nach zu sehr von der Tumorgöße und Therapieauswahl abhängt.

Hier muss jedoch angemerkt werden, dass die Ergebnisse bezüglich des AFP kritisch zu betrachten sind, da in der nicht-chirurgischen Gruppe die Patienten nicht ausschließlich mit TACE behandelt worden sind.

In einer Studie von Farinati et al. [127] mit 72 Patienten in einem Zeitraum von vier Jahren zeigt sich kein Unterschied im Überleben bezüglich des präinterventionellen AFP bei Grenzwerten von kleiner 20, zwischen 20 und 100 und größer 100 ng/ml. Hierzu werden jedoch weder Überlebensraten noch statistische Berechnungen angegeben.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt Martins et al. [128]: Die angelegten AFP-Grenzwerte von 10, 400 und 1000 g/ml ergeben keinen signifikanten Unterschied im Überleben. Einschränkend ist hier aber einzuwenden, dass nicht nur TACE-Patienten in diese Studie aufgenommen worden sind. Fast die Hälfte der 207 Patienten hatten derart fortgeschrittene Tumoren, dass sie mit Tamoxifen (49 Patienten) oder alleiniger „supportive care“ (53 Patienten) behandelt wurden, die andere Hälfte des Patientengutes enthielt nur 49 TACE-Patienten. Dementsprechend sind diese Ergebnisse nicht ganz vergleichbar, da ein Patientenkollektiv mit allgemein schlechter Prognose abgebildet wird. Dieses Urteil fällt auch Huo et al.: Die Anwendung des AFP ist möglicherweise nur in bestimmten Gruppen sinnvoll und ist abhängig von der Zusammensetzung des Patientenkollektivs [126, 129].

Die meisten Arbeiten zur Aussagekraft von AFP-Werten vor TACE benutzen Grenzwerte, die höher angesetzt worden sind, meistens Werte um 400 ng/ml. Dort zeigen sich fast immer signifikante Unterschiede in der Überlebensrate. Einige Autoren sind der Meinung, bei erhöhten AFP-Werten keine TACE durchzuführen. Deswegen werden TACE-Behandlungen bei AFP-Werten über 400 ng/ml wegen der schlechten Prognose von Llado et al. [103] abgelehnt. Andere Autoren meinen jedoch, in einem AFP-Wert über 1000 keine Kontraindikation für eine TACE zu sehen [122].

Drei Arbeiten beschreiben Grenzwerte zwischen 10 und 20 ng/ml: Savastano et al. [99], Farinati et al. [127] und Martins et al. [128]. Eine Arbeit zeigt einen signifikanten Unterschied (Savastano et al.), zwei weisen keinen Unterschied auf (Farinati et al. und Martins et al.)

Die Zahlen unserer Arbeit zeigen auch keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate, ob sich der AFP-Wert vor der ersten TACE unter oder über 15 ng/ml befindet.

Alle drei beschriebenen Arbeiten verzichten auf genaue Angaben zu den Überlebenszeiten. Teilweise ist die Vergleichbarkeit durch die Zusammensetzung der Patientenkollektive eingeschränkt. Daher kann auch durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht eindeutig geklärt werden, ob eine Aussage hinsichtlich des Überlebens mit einem präinterventionellen AFP-Wert unterhalb eines niedrigen Grenzwertes möglich ist.

Allerdings erscheint es nicht sinnvoll, bei einem Grenzwert von 15 ng/ml eine Entscheidung zu fällen, ob eine TACE durchgeführt werden soll oder nicht. Damit wäre ein Großteil der Patienten keine Kandidaten für eine Behandlung, da viele Patienten einen AFP-Wert über 15 ng/ml vorweisen. Auch in unserer Arbeit hat ein Großteil der Patienten einen positiven AFP-Befund. 38 Patienten haben einen AFP-Wert über 15 ng/ml im Gegensatz zu 13 Patienten mit Werten unter 15 ng/ml.

Einige Autoren sehen in einem Rückgang des AFP ein laborchemisches Korrelat für die Reduktion der Tumormasse.

Deswegen kommen sie zu der Ansicht, dass relative Veränderungen des AFP eine Aussage über das Überleben zulassen. Mondazzi et al. [101] können in einer Studie mit 84 Patienten zeigen, dass eine Reduktion der Tumormasse und fallende AFP-Werte nach TACE als signifikante Prognosefaktoren zu werten sind.

Hsieh et al. [130] beschreiben in ihrer Studie mit 100 Patienten, dass eine Änderung um 75% des AFP-Ausgangswertes eine Auswirkung auf das Überleben hat. Diese Patienten überleben mit 16,3 Monate signifikant länger als der Rest (8,75 Monate) ( $p < 0,01$ ). Allerdings wird nicht die Anzahl der Patienten genannt, die einen Rückgang von mehr als 75% des Ausgangswertes haben.

Auch Molinari et al. [131] beschreiben in einer prospektiven Studie, dass nach TACE eine signifikante Reduktion des AFP-Werts auftritt und sich damit einen wichtiger Hinweis auf den Erfolg der Behandlung ergibt. Aus der Studie wird jedoch nicht ersichtlich, inwiefern das einen Einfluss auf das Überleben hat und dementsprechend als Erfolgsparameter zu werten ist.

Bei Farinati et al. [127] zeigt sich ein signifikant schlechteres Überleben ( $p = 0,003$ ) bei ansteigenden AFP-Werten im Follow-up, ohne jedoch die genauen Überlebensraten zu präzisieren oder die quantitativen AFP-Veränderungen zu benennen.

Während diese Autoren einen signifikanten Vorteil in der Überlebenszeit für Patienten mit relativen AFP-Veränderungen ohne Grenzwerte sehen, kann in unserer Patientengruppe das nicht bestätigt werden.

Eine Erklärung wäre darin zu sehen, dass der AFP-Wert in diesem Patientenkollektiv eine große Bandbreite aufweist (Werte zwischen 3 ng/ml und 154 869 ng/ml). Bei einige Patienten mit Werten über 100 000 bestehen diese auch nach der ersten TACE, das heißt, sie haben schon aufgrund erhöhter Werte per se eine schlechte Prognose aufgrund der anzunehmenden großen Tumormasse [107, 122, 124] und profitieren trotz großer relativer AFP-Veränderungen nicht von dieser Behandlung.

