

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

**Validierung relevanter Prognosefaktoren des Leberzellkarzinoms in
Bezug auf Therapiestrategie und Outcome**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Lucia Charlotte Kern
aus Würzburg

Würzburg, Mai 2018

Referent: Prof. Dr. med. Andreas Geier
Koreferent: PD Dr. med. Nico Schlegel
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2019
Die Promovendin ist Ärztin

Meinem Vater gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Bedeutung und Epidemiologie	1
1.2	Pathogenese	2
1.3	Diagnose	3
1.4	Stadien	6
1.5	Therapie	8
1.5.1	Operative Verfahren	8
1.5.2	Interventionelle Verfahren	11
1.5.3	Pharmakologische Verfahren	13
1.6	Ziele der Arbeit	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Das Patientengut	15
2.2	Die untersuchten Parameter	15
2.2.1	Die diagnostische Vorgehensweise	16
2.2.2	Grunderkrankungen und Risikofaktoren	16
2.2.3	Zirrhosestadium	17
2.3.4	Alpha-Fetoprotein (AFP)	17
2.2.5	Tumorstadium	18
2.3.6	Therapieverfahren	18
2.3.6.1	Operative Verfahren	18
2.3.6.2	Interventionelle Verfahren	18
2.3.6.3	Pharmakologische Verfahren	19
2.3.7	Andere Parameter	19
2.3.7.1	Pfortaderthrombose	19
2.3.7.2	Gefäßinfiltration	19
2.3.7.3	Verfettung des Lebergewebes	20
2.3	Die statistische Auswertung	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Demografische Charakteristika des Patientenguts	21
3.2	Die diagnostische Vorgehensweise	22
3.3	Grunderkrankungen und Risikofaktoren	22

3.4 Zirrhosestadium	28
3.5 Alpha-Fetoprotein	34
3.6 Tumorstadium	39
3.7 Therapieverfahren.....	43
3.8 Sorafenib	50
3.9 Pfortaderthrombose	51
3.10 Gefäßinfiltration.....	54
3.11 Verfettung des Lebergewebes	55
4 Diskussion	56
4.1 Demografische Charakteristika des Patientenguts.....	56
4.2 Die diagnostische Vorgehensweise.....	57
4.3 Grunderkrankungen und Risikofaktoren.....	57
4.4 Zirrhosestadium	62
4.5 Alpha-Fetoprotein	64
4.6 Tumorstadium.....	65
4.7 Therapieverfahren.....	68
4.8 Sorafenib	70
4.9 Pfortaderthrombose	72
4.10 Gefäßinfiltration.....	73
4.11 Verfettung des Lebergewebes	74
4.12 Ausblick	74
5 Zusammenfassung.....	76
6 Literaturverzeichnis	78
7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	86

1 Einleitung

1.1 Bedeutung und Epidemiologie

Primäre bösartige Neoplasien der Leber stellen weltweit eine außerordentliche Herausforderung dar. Sie stehen bei den Krebs-bedingten Neuerkrankungen unter Männern an fünfter Stelle und nehmen bei den Krebs-bedingten Todesursachen sogar den zweiten Platz ein¹. Unter allen lebereigenen bösartigen Neoplasien ist das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) bei weitem der häufigste histologische Subtyp¹. In seiner vergleichsweise ausgeprägten Malignität und dadurch bedingten hohen Sterblichkeitsrate liegt der große Stellenwert dieser Gruppe an Tumoren begründet und bei Patienten mit einer Leberzirrhose steht das HCC weltweit als Todesursache sogar an erster Stelle²⁻⁴. Die Inzidenz des HCCs unterliegt dabei starken geografischen Schwankungen⁵. Zu den Hoch-Risiko-Regionen zählen Südostasien und Teile Afrikas, während Nordeuropa, Australien und Nordamerika als Regionen mit einer niedrigen Inzidenz gelten^{1, 2, 6}. Neben diesen grundsätzlichen regionalen Unterschieden befindet sich auch der epidemiologische Trend einer jeden Region in einer völlig gegensätzlichen Entwicklung. Während in einigen Risiko-Regionen die Inzidenz abzunehmen scheint, werden in den sog. *Low-Endemic Areas* immer mehr HCC-Fälle pro Jahr verzeichnet¹. Eine der wichtigsten Ursachen für diese Unterschiede liegt in der differentiellen Ätiologie dieser Erkrankung begründet. So sind die meisten HCC-Fälle in asiatischen Gebieten auf eine Hepatitis-B-Virus-Infektion zurückzuführen, während den Faktoren Alkohol und Ernährung in den westlichen Nationen eine größere Bedeutung zugeschrieben werden muss¹. Die Veränderung der ursächlichen Parameter, nicht zuletzt durch die aktive Einflussnahme des Menschen, spiegelt sich in der epidemiologischen Entwicklung wider. So konnte eine Hepatitis-B-Impfkampagne in Taiwan beispielsweise die HCC-Inzidenz signifikant verringern⁷. Darüber hinaus bestehen auch bei demografischen Merkmalen regionale Unterschiede. Hier sei z.B. das bedeutend jüngere Erkrankungsalter in Ländern mit einer hohen HBV-Prävalenz zu nennen². Zu guter Letzt werden auch das Ausmaß der Erkrankung und ihre klinischen Eigenschaften von regionsspezifischen Faktoren beeinflusst. So konnte ein positiver

Einfluss von in einigen Ländern eingeführte Früherkennungsprogrammen auf das bei Diagnose vorherrschende Tumorstadium nachgewiesen werden, was sich wiederum positiv auf den therapeutischen Handlungsspielraum und letztendlich auf das Überleben auswirkt⁸. Selbstverständlich können solche Früherkennungsprogramme nur etabliert werden, wenn die speziellen Risikofaktoren der jeweiligen Region bekannt sind. Zudem hängt die Wahl der Therapie von der jeweiligen Verfügbarkeit vor Ort und dem jeweils bestehenden Gesundheitssystem bzw. den finanziellen Mitteln der jeweiligen Bevölkerungsgruppe ab. Hier sei beispielsweise die Problematik um das Organangebot für eine Lebertransplantation genannt, die starke regionale Unterschiede aufweist⁹. Dagegen stehen chirurgische oder interventionelle Therapieoptionen (jenseits der perkutanen Ethanolinjektion) in den ärmeren Regionen der Welt häufig nicht zur Verfügung. Umso bedeutender ist eine ausreichende Kenntnis über epidemiologische, ätiologische und klinische Charakteristika, damit eine adäquate Anpassung von Prävention und Therapie auf das jeweilige Patientengut gelingt.

1.2 Pathogenese

Die Pathogenese des HCCs stellt einen mehrstufigen Prozess dar, ähnlich der Adenom-Carcinom-Sequenz beim Colorektalem Carcinom: Über *low-grade* und *high-grade dysplastic nodule* entsteht schließlich ein frühes HCC, welches das gut differenzierte Frühstadium der Erkrankung darstellt¹⁰. Danach erfolgt die progrediente Entdifferenzierung, wodurch sich das Carcinom immer stärker von präkanzerösen Läsionen unterscheidet¹⁰. In einigen Fällen weicht jedoch die HCC-Entstehung von diesem Modell in Form von *de-novo* entstanden HCCs ohne Vorstufen ab¹⁰. Ein weiteres wichtiges Merkmal der Hepatocarcinogenese stellt das Konzept der sog. *field cancerization* dar: In der Region des Lebergewebes, die einem kontinuierlichen gewebsschädigenden Einfluss ausgesetzt ist, entstehen häufig multizentrische präkanzeröse Läsionen¹¹. Dieser gewebsschädigende Einfluss kann ganz unterschiedlicher Natur sein: Da in Mitteleuropa allerdings der Großteil (70-90%) der HCCs in einer zirrhotisch veränderten Leber entsteht, unterscheidet er sich für die Entstehung einer Leberzirrhose kaum von dem des Hepatozellulären Karzinoms selbst⁴. Allen voran sind hierbei die viralen Infektionskrankheiten Hepatitis C und B zu nennen,

gefolgt von nutritiv-toxisch bedingter Leberparenchymschädigung durch langjährigen Alkoholmissbrauch, der gerade in Europa einer beachtlichen Anzahl von HCC-Entstehungen zu Grunde liegt^{4, 12}. Weitere Faktoren können angeboren (z.B. hereditäre Hämochromatose) oder immunpathologisch verursacht (z.B. Autoimmunhepatitis) sein¹². Darüber hinaus gewinnt die nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) bzw. die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) immer mehr an Bedeutung, da sie einen Zusammenhang zwischen metabolischen Syndrom, Leberzirrhose und schließlich der Entstehung eines HCCs herzustellen vermag¹³. Davon abgesehen gilt auch der Diabetes selbst als unabhängiger Risikofaktor und ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) korreliert insgesamt mit einer schlechteren Prognose^{4, 12}.