Ein weiterer Grund könnte in der Größe des Kollektivs liegen. Bei 30 Patienten, die auf relative AFP-Veränderungen diesem Rahmen untersucht worden sind, fallen vier Patienten mit extrem abweichenden Parametern statistisch sehr deutlich auf.

Ob die genannten Studien eine ähnliche Bandbreite bezüglich des AFP aufweisen, kann nicht eindeutig bestimmt werden, da keine präinterventionellen AFP-Werte im Vergleich zu den postinterventionellen Werten in absoluten Zahlen angegeben wurden.

Daher erscheint gerade die Fragestellung interessant, ob der Rückgang des AFP-Werts nach der ersten TACE-Behandlung unter eine bestimmte Grenze einen Überlebensvorteil und dementsprechend einen Hinweis auf den Erfolg der Behandlung bringt. Bisher ist noch keine Studie durchgeführt worden, die diese Fragestellung beinhaltet.

In dieser Arbeit wird ein Grenzwert von 15 ng/ml verwendet. Ein hoher AFP-Wert stellt eine große Tumormasse dar [101, 132], die per se einen negativen Prognosefaktor darstellt [93, 103, 125]. Der Bereich des AFP-Wertes zwischen 15 und 200 stellt eine Grauzone dar, erhöhte AFP-Werte kommen nicht nur bei Auftreten eines HCC vor, sondern können auch bei einer Zirrhose, einer aktiven Hepatitis oder auch benignen Lebererkrankungen verändert sein [40, 105, 133, 134]. Abrupt ansteigende Werte weisen häufig auf das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms hin [39, 41]. Dadurch können Probleme in der Diagnosestellung des HCCs auftreten:

Bei 20ng/ml liegt die Sensitivität je nach Literatur zwischen 41 und 69%, die Spezifität zwischen 80 und 94% [40, 41]. Festlegung auf Grenzwerte über 200 ng/ml oder darüber steigert zwar die Spezifität und sprechen sehr häufig für das Vorliegen eines HCC, allerdings leidet die Sensitivität bei dieser Festlegung [37,

40, 41]. So liegt die Spezifität in einem Review von Gutap et al. [41] bei einem Grenzwert von 200 mg/nl zwischen 99-100%, die Sensitivität jedoch nur noch zwischen 22-45%.

Nicht selten haben Patienten (40%) mit persistierend negativen AFP-Werten nur einen kleinen Tumor, der schon aufgrund der Größe eine gute Prognose aufweist. Nur 15-20% der fortgeschrittenen Tumoren bilden kein erhöhtes AFP [132]. Außerdem scheinen Patienten mit erhöhtem AFP-Wert einen aggressiven Tumortyp aufzuweisen, der verkürzend auf die Lebenserwartung einwirkt [132]. Patienten mit AFP-Werten unter 15 ng/ml stellen demnach eine Gruppe dar, welche günstige Faktoren bezüglich Tumorgröße und Leberfunktion vereinen. Dies spiegeln auch die Zahlen unserer Arbeit wieder: Ein AFP-Wert unter 15 nach Therapie stellt einen signifikanten positiven Faktor bezüglich der Überlebensrate dar; die 16 Patienten mit negativen AFP-Werten haben in dieser Arbeit eine Gesamtüberlebenszeit von 42 Monaten (Median), 32 Monate länger als die Patientengruppe (n=16), welche nach der erste Behandlung positive AFP-Werte aufweisen.

Im Gegensatz zu den präinterventionellen Werten, die, wie oben beschrieben, keine Aussage über das Überleben zulassen, kann man nach den Ergebnissen dieser Arbeit bei negativen AFP-Werten nach erster TACE einen Therapieerfolg annehmen.

Dementsprechend wäre ein anzustrebendes Ziel, mit der TACE den AFP-Wert gerade unter diese Grenze abzusenken.

Auch wenn das nicht bei allen Patienten gelingen wird, kann ein Grenzwert von 15 ng/ml möglicherweise in Einzelfällen dazu beitragen, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Gesamtzustand eine Entscheidung zu treffen, ob die Therapie fortgeführt werden sollte oder nicht.

Dieses wichtige Ergebnis meiner Arbeit ist bisher noch in keiner anderen veröffentlichten Studie dargestellt worden.

## Schlussfolgerung

Viele Patienten, die unter einem HCC leiden, haben meistens eine geringe Lebenserwartung aufgrund ihres fortgeschrittenen Tumorstadiums und den damit zusammenhängenden eingeschränkten Therapiemöglichkeiten. Bei inoperablen und großen Tumoren bleibt häufig als einzige Therapieoption die TACE, da sich systemische Chemotherapien oder Hormontherapien als palliative Therapie wirkungslos erwiesen haben und moderne Ansätze wie Tyrosinkinaseinhibitoren ihre Wirksamkeit erst noch weiter beweisen müssen. Die TACE scheint dann einen positiven Effekt auf die Lebenserwartung zu haben, wenn eine sinnvolle Patientenauswahl getroffen wird und im Laufe der Behandlung über eine Fortsetzung der Therapie sinnvoll entschieden wird. Viele positive Auswirkungen der TACE werden durch die Zerstörung gesunden Lebergewebes aufgehoben.

Das Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob die gängige Praxis der Bewertung des Therapieerfolges sinnvoll ist. Bisher wurde oft bei stabilen oder fallenden AFP-Werten und guter Lipiodolresteinlagerung eine Therapiepause eingelegt und eine Kontrolle der Laborwerte mit Bildgebung (CT oder MRT) zu einem späteren Zeitpunkt vorgeschlagen.

Zur Beurteilung der Resteinlagerung gibt es einige Studien, die eine bessere Lebenserwartung mit einer vollständigen Resteinlagerung in Verbindung bringen. Die Patienten unserer Arbeit haben zwar einen kleinen Überlebensvorteil, jedoch können die Zahlen unserer Arbeit dies nicht signifikant belegen. Aufgrund der Daten in der Literatur ist es trotzdem weiterhin zu vertreten, aufgrund der Verteilung des Lipiodols eine Therapieentscheidung zu treffen.