Während die meisten dieser Risikofaktoren im Sinne der *field cancerization* als kontinuierliche Gewebsschädigung den mehrstufigen Prozess der Hepatocarcinogenese initiieren und vorantreiben, nimmt das Hepatitis B Virus als kanzerogenes Virus eine außergewöhnliche Stellung ein. Neben dem onkogenen Potential einiger Proteine, besitzt das Virus als DNA-Virus außerdem die Fähigkeit, sich direkt in die DNA der Wirtszelle zu integrieren und somit eine unmittelbare Transformation der Hepatozyten zu bewirken¹⁴.

1.3 Diagnose

Die Diagnose „Hepatozelluläres Karzinom“ (C22.0 nach ICD-10) setzt einen gewissen diagnostischen Prozess voraus. Die dabei notwendigen Untersuchungen werden entweder bei klinischer Symptomatik oder aber – wie in den allermeisten Fällen – dann durchgeführt, wenn eine suspekte Raumforderung der Leber in der routinemäßigen Abdomensonografie im Rahmen sog. *Surveillance*-Programmen bei Risikopatienten auffällt. Seit der Veröffentlichung der EASL-Empfehlungen im Oktober 2001 wurde der diagnostische Algorithmus weitestgehend vereinheitlicht: Grundsätzlich kann eine Raumforderung durch zwei Methoden als HCC diagnostiziert werden, einerseits durch die bioptische Sicherung und histologische Aufarbeitung und andererseits durch kontrastverstärkte bildgebende Verfahren, wie die kontrastverstärkte Sonografie, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT)¹⁵⁻¹⁷.

Kontrastverstärkte Verfahren bieten den Vorteil, dass durch bestimmte Verhaltensmuster in den drei Phasen der Kontrastmittelunterstützten Untersuchung die Raumforderung gegen andere typische Rundherde wie die Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH) der Leber abgegrenzt werden kann. Zu diesen klassischen Verhaltensmustern gehören die Hypervaskularität in der frühen arteriellen Phase einerseits, sowie das sog. *Wash-Out*-Phänomen in der Portalvenösen Phase und in der Spätphase¹⁵.

Die Hypervaskularität ist charakterisiert durch eine verstärkte und etwas verfrühte Kontrastmittelanreicherung in der frühen arteriellen Phase im Vergleich zum gesunden Leberparenchym (sog. *blushing*), die dadurch zu Stande kommt, dass das HCC den Hauptteil seiner Blutversorgung aus der A. hepatica bezieht, während das übrige Lebergewebe v.a. portalvenös versorgt wird^{18, 19}.

Das *Wash-Out*-Phänomen beschreibt die Signalminderung in der Portalvenösen Phase und der Spätphase, das ebenfalls der Tatsache geschuldet ist, dass das HCC v.a. arterielles Blut enthält und sich somit das Kontrastmittel in den späteren Phasen insbesondere im übrigen Leberparenchym verteilt¹⁸. Zudem findet innerhalb des HCC auf Grund der reduzierten Anzahl an Zellen des retikuloendothelialen Systems (Kupffer'sche Sternzellen) kein prolongiertes Kontrastmittelpooling statt, ein Effekt, der vor allem in der MRT-Spätphase relevant ist²⁰.

Diese typischen Verteilungsmuster unter der Verwendung von Kontrastmitteln lassen sich sowohl in der Sonographie, im CT, als auch im MRT erkennen.

Als zweite Möglichkeit der diagnostischen Sicherung steht die perkutane radiologische (d.h. zumeist durch Ultraschall) gestützte Biopsie der Raumforderung zur Verfügung, deren Aussagekraft jedoch dadurch einzuschränken ist, dass ein negative histologische Aufarbeitung die Malignität der Läsion nicht endgültig ausschließen kann, da ggf. nur nekrotische Areale oder Randbereiche bei der Punktion erfasst werden²¹. Außerdem darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich dabei um eine invasive Diagnostik handelt, daher haben zunehmend die bildgebenden Verfahren als Diagnosesicherung an Bedeutung gewonnen.