Als etwas schwieriger stellt sich Beurteilung der AFP-Werte dar. Während einige Autoren der relativen Reduktion einen signifikanten Überlebensvorteil zuschreiben, hat dies in unserer Auswertung bei verschiedenen cut-off-Werten keine Auswirkung. Dies stellt sich konträr zur gängigen Praxis dar, fallende relative AFP-Veränderungen als Therapieerfolg zu werten. Die Beurteilung der präinterventionellen AFP-Werte ergibt zwar keine Signifikanz hinsichtlich ihrer Unterscheidung der Lebenserwartung, jedoch scheinen auch hier die Patienten mit niedrigen AFP-Werten ein verbessertes Überleben zu haben. Daher ist

vielleicht von einer TACE bei Patienten mit extrem hohen AFP-Werten abzusehen. Hierzu finden sich auch vergleichbare Meinungen in der Literatur [s. o.].

Bisher haben sich die meisten Studien auf eine Untersuchung präinterventioneller AFP-Werte oder relativer Veränderungen nach TACE konzentriert. Neu ist die Erkenntnis in dieser Arbeit, dass ein Absinken des AFP-Werts unter 15 ng/ml einen signifikanten Überlebensvorteil darstellt und für einen Behandlungserfolg spricht. Bei einigen Patienten, bei denen man sich aufgrund unklarer Radiologiebefunde oder klinischem Zustand unschlüssig über das weitere Vorgehen ist, kann dies eine mögliche Hilfe darstellen.

Man muss kritisch anmerken, dass diese Daten retrospektiv gesammelt worden und deshalb unvollständig sind. Trotzdem können einige Prognosefaktoren der TACE (Restembolisation und präinterventionelles AFP) zumindest teilweise abgebildet werden und ein neuer Prognosefaktor bzw. Erfolgsparameter nach TACE (AFP kleiner als 15 ng/ml) dargestellt werden.

Ob sich dieses Ergebnis nur in diesem Patientenkollektiv sichtbar machen lässt, müssen weitere, prospektive Studien zeigen.

## 5. Literaturverzeichnis

- 1) Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271–285.
- 2) El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma An Epidemiologic View. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35 (Suppl): 72–78.
- 3) Allgaier HP: Das hepatozelluläre Karzinom. UNI-MED Science 2002, 1. Auflage.
- 4) El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-750.
- 5) Becker N, Wahrendorf J. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Springer 2002, 3. Auflage.
- 6) Erhardt A, Theobald I, Petry W. Hepatozelluläres Karzinom. Steigende Inzidenz der Hepatitis-C-bedingten Fälle einer Universitätsklinik in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2665-2668.
- 7) Llove JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
- 8) Guerrero RB, Roberts LB. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42: 760–777.
- 9) Chang MH, Chen CJ, Lai MS. Universal Hepatitis B Vaccination in Taiwan and the Incidence of Hepatocellular Carcinom in Children. *N Eng J Med* 1997; 336: 1855-1859.
- 10) Liang TJ, Heller T. Pathogenesis of Hepatitis C–Associated Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (Suppl): 62–71.
- 11) El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36: 74–83.
- 12) Morgan TR, Mandayam S, Mazen Jamal M. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 87–96.
- 13) Turner PC, Sylla A, Diallo MS. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea–Conakry, West Africa. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 441–448.
- 14) Jackson PE, Groopman JD. Aflatoxin and liver cancer. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1999; 13: 545-555.
- 15) Hamilton SR, Aalton LA. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. WHO Classification of Tumors, Lyon, IARC Press 2000.
- 16) Röcken C, Carl-McGrath S, Pathology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis* 2001; 19: 269–278.
- 17) Kojiro M, Nakashima T. Pathology of hepatocellular carcinoma. Okuda K, Ishak KG (Ed.) *Neoplasms of the liver*. Springer 1987, 81-104.
- 18) Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations,

- and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38: 207–215.
- 19) Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005; 54: 419–425.
  - 20) Chung H, Kudo M, Takahashi S. Comparison of three current staging systems for hepatocellular carcinoma: Japan integrated staging score, new Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification and Tokyo score. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; Aug: 1-8.
  - 21) Kondo K, Chijiwa K, Nagano M. Comparison of seven prognostic staging systems in patients who undergo hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1534-1538.
  - 22) Burns JM, Greene FL. Controversies in staging of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 456–462.
  - 23) Grieco A, Pompili M, Caminiti G. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005; 54: 411-418.
  - 24) Sorensen JB, Klee M, Palshof T. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer* 1993; 67: 773–775.
  - 25) Nanashima A, Omagari K, Tobinaga S. Comparative study of survival of patients with hepatocellular carcinoma predicted by different staging systems using multivariate analysis. *EJSO* 2005; 31: 882–890.
  - 26) Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt YZ. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 386–391.
  - 27) Di Bisceglie AM. Epidemiology and Clinical Presentation of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 169–171.
  - 28) Perry JF, Poustchi H, George J. Current approaches to the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Med* 2005; 5: 1–13.
  - 29) Bruix J, Sherman M, Llovet JM (2001). Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–430.
  - 30) Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (Suppl): 126–132.
  - 31) Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-Fetoprotein and Ultrasonography Screening for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (Suppl): 108–112.
  - 32) Colier J, Sherman M. Screening for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-278.
  - 33) Bolondi L, Sofia S, Soringo S. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251–259.

- 34) Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1348–1360.
- 35) Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *EJSO* 2007; 33: 266-270.
- 36) Johnson PJ. Role of alpha-fetoprotein in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma . *Gastroenterol Hepatol*; 14 (Suppl): 32-36.
- 37) Ishii M, Gama H, Chida N. Simultaneous Measurements of Serum  $\alpha$ -Fetoprotein and Protein Induced by Vitamin K Absence for Detecting Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1036–1040.
- 38) Farinati F, Marino D, De Giorgio M. Diagnostic and Prognostic Role of  $\alpha$ -Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: Both or Neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 524–532.
- 39) Fujiyama S, Tanaka M, Maeda S. Tumor Markers in Early Diagnosis, Follow-Up and Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2002; 62 (suppl 1): 57–63
- 40) Trojan J, Raedle J, Zeuzem S. Serum Tests for Diagnosis and Follow-Up of Hepatocellular Carcinoma after Treatment. *Digestion* 1998; 59 (Suppl): 72–74.
- 41) Gupta S, Bent S, Kohlwes S. Test Characteristics of alpha-Fetoprotein for Detecting Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C. *Ann Intern Med* 2003; 139: 46-50.
- 42) Carr BI, Kanke F, Wise M, Satomura S. Clinical Evaluation of Lens Culinaris Agglutinin-Reactive  $\alpha$ -Fetoprotein and Des- $\gamma$  -Carboxy Prothrombin in Histologically Proven Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 776–782.
- 43) Leerapun Suravarapu SV, Bida JP. The Utility of Lens Culinaris Agglutinin-Reactive  $\alpha$ -Fetoprotein in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Evaluation in a United States Referral Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 394–402.
- 44) Toyoda H, Kumuda T, Kiriya S. Prognostic Significance of Simultaneous Measurement of Three Tumor Markers in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 111–117.
- 45) Nakao A, Taniguchi K, Inoue S. Usefulness of Simultaneous Determination of  $\alpha$  -Fetoprotein and Des- $\gamma$ -Carboxy Prothrombin in Hepatocellular Carcinoma. *Sem Surg Onc* 1996; 12: 160-163.
- 46) Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K. Comparison of clinicopathological features of patients with hepatocellular carcinoma seropositive for a-fetoprotein alone and those seropositive for des- $\gamma$ -carboxy prothrombin alone. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1290–1296.
- 47) Kaibori M, Matsui Y, Yanagida H. Positive Status of  $\alpha$ -Fetoprotein and des- $\gamma$ -Carboxy Prothrombin: Important Prognostic Factor for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* 2004; 28: 702–707.

- 48) Mann CD, Neal CP, Garcea G. Prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Eur J Cancer* 2007; 43: 979–992.
- 49) Poon RT, Fan ST. Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: Patient Selection and Postoperative Outcome. *Liver Transpl* 2004; 10: 39–45.
- 50) Song TJ, Edmund WKI, Fong Y. Hepatocellular Carcinoma: Current Surgical Management. *Gastroenterology* 2004; 127 (Suppl): 248–260.
- 51) Sturm JW and Keese M, Multimodal Treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Onkologie* 2004; 27: 294–303.
- 52) Faybik P, Hetz H. Plasma Disappearance Rate of Indocyanine Green in Liver Dysfunction. *Transpl Proc* 2006; 38: 801–802.
- 53) Wei AC, Poon RT, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 33–41.
- 54) Marin-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 13–27.
- 55) McCormack L, H Petrowsky H , Clavien PA. Surgical therapy of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 497–503.
- 56) Madoff DC, Hicks ME, Vauthey NJ. Transhepatic Portal Vein Embolization: Anatomy, Indications, and Technical Considerations. *RadioGraphics* 2002; 22: 1063–1076.
- 57) Azoulay D, Castaing D, Krissat J. Percutaneous Portal Vein Embolization Increases the Feasibility and Safety of Major Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Injured Liver 2000. *Ann Surg*; 232: 665–672
- 58) Hemming AW, Reed AI, Howard RJ. Preoperative Portal Vein Embolization for Extended Hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 237: 686–693.
- 59) Suehiro T, Terashi T, Shiotani S, Soejima Y, Sugimachi K. Liver transplantation for hepatocellular Carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 190–194.
- 60) Di Bisceglie AM. Pretransplant Treatments for Hepatocellular Carcinoma: Do They Improve Outcomes? *Liver Transpl* 2005; 11: 10–13.
- 61) Schwartz M. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (Suppl): 268–276.
- 62) Freeman RB jr. Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: The Milan Criteria and Beyond. *Liver Transpl* 2006; 12: 8–13.
- 63) Sutcliffe R, Maguire D, Portmann B, Rela M, Heaton N. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Br J Surg* 2006; 93: 11–18.
- 64) Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial Chemoembolization as a Bridge to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Analysis. *American J Transplant* 2006; 6: 2644–2650.

- 65) Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J. Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma: A Critical Review From the Surgeon's Perspective. *Ann Surg* 2002; 235: 466–486.
- 66) Jansen MC, van Hillegersberg R, Chamuleau R. Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. *EJSO* 2005; 31: 331–347.
- 67) Yamamoto J, Okada S, Shimada K. Treatment Strategy for Small Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Results After Percutaneous Ethanol Injection Therapy and Surgical Resection. *Hepatology* 2001; 34: 707-713.
- 68) Sung YM, Choi D, Lim HK. Long-term Results of Percutaneous Ethanol Injection for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Korea. *Korean J Radiol* 2006; 7: 187-192.
- 69) Ni Y, Mulier S, Miao Y, Michel L, Marchal G. A review of the general aspects of radiofrequency ablation. *Abdom Imaging* 2005; 30: 381–400.
- 70) Machi J, Bueno RS, Wong LL. Long-term Follow-up Outcome of Patients Undergoing Radiofrequency Ablation for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* 2005; 29: 1364–1373.
- 71) Raut CP, Izzo F, Marra P. Significant Long-Term Survival After Radiofrequency Ablation of Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 616-628.
- 72) Head HW, Dodd GD. Thermal Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (Suppl): 167–178.
- 73) Nikfarjam N, Christophi C. Interstitial laser thermotherapy for liver tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 1033–1047.
- 74) Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Mack MG. Malignant Liver Tumors Treated with MR Imaging–guided Laser-induced Thermotherapy: Experience with Complications in 899 Patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002; 225: 367-77.
- 75) Nowak AK, Chow PKH, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1474–1484.
- 76) Ganne-Carrie N, Trinchet JC. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 275–281.
- 77) Zhu AX. Systemic Therapy of Advanced Hepatocellular Carcinoma: How Hopeful Should We Be? *Oncologist* 2006; 11: 790-800.
- 78) Rougier P, Mitry E, Barbare JC, Taieb J. Hepatocellular Carcinoma (HCC): An Update. *Semin Oncol* 2007; 34 (Suppl): 12-20.
- 79) Lüllmann H, Mohr K. *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme Verlag 1999, 14. Auflage.
- 80) Llover J, Ricci S, Mazzaferro V. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA1.
- 81) Marelli L, Stigliano R, Triantos C. Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Which Technique Is More Effective? A Systematic Review of Cohort and Randomized Studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6–25.