Als zusätzliche Diagnostik dient die Bestimmung des Alpha-1-Fetoproteins (AFP), die in Kombination mit bildgebenden Verfahren die Rate der diagnostizierten HCCs erhöht, gleichzeitig aber auch zu vermehrten falsch-positiven Ergebnissen führt^{16, 22}. Es ist ein fetales Glykoprotein, das normalerweise von der adulten Leber kaum mehr gebildet wird, bei HCC-Patienten jedoch tumorbedingt in erhöhten Konzentrationen vorliegt²³. Ein sinnvoller *Cut-off*-Wert wird bei 20 ng/ml postuliert, da er ein günstiges Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität beinhaltet, Werte über 400 ng/ml gelten als hochgradig HCC-verdächtig^{22, 23}. Neben der diagnostischen Aussagekraft spielt der AFP-Level aber auch als prognostischer Marker eine entscheidende Rolle: Die Höhe der Konzentration korreliert mit dem Auftreten von Pfortaderthrombosen, diffusen oder bilobulären Tumorbefall, größere Tumoren und spricht somit insgesamt für eine schlechtere Prognose^{23, 24}.

Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine in der Bildgebung (in der allermeisten Fällen der Ultraschall) entdeckte Raumforderung einem HCC entspricht, proportional zu ihrer Größe: Läsionen, die kleiner sind als 1 cm, sollten zunächst durch dreimonatigen Ultraschall überwacht werden: Ihre Größe spricht zwar eher für das Vorliegen eines Regeneratknotens als für ein HCC, jedoch könnte es sich auch um einen sog. *dysplastic nodule* handeln, eine präkanzeröse Formation vergleichbar mit dem Kolonpolypen als Vorstufe des Kolorektalen Carcinoms (siehe 1.2)^{4, 10}. Läsionen, die eine Größe von 1 cm überschreiten und typische Phänomene in kontrastmittelgestützten Untersuchungsverfahren zeigen, können als HCC klassifiziert werden, ohne dass eine bioptische Sicherung erfolgen muss. Bei Versagen der Bildgebung oder bei untypischer Anamnese (z.B. fehlende Leberzirrhose) kann auf die Biopsie der Läsion zur Sicherung der Diagnose zurückgegriffen werden⁴.

Insgesamt stellt der diagnostische Algorithmus ein Zusammenspiel aus klinischen Symptomen, Risikofaktoren, Darstellung in der Bildgebung und Laborparametern dar, dessen Zusammenschau im Einzelnen darüber entscheidet, ob eine Läsion der Leber als HCC gewertet wird oder nicht.

1.4 Stadien

Die gängigste Einteilung des Tumorstadiums ist die *Barcelona Clinic Liver Cancer* – kurz BCLC – Klassifikation. Sie berücksichtigt neben Größe und Anzahl der Raumforderungen auch das Zirrhose-Stadium (klassifiziert mittels *Child-Pugh-Score*, siehe 2.2.3) und den *Performance Status*. Außerdem gibt sie neben einer Therapieempfehlung auch eine prognostische Abschätzung für das jeweilige Stadium ab²⁵. Patienten mit HCC lassen sich so durch die BCLC-Klassifikation in 5 Untergruppen aufteilen: Sehr frühes Stadium (0), frühes Stadium (A), Intermediärstadium (B), fortgeschrittenes Stadium (C) und terminales Stadium (D). Vereinfacht gesprochen, stellen Patienten des Stadiums 0 perfekte Kandidaten für eine Leberresektion dar, Patienten des Stadiums A können von verschiedenen kurativen Therapieoptionen (Ablation, Resektion oder Transplantation) profitieren, wohingegen die therapeutischen Möglichkeiten der Stadien B-D zunehmend eingeschränkt sind, bis letztlich nur noch eine symptomatische Therapie im Sinne der *Best Supportive Care* angeboten werden kann²⁶. Die Abbildungen 1 und 2 geben die Zusammenhänge zwischen den Stadien und den therapeutischen Empfehlungen durch die BCLC-Klassifikation wider.