- 82) Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 211–221.
- 83) Llovet JM, Bruix J. Systematic Review of Randomized Trials for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Improves Survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-424.
- 84) Zangos S, Gille T, Eichler K. Transarterielle Chemoembolisation bei hepatozellulären Karzinomen: Technik, Indikationsstellung, Ergebnisse. *Radiologe* 2001; 41: 906–914.
- 85) Llovet JM, Real MI, Montana X. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–39.
- 86) Groupe d'Etude et de Traitement du carcinome hépatocellulaire. A Comparison of Lipiodol Chemoembolization and conservative treatment for unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256-1261.
- 87) Choi BI, Kim HC, Han JK. Therapeutic Effect of Transcatheter Oily Chemoembolization Therapy for Encapsulated Nodular Hepatocellular Carcinoma: CT and Pathologic Findings. *Radiology* 1992; 182: 709-713.
- 88) Takayasu K, Aii S, Matsuo N. Comparison of CT Findings with Resected Specimens After Chemoembolization with Iodized Oil for Hepatocellular Carcinoma. *AJR* 2000;175: 699–704.
- 89) Valls C, Pamies JJ, Sancho C. Computed tomography after lipiodol chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 1994; 4: 238-242.
- 90) Tsui EYK, Chan JHM, Cheung YK. Evaluation of therapeutic effectiveness of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: correlation of dynamic susceptibility contrast-enhanced echoplanar imaging and hepatic angiography. *J Clin Imaging* 2000; 24: 210-216.
- 91) Castrucci M, Sironi S, De Cobelli F, Salvioni M, Del Maschio A. Plain and gadolinium-DTPA-enhanced MR imaging of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Abdom Imaging* 1996; 21: 488–494.
- 92) Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H. Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Volumetric and Morphologic CT Criteria for Assessment of Prognosis and Therapeutic Success-Results from a Liver Transplantation Center. *Radiology* 2000; 214: 349-357.
- 93) Dumortier J, Chapuis F, Borson O. Unresectable hepatocellular carcinoma: Survival and prognostic factors after lipiodol chemoembolisation in 89 patients. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 125–133.
- 94) Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M. Long-term Prognosis of Patients Undergoing Transcatheter Arterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Cisplatin Lipiodol Suspension and Doxorubicin Hydrochloride Emulsion. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 847–854.
- 95) Lee HS, Kim KM, Joon JH. Therapeutic Efficacy of Transcatheter Arterial Chemoembolization as Compared With Hepatic Resection

- in Hepatocellular Carcinoma Patients With Compensated Liver Function in a Hepatitis B Virus–Endemic Area: A Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4459-4465.
- 96) Nishimine K, Uchida H, Matsuo N. Segmental transarterial chemoembolization with Lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow-up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33 (Suppl): 60-68.
  - 97) Stefanini GF, Amorati P, Biselli M. Efficacy of Transarterial Targeted Treatments on Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 2472-2434.
  - 98) Uraki J, Yamakado K, Nakatsuka A, Takeda K. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal veins: therapeutic effects and prognostic factors. *Eur J Radiol* 2004; 51: 12–18.
  - 99) Savastano S, Miotto D, Casarrubea G. Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Child's Grade A or B Cirrhosis: A Multivariate Analysis of Prognostic Factors. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 334-340.
  - 100) Ernst E, Sergent G, Mizrahi D. Treatment of Hepatocellular Carcinoma by Transcatheter Arterial Chemoembolization: Comparison of Planned Periodic Chemoembolization and Chemoembolization Based on Tumor Response. *AJR* 1999; 172: 59-64.
  - 101) Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994; 19: 1115-1123.
  - 102) Akashi Y, Koreeda C, Enomoto S. Prognosis Of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Evaluation Based On Multivariate Analysis Of 90 Cases. *Hepatology* 1991; 14: 262-268.
  - 103) Llado L, Virgili J, Figueras J. A Prognostic Index of the Survival of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma after Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Cancer* 2000; 88: 50-57.
  - 104) Huppert LE; Lauchart W, Duda SH. Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: Welche Faktoren bestimmen Therapieansprechen und Überleben? *Fortschr Röntgenstr* 2004; 176: 375-385.
  - 105) Guan YS, Sun L, Zhou XP, Li X, Zheng XH. Hepatocellular carcinoma treated with interventional procedures: CT and MRI follow-up. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3543-3548.
  - 106) Trinchet JC, Beaugrand M. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 756-765.
  - 107) Takayasu K, Arai S, Ikai I. Prospective Cohort Study of Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in 8510 Patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461–469.
  - 108) Sørensen HT, Thulstrup AM, Møller M, et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 88–93.

- 109) Lotz G, Kiss A, Novak PK, Sobel G, Schaff Z. Hepatitis viruses and hepatocarcinogenesis. *J Physiol-Paris* 2001; 95: 417–422.
- 110) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A New Prognostic System for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study of 435 Patients. *Hepatology* 1998; 28, 751-755.
- 111) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
- 112) Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002; 50: 881-885.
- 113) Cillo U, Bassanello M, Vitale A. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004; 40: 124–131.
- 114) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective Validation of the CLIP Score: A New Prognostic System for Patients with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 840-845.
- 115) Ueno S, Tanabe G, Sako K. Discrimination Value of the New Western Prognostic System (CLIP Score) for Hepatocellular Carcinoma in 662 Japanese Patients. *Hepatology* 2001; 34: 529-534.
- 116) Huang YH, Chen CH, Chang TT. Evaluation of predictive value of CLIP, Okuda, TNM and JIS staging systems for hepatocellular carcinoma patients undergoing surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 765–771.
- 117) Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: Comparison of 7 Staging Systems in an American Cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707-716.
- 118) Llovet JM, Bruix J, BCLC group. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: correspondence. *Hepatology* 2000; 32: 679–80.
- 119) Ikai I, Arai S, Kojiro M. Reevaluation of Prognostic Factors for Survival after Liver Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma in a Japanese Nationwide Survey. *Cancer* 2004; 101: 796-802.
- 120) Peng SY, Chen WJ, Lai PL. High  $\alpha$ -Fetoprotein Level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular Carcinoma: Significance of Hepatitis virus infection, age, p53 and  $\beta$ -catenin mutations. *Int J Cancer* 2004 ; 112 : 44–50.
- 121) Jeng KS, Sheen IS, Tsai YC. Does the Presence of circulating Hepatocellular Carcinoma Cells Indicate a Risk of Recurrence after Resection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1503-1509.
- 122) O'Suilleabhain CB, Poon RT, Yong JL, Ooi GC, Tso WK and Fan ST. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 325–331.

- 123) Ikeda M, Okada S, Yamamoto S. Prognostic Factors in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated by Transcatheter Arterial Embolization. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 455–460.
- 124) Ueno K, Miyazono N, Inoue H. Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy Using Iodized Oil for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Evaluation of Three Kinds of Regimens and Analysis of Prognostic Factors. *Cancer* 2000; 88: 1574-1581.
- 125) Liem MS, Poon RT, Lo CM, Tso WK, Fan ST. Outcome of transarterial chemoembolization in patients with inoperable hepatocellular carcinoma eligible for radiofrequency ablation. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4465-4471.
- 126) Huo TI, Huang YH, Lui WY. Selective prognostic impact of serum  $\alpha$ -fetoprotein level in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of 543 patients in a single center. *Oncol Rep* 2004; 11: 543-550.
- 127) Farinati F, de Maria N, Marafin C. Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis. Survival, Prognostic Factors and Unexpected Side Effects After Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2332-2339.
- 128) Martins A, Cortez-Pinto H, Marques-Vidal P. Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006; 26: 680–687.
- 129) Huo TI, Lee SD. Letter to the editor. Role of the model for end-stage liver disease and serum  $\alpha$ -fetoprotein as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006; 26: 1300–1301.
- 130) Hsieh MY, Chang WY, Wang LY. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization and analysis of prognostic factors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 (Suppl): 82-85.
- 131) Molinari M, Kachura JR, Dixon E. Transarterial Chemoembolisation for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results from a North American Cancer Centre. *Clin Oncol* 2006; 18: 684-692.
- 132) Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P. Clinical Characteristics and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 302–308.
- 133) Hu KQ, Kyulo NL, Lim N. Clinical Significance of Elevated Alpha-Fetoprotein (AFP) in Patients with Chronic Hepatitis C, but not Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 860-865.
- 134) Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1175-1181.
- 135) Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 191-207.

## 6. Zusammenfassungen

### 6.1. Zusammenfassung

#### **Kann der Erfolg der alleinigen transarteriellen Chemoembolisation (TACE) bei hepatozellulären Karzinom abgeschätzt werden?**

**Einleitung:** Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zählt zu den zehn häufigsten Karzinomen weltweit. Auch in Deutschland wie in anderen Industriestaaten ist die Inzidenz ansteigend. Nur wenige Patienten kommen für ein kuratives Verfahren wie Resektion oder Lebertransplantation infrage, dementsprechend ist die Prognose insgesamt schlecht. Die Prognose eines HCC lässt sich z.B. mit dem „Cancer of the Italian Liver Program“ (CLIP)-Score abschätzen.

Als palliatives Verfahren ist die transarterielle Chemoembolisation etabliert. Diese Arbeit untersucht zwei Prognosefaktoren, das alpha-fetoprotein (AFP) und die Restembolisatbelegung nach TACE in Hinblick auf eine Abschätzung des Erfolges einer TACE. Darüber hinaus werden zwei Scoring-Systeme (CLIP- und Tokyo-Score) auf ihre Aussagekraft überprüft, und die Auswirkung einer Zirrhose und einer Hepatitis auf das Gesamtüberleben dargestellt.

**Material und Methode:** Insgesamt sind 89 Patienten mit HCC mittels TACE behandelt worden (22 vor oder nach Leberresektion, 9 vor Lebertransplantation, 58 TACE alleine). Die TACE wird standardisiert mit einer Mischung aus Mitomycin C und Lipiodol Ultra-Fluid durchgeführt. Postinterventionell erfolgen Kontroll-CTs am Folgetag und vier bis sechs Wochen nach TACE zur Kontrolle des Embolisats. In dieser retrospektiven Analyse werden der AFP-Verlauf periinterventionell und die Embolisatbelegung 4-6 Wochen nach TACE in Hinblick auf das Patientenüberleben (ÜLZ) bei Patienten mit alleiniger TACE-Behandlung untersucht.

**Ergebnisse:** Bei 43 Patienten der 58 hat zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Leberzirrhose bestanden (Child A: 33, Child B: 7, Child C: 3). Der CLIP-Score verteilt sich folgendermaßen: CLIP „0“: 18, „1“: 22, „2“: 13, „3“: 4.

Die Patienten haben im Median 2 Behandlungen (Range: 1-8) erhalten. Bei 13 Patienten hat der AFP-Wert vor TACE unter 15 ng/ml gelegen.

Nach dem CLIP- und dem Tokyo-Score lässt sich die Überlebenszeit der Patienten nicht abschätzen (CLIP:  $p=0,317$ , Tokyo:  $p=0,355$ ). Eine Zirrhose oder Hepatitis hat laut den Ergebnissen dieser Arbeit keinen Einfluss auf das Überleben (Zirrhose:  $p=0,136$ , Hepatitis:  $p=0,345$ ).

Wenn sich im CT vier bis sechs Wochen nach einer guten Restembo- lisation darstellt, liegt die Überlebenszeit bei 42 Monaten, bei den restlichen Patienten war diese 13,6 Monate ( $p=0,174$ ).

Eine Reduktion des AFP postinterventionell um 30, 50 oder 80 Prozent des Ausgangswertes zeigen keinen statistischen Vorteil in der medianen Überlebenszeit (30%:  $p=0,82$ , 50%:  $p=0,46$ , 80%:  $p=0,9$ ). Ein AFP-Wert präinterventionell unter 15 ng/ml bedeutet statistisch keinen signifikanten Vorteil im Überleben ( $p=0,53$ ).

Patienten mit einem postinterventionellen AFP-Wert unter 15 ng/ml überleben 17,2 Monate länger als Patienten mit einem Wert über 15 ng/ml, insgesamt 31,4 Monate ( $p=0,027$ ).