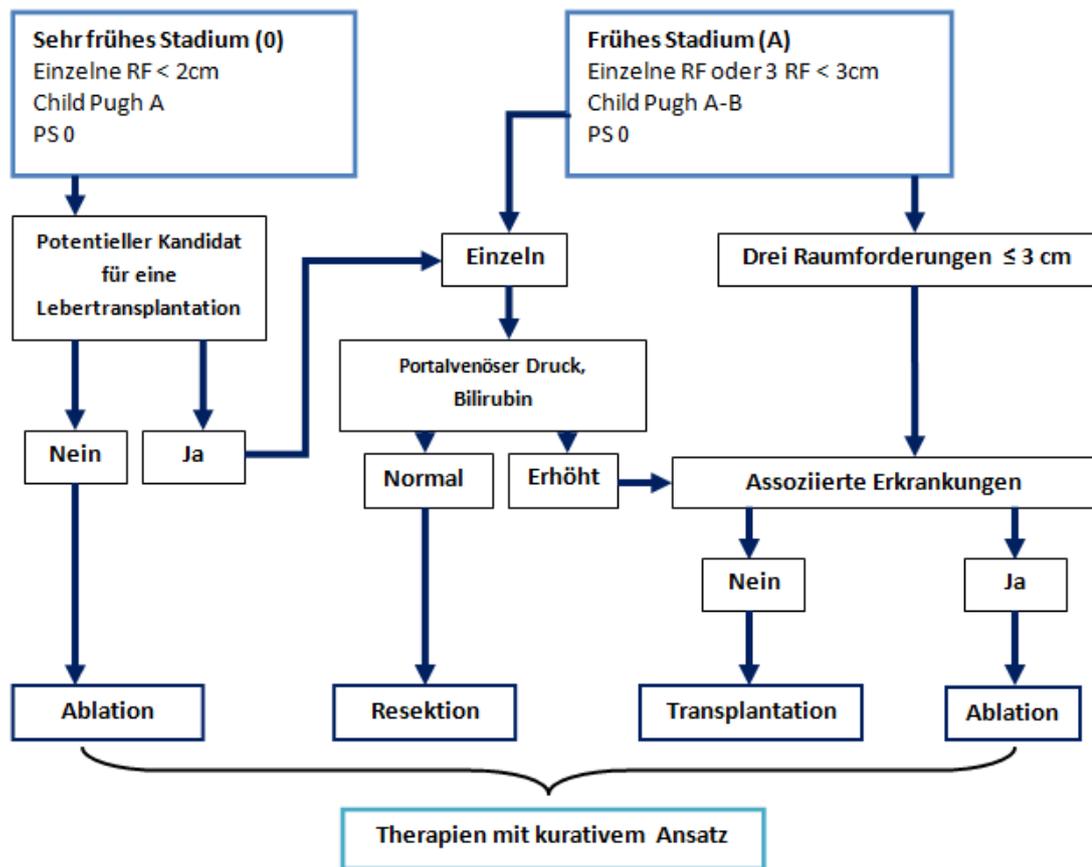


Abb. 1 BCLC Stadien 0 und A des Hepatozellulären Karzinoms (nach (Forner, 2012))

(RF = Raumforderung(en), PS = Performance Status)

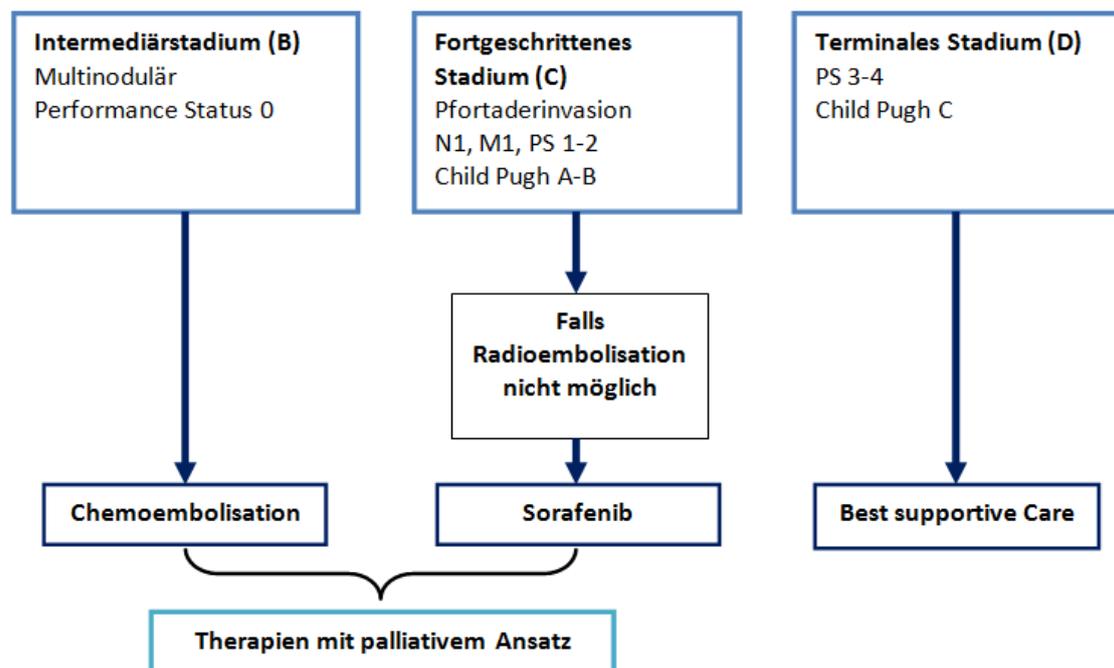


Abb. 2 BCLC Stadien B, C und D des Hepatozellulären Karzinoms (nach (Forner, 2012))