**Schlussfolgerung:** Im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten zeigt sich kein Vorteil im Überleben, wenn man relative AFP-Veränderungen und AFP kleiner 15 ng/ml präinterventionell als Faktoren heranzieht. Auch eine gute Restembo- lisation bedeutet keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Überlebens.

Eine neue Erkenntnis ist die Tatsache, dass bei Patienten mit einem AFP-Wert postinterventionell kleiner als 15 ng/ml die Überlebenszeit signifikant verlängert wird. Dieser Erfolgsparameter ist bisher in keiner bisher veröffentlichten Arbeit dargestellt worden.

## 6.2. Summary

### **Is it possible to estimate the success of transarteriell chemoembolization (TACE) in treatment of hepatocellular carcinoma?**

**Background:** The hepatocellular carcinoma (HCC) is one the most frequent carcinomas worldwide. Patients with HCC have a poor prognosis because only few patients can be cured by resection or transplantation. One current classifications commonly used for hepatocellular carcinoma is the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score.

Chemoembolization with Lipiodol (iodized oil) (TACE) is widely used to treat patients with unresectable hepatocellular carcinoma. This study investigates two factors, alpha-fetoprotein (AFP) and iodized oil retention after TACE.

Furthermore, two scores (CLIP- and Tokyo-score) were examined and hepatitis and cirrhosis were checked for their influence on survival.

**Materials and Methods:** Overall 89 patients with HCC were treated with TACE (22 before or after liver resection, 9 before liver transplantation, 58 with TACE alone). TACE was performed with Mitomycin C and lipiodol Ultra-fluid. 24 to 48 hours and four to six weeks after embolization iodized oil retention was measured by computertomography.

In this retrospective analysis, course of AFP during the intervention and iodized oil retention after four to six weeks were evaluated with regard to overall survival.

**Results:** 43 patients presented with cirrhosis (Child A: 33, Child B: 7, Child C: 3). Patients were classified by the CLIP-Score: CLIP 0 was found in 18 patients, CLIP 1 in 22, CLIP 2 in 13 and CLIP 3 in 4 patients. They underwent 2 TACE-procedures (Median, range 1-8). 13 patients showed AFP below 15 ng/ml before first TACE.

CLIP- and Tokyo-score were not able to predict survival (CLIP:  $p=0,317$ , Tokyo:  $p=0,355$ ). Cirrhosis and hepatitis have no influence on survival (cirrhosis:  $p=0,136$ , hepatitis:  $p=0,345$ ).

Proving a good iodized oil retention four to six weeks after TACE means an overall survival of 42 months. Patients with worse retention had a survival of 13,2 months. ( $p=0,174$ ).

Decreasing AFP after TACE about 30, 50 or 80 percent in view of AFP before TACE did not show a statistical improvement in median survival (30%:  $p=0,82$ , 50%:  $p=0,46$ , 80%:  $p=0,9$ ). AFP below 15 ng/ml before TACE did not have impact on overall survival ( $p=0,53$ ).

Patients with AFP below 15 ng/ml after TACE survived 17,2 months longer than patients with AFP over 15 ng/ml, overall 31,4 months ( $p=0,027$ ).

**Conclusion:** Contrary to some studies, decreasing AFP after intervention or AFP below 15 ng/ml before TACE had no impact on overall survival, as well as good iodized oil retention four to six weeks after TACE.

AFP below 15 ng/ml after TACE in association with better statistical overall survival is a new finding. This factor has not been described in other studies yet.

## 7. Anhang

### 7.1. Abkürzungsverzeichnis

AFB1:	Aflatoxin B1
AFP:	alpha-Fetoprotein
AFP-L3 :	lens culinaris agglutinin-reactive fraction of $\alpha$ -fetoprotein
AST:	Aspartat-Aminotransferase (=Glutamat-Oxalacetat Transaminase, GOT)
BCLC:	Barcelona Clinic Liver Cancer
CA 19-9 :	Carbohydrat-Antigen 19-9
CEA:	Carcinoembryonales Antigen
CLIP:	Cancer of the Liver Italian Program
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease
CT:	Computertomographie
DCP :	Des-Gamma-Carboxyprothrombin
DNA:	Desoxyribonucleinsäure
EGF:	Epidermal growth factor
HBV:	Hepatitis-B-Virus
HCC:	Hepatozelluläres Karzinom
HCV:	Hepatitis-C-Virus
IAC:	Intrarterielle Chemotherapie
ICG:	Indocyanin-green-clearance
Jis:	Japan Integrated Score
MDR-1:	Multidrugresistentes Gen 1
MRT:	Magnetresonanztomographie
NASH:	Nichtalkoholische Steatohepatitis
PEI :	Perkutane Ethanol Injektion
PTT:	Partielle Thromboplastinzeit
RFA :	Radiofrequenzablation
TACE :	Transarterielle Chemoembolisation
TGF- $\beta$ :	Transforming growth factor beta

## 7.2. Auswertungsbögen

Name

Geb.Datum: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Geschlecht \_\_m\_\_w

Datum ED: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Hausarzt: \_\_\_\_\_

(ED=Erstdiagnose)

Tel. \_\_\_\_\_

(HA): \_\_\_\_\_

### Parameter bei ED

Hepatitis \_\_B\_\_C\_\_B+C\_\_B+D

Zirrhose \_\_j\_\_n, wenn keine Hepatitis \_\_Alkohol\_\_Sonstiges, Was? \_\_\_\_\_

Tumor histologisch gesichert? \_\_j\_\_n

Anzahl Herde im CT \_\_\_\_\_ in Angio \_\_\_\_\_ im MRT \_\_\_\_\_

Durchmesser größter Herd: \_\_ cm

Gesamttumormasse: \_\_<50%\_\_>50% (% von Lebervolumen)

Pfortaderthrombose \_\_Ja\_\_Nein

Ascites \_\_Nein\_\_Ja, Diuretika \_\_Ja, therapierefraktär (Punktion)

Enzephalopathie \_\_keine\_\_1/2\_\_3/4

**Labor:** Bili, ges \_\_\_\_\_ Albumin \_\_\_\_\_ Quick \_\_\_\_\_

Crea \_\_\_\_\_ AFP \_\_\_\_\_

**Therapie:** \_\_TACE\_\_TACE + Resektion\_\_TACE + LTX

\_\_Resektion\_\_LTX\_\_keine Therapie

Datum erste Therapie (TACE): \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Datum OP/LTX: \_\_/\_\_/\_\_\_\_, wenn OP, dann weiter mit Bogen „OP/LTX“