(PS = Performance Status, N1 = Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen, M1 = Vorhandensein von Fernmetastasen)

Auch wenn die BCLC-Klassifikation im Vergleich zu anderen Einteilungen (z.B. Okuda oder CLIP) wohl am besten eine Verbindung zwischen den wichtigsten Parametern und therapeutischen Möglichkeiten zu schaffen vermag, bleibt doch die Wahl der Therapie - besonders im Hinblick auf kurative Aussichten wie die Lebertransplantation - in jedem Fall eine individuell zu treffende Entscheidung^{25, 27}.

1.5 Therapie

1.5.1 Operative Verfahren

Zu den wichtigsten kurativen Therapieoptionen – besonders in den BCLC Stadien 0 und A – zählt die Leberresektion, die auch die therapeutische Methode der Wahl bei Patienten ohne Leberzirrhose darstellt⁴. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen anatomischer und nichtanatomischer Leberresektion, wobei sich die anatomische Leberresektion am physiologischen segmentalen Aufbau des Organs orientiert, wohingegen sich die nichtanatomische Leberresektion vorrangig nach der Ausbreitung

des Tumors richtet, ohne die lebereigene Struktur zu berücksichtigen^{28, 29}. Das Organ Leber nimmt hinsichtlich der Regenerationsfähigkeit des nach einer Resektion verbleibenden Gewebes eine Sonderstellung ein, schließlich toleriert eine gesunde Leber die Entfernung von bis zu 75% des Parenchyms³⁰! Jedoch schränkt die zu Grunde liegende Lebererkrankung sehr oft die Möglichkeiten einer Resektion ein, da das Risiko des postoperativen Leberversagens durch die verminderte Kapazität des Restgewebes stark ansteigt³⁰. Daher sollte diese Therapieoption prinzipiell nur bei einer befriedigenden Leberfunktion, d.h. bei fehlender Leberzirrhose oder im Child A Stadium, gewählt werden³¹. Gemäß den BCLC-Kriterien (s.o.) können unabhängig von der *Child*-Klassifikation auch ein erhöhter Bilirubinwert im Serum sowie das Vorhandensein einer klinisch relevanten portalen Hypertension gegen eine Resektion sprechen⁴. Entscheidend ist auch die Tumorgröße, da die besten Ergebnisse bei einer singulären Raumforderung unter 3 cm erzielt werden³¹. Weitere zu berücksichtigende Parameter sind extrahepatische Tumormetastasen, Gefäßinfiltration, Größe des verbleibenden Restlebergewebes, sowie nicht zuletzt der allgemeine klinische Zustand des Patienten³⁰.

Obwohl durch Verfahren wie der Induktion von Gewebehypertrophie durch präoperativen Portalvenenembolisation versucht wird, den Patientenanteil zu erhöhen, kann unter Einbeziehung all dieser Faktoren letzten Endes nur 5-10% der HCC-Patienten eine Resektion angeboten werden^{4, 32}.

Dem gegenüber steht als ebenfalls kurative Therapiealternative die Lebertransplantation, die den entscheidenden Vorteil bietet, dass sie den Patienten nicht nur von seinem HCC, sondern auch von seiner chronischen Lebererkrankung, wie beispielsweise der Fettleber, zu befreien vermag³³. Darüber hinaus verbleibt bei diesem Verfahren kein stark vorgeschädigtes Lebergewebe zurück, das im Sinne der *field cancerization* als Ursprungspunkt weiterer Präkanzerosen das Risiko einer weiteren HCC-Entstehung in sich birgt. Sie wird standardmäßig orthotop nach vorangegangener Hepatektomie beim Empfänger durchgeführt³⁴. Auch wenn - im Gegensatz zu Resektion - das Ausmaß der Leberschädigung durch die zu Grunde liegende Erkrankung eine Transplantation nicht ausschließt, bleibt diese Option

dennoch nur einem bestimmten Patientengut vorenthalten. Um für eine Organtransplantation in Frage zu kommen, müssen Tumorzahl und -größe innerhalb der sog. Milan-Kriterien liegen, die 1996 von Mazzaferro und Kollegen etabliert wurden und bis heute als Richtwert dienen³⁵. Diese besagen, dass ein einzelner Tumor die Größe von 5cm, bzw. bis zu drei Tumore jeweils die Größe von 3cm nicht überschreiten und weder eine extrahepatische Tumorausbreitung noch eine offensichtliche Gefäßinvasion vorliegen dürfen³⁶. Diese Einschränkungen sind der Tatsache geschuldet, dass Transplantationen außerhalb der Milan-Kriterien zu einer höheren Rezidivrate führen, bedingt durch die höhere Wahrscheinlichkeit an mikrovaskulärer Invasion und Satellitenmetastasen⁴.