**Status:** \_\_lebt Datum letztes Follow-up: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

\_\_ohne Tumor

\_\_mit Tumor

Rezidivdatum \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Lokal.Rezidiv \_\_\_\_\_

\_\_tot Sterbedatum \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Todesursache: \_\_Tumor\_\_sonstiges, was? \_\_\_\_\_

**HCC-Datenerhebung OP/LTX**

Pat.-Name: \_\_\_\_\_ Geb.Datum: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

\_\_ Resektion \_\_ LTX

**Wenn Resektion:**

Art der OP (Wortlaut): \_\_\_\_\_

Pringle \_\_j \_\_n, wenn ja, Dauer (min): \_\_\_\_min.

**Wenn LTX:** Dauer der Gefäß-Anastomosen : \_\_\_\_min

**Für alle:**

OP-Dauer: \_\_\_\_\_, Intraop.EK's: \_\_\_\_\_, Intraop.FFP's: \_\_\_\_\_

ICU: \_\_\_\_d, stationär (postop.) \_\_\_\_d

Quick min. postop.: \_\_\_\_\_, Peak-GOT \_\_\_\_\_, Peak-GPT \_\_\_\_\_, Peak-Bili \_\_\_\_\_

EK's postop. \_\_\_\_\_

Entlassen \_\_ verstorben \_\_, Datum: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Komplikationen: \_\_ Blutung \_\_ Biliom \_\_ Leberversagen  
(MARS)

\_\_ Pneumonie \_\_ Pleuraerguß (Intervention)

\_\_ Wundheilungsstörung \_\_ Abszeß

\_\_ Nierenversagen (Dialyse/CVVH) \_\_ Platzbauch

\_\_ Abstoßung, wie behandelt:

Prednisolon \_\_ OKT3 \_\_ ATG \_\_

\_\_ Sonstiges, was?: \_\_\_\_\_

**Re-Operation (en):**

Datum \_\_/\_\_/\_\_\_\_, Grund \_\_\_\_\_ OP \_\_\_\_\_

Datum \_\_/\_\_/\_\_\_\_, Grund \_\_\_\_\_ OP \_\_\_\_\_

Datum \_\_/\_\_/\_\_\_\_, Grund \_\_\_\_\_ OP \_\_\_\_\_

Histologie: Anzahl Herde: \_\_\_\_\_, Durchmesser größter Herd (cm): \_\_\_\_\_ cm

Minimaler Resektionsabstand: \_\_\_\_ cm

R-0 \_\_ R-1 \_\_ R-2 \_\_

Grading: \_\_G1 \_\_G2 \_\_G3

AFP 4 Wochen postop. \_\_\_\_\_

	Prae				Post (4Wo)		Anstieg					
	AFP		TACE		AFP		AFP		CT			
TACE NR-	Datum	Wert	Datum	Einlagerung (1)	Datum	Wert	Datum	Wert	Datum	KM (2)	Herde Größe (3)	Herde Anzahl (4)
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												

(1): Einlagerung bei TACE: 1=gut, 2=mittel, 3=schlecht, 4=keine

(2): CT-KM: Resteinlagerung: 1=gut, 2=mittel, 3=schlecht, 4=keine (gf.nach Testauswertung überarbeiten)

(3): CT Größe der Herde: 0=kein Tumor, 1=Tumor kleiner (>30%Größenreduktion), 2=Tumor gleich (-29%, +19%); 3=Tumor größer (>20% Größenzunahme).

(4): CT Anzahl der Herde: 0=kein Herd, 1=weniger Herde, 2=gleiche Anzahl, 3=größere Anzahl, 4=extrahepatischer Tumor, 5=0+4; 6=1+4; 7=2+4; 8=3+4

### **7.3. Danksagung**

Ich danke Herrn PD Dr. med. C. Wullstein für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die freundliche Unterstützung.

Ferner gilt mein Dank den Damen und Herren im Krankenblattarchiv und der gastroenterologischen Ambulanz für den immer gern gewährten Beistand.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern danke ich für die Unterstützung während des Studiums und während der Fertigstellung dieser Doktorarbeit.

Besonders danke ich dem Pflorgeteam der chirurgisch-onkologischen Ambulanz, welches immer ein offenes Ohr für Probleme hatte.

Der allergrößte Dank gilt jedoch Frau Dr. med. Christiane Gog, die mit ihrer sachlichen Kritik und Unterstützung diese Arbeit in dieser Form ermöglicht hat.

Danke, Christiane.

## 7.4. Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Phillip Noth

Geburtstag: 16.04.1981

Geburtsort: München

Anschrift: Schwalbacher Straße 19  
60326 Frankfurt

Eltern: Hermann Noth und Annelie Noth

### SCHULBESUCH:

Gutenbergschule in Dieburg: 08/1987- 07/1991

Goetheschule in Dieburg: 08/1991- 07/1997

Alfred-Delp-Schule in Dieburg: 08/1997-06/2000

Abitur: 06/2000

### ZIVILDIENTST:

Werkstatt für Behinderte in Dieburg 10/2000-09/2001

### STUDIUM:

Medizin-Studium an der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt: Seit 10/2001

### PRAKTISCHES JAHR:

Chirurgie, Gynäkologie und Innere Medizin im Klinikum Offenbach am Main 8/2006-07/2007

### PROMOTION:

Bei Herrn PD Dr. Wullstein, Allgemeinmedizin, Klinikum der JWG-Universität Frankfurt am Main seit 03/2005

## 7.5. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Kann der Erfolg der alleinigen transarteriellen Chemoembolisation (TACE) beim hepatozellulären Karzinom (HCC) abgeschätzt werden?“

in der Klinik der Allgemein und Gefäßchirurgie unter der Leitung von PD Dr. med. C. Wullstein mit Unterstützung durch Frau Dr. med. C. Gog ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Ergebnisse dieser Arbeit wurden beim Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) 2006 vorgestellt.

Frankfurt, den 19.3.2008

Phillip Noth