Die eigentliche Limitierung der Transplantation stellt allerdings der große Mangel an Spenderorganen dar^{37, 38}. Dies wirft die Frage auf, ob ein Einschluss von Patienten außerhalb der restriktiven Milan-Kriterien ein Nachteil für Patienten darstellt, die aufgrund einer anderen Lebererkrankung auf ein Spenderorgan warten, bzw. ob sich dadurch die Wartezeit - und damit das Überleben während der Wartezeit - nachteilig verändern³⁵. Um dem Spenderorganmangel entgegenzuwirken, wurde das Verfahren der Lebendorganspende entwickelt, doch auch damit bleibt das Problem nach wie vor ungelöst³⁷.

Um eine sinnvolle Verteilung der Spenderorgane zu gewährleisten, wurde der sog. MELD-Score (*Model for End-Stage Liver Disease*) etabliert, der sich aus den Werten Serum-Kreatinin-Spiegel, Bilirubin-Konzentration und dem Gerinnungsmarker INR zusammensetzt. Die Höhe des MELD-Scores, korreliert dabei mit der Wahrscheinlichkeit des Versterbens des Patienten innerhalb der nächsten drei Monate ohne Organtransplantation, woraus sich eine Warteliste gestuft nach Dringlichkeit ableiten lässt. Nachdem allerdings die größte Gefahr der HCC-Patienten auf der Warteliste darin besteht, durch einen Progress des Tumorleidens außerhalb der Milan-Kriterien zu gelangen und somit als potentieller Organempfänger auszuschneiden, wurde der exceptional MELD-Score für Tumorpatienten eingeführt, der durch eine höhere Einstufung des Patienten dem Progressionsrisiko Rechnung trägt^{39, 40}.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, in Anbetracht des hohen Bedarfs an Spenderorganen, die Wahl zwischen Resektion und Transplantation insbesondere immer dann auf die Transplantation fallen sollte, wenn – vorausgesetzt die Milan-Kriterien werden erfüllt - aufgrund des Ausmaßes der Leberschädigung eine Resektion nicht in Betracht gezogen werden kann³³.

1.5.2 Interventionelle Verfahren

Das Mittel der Wahl bei multinodulärem Tumorbefall aber ausreichend guter Leberfunktion stellt die transarterielle Chemoembolisation, kurz TACE, dar, die allerdings zu den palliativen Verfahren zählt³¹. Das Prinzip beruht auf der Tatsache, dass das HCC typischerweise einen hypervaskularisierten Tumor darstellt, der seine Blutversorgung hauptsächlich aus der A. hepatica bezieht³¹. Dadurch kann eine selektive Injektion des verwendeten Gemisches aus einem Embolisat und einem Chemotherapeutikum (meistens Lipiodol und Doxyrubicin) in tumorversorgende Gefäße erfolgen^{31, 41}. Durch die temporäre Okklusion der zuführenden Gefäße durch das Embolisat kann eine hohe Konzentration des Chemotherapeutikums im Tumor erreicht werden, darüber hinaus hat die okklusionsbedingte Hypoxie einen synergistischen Effekt⁴¹. Der Therapieerfolg kann anschließend durch ein Kontroll-CT oder Kontroll-MRT überprüft und, bei Bedarf, die TACE wiederholt werden⁴¹. Eine direkte angiographische Kontrolle stellt eine Rarität dar und bleibt besonderen Fragestellungen überlassen. Auch bei der TACE sollte eine sorgfältige Auswahl der Patienten erfolgen: Eine starke Einschränkung der Leber- (Child C) und Nierenfunktion, eine komplette Pfortaderthrombose bzw. eine portale Flussumkehr und ein schlechter klinischer Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <50%) gelten u.a. als Kontraindikation für diese Form der Therapie^{42, 43}. Insgesamt stellt die TACE – auch im Zusammenhang mit der Resektion oder Transplantation im Sinne eines *Downstaging*s - eine wirkungsvolle und minimal-invasive Behandlungsmethode besonders für größere Läsionen und multifokalem Tumorbefall bei gut kompensierter Leberzirrhose dar^{4, 31, 41}.

Als Sonderform der TACE wurde darüber hinaus ein Verfahren entwickelt, das eine Bestrahlung der Leber als lokal wirkende Methode integriert. Diese sog. Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) umgeht dadurch das Problem der großen

Strahlensensibilität des Leberparenchyms⁴⁴. Mit Yttrium-90 versehene Kügelchen werden über die Blutbahn in die Tumorkapillaren eingebracht und können dadurch ihre gewebsdestruierende Wirkung lokal direkt im Tumorgewebe entfalten⁴⁵. Yttrium-90 stellt einen reinen Beta-Strahler mit einer Reichweite von ca. 2,5 mm dar⁴⁶. Bei dieser Methode ist es besonders wichtig, die Trägersubstanzen soweit wie möglich in das mikrovaskuläre System des Tumors einzubringen⁴⁶. Im Unterschied zur TACE, bei der die Moleküle einen Gefäßverschluss bewirken sollen, sind die Partikel bei der SIRT daher vor allem durch eine viel geringere Größe gekennzeichnet⁴⁶. Ansonsten weisen beide Verfahren große Ähnlichkeiten auf, weswegen auch die SIRT als *Downstaging*-Strategie ihre Verwendung findet⁴⁶.

Zu den wichtigsten ablativen Therapieverfahren gehören die Radiofrequenzablation (RFA) und die perkutane Ethanolinjektion (PEI). Der zu Grunde liegende Mechanismus ist die Induktion einer Tumornekrose entweder durch in den Zellen entstehende Wärme (RFA) oder chemische Substanzen (PEI), meistens unter Zuhilfenahme eines perkutanen Applikationsweges via Sonden oder Nadeln^{4, 42}. Der Therapieerfolg sollte mittels kontrastmittelunterstütztem CT oder MRT überprüft werden, wobei das Fehlen einer Kontrastmittelanreicherung im Tumor für dessen Nekrose spricht⁴⁷.

Bei der RFA wird durch Applikation von Wechselstrom Wärme im Gewebe erzeugt, die zum Untergang des Gewebes führt und im günstigsten Fall sowohl den gesamten Tumor als auch einen Randsaum gesunden Parenchyms abladiert⁴¹. Letzteres könnte die geringere Rezidivrate nach RFA gegenüber der PEI erklären, da unentdeckte Satellitenmetastasen in unmittelbarer Tumornähe miterfasst werden könnten^{47, 48}. Die RFA gilt als Standardverfahren für Patienten mit befriedigender Leberfunktion (Child A-B) und Läsionen bis zu 5cm, bei denen eine Resektion oder Transplantation nicht in Frage kommt⁴⁷.

Die perkutane Ethanolinjektion nutzt den Effekt der Eiweißdenaturierung durch Alkohol aus und führt darüber hinaus über Gefäßverletzungen zu einer ischämischen Nekrose⁴². Obwohl sie eine wenig invasive Methode darstellt, die auch bei schlechtem Allgemeinzustand durchführbar ist, bleibt die RFA ihr dennoch überlegen^{31, 44, 47}. Daher sollte sie v.a. dann eingesetzt werden, wenn die RFA nicht praktikabel ist^{42, 47}. Dies

wäre z.B. bei pericholezystischen und Hilus-nahen Läsionen der Fall⁴⁷. Darüber hinaus schränkt die Größe des Tumors den Therapieerfolg der PEI stark ein, da ab einem Durchmesser von 2-3 cm intraläsionale Septen die Ausbreitung des Alkohols verhindern^{31, 47}. In Ländern mit nur geringen finanziellen Ressourcen wie z.B. im Sub-Sahel-Afrika, in dem das HCC eine der häufigsten Tumorentitäten darstellt, hat die PEI auf Grund der nur minimalen Kosten jedoch weiterhin einen hohen Stellenwert.

Andere ablativ Verfahren, wie die Kryotherapie oder die laserinduzierte interstitielle Thermoablation, bieten gegenüber den obengenannten Optionen keinen Vorteil und werden daher nur in Ausnahmefällen angewandt³¹.

Zusammenfassend stellen die ablativen Therapiemöglichkeiten in den frühen Stadien des HCCs (BCLC 0 und A) eine wichtige kurative Behandlungsalternative dar, wenn eine Resektion oder Transplantation wegen schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder aus anderen Gründen nicht durchführbar ist⁴⁴.

1.5.3 Pharmakologische Verfahren

Bei all denjenigen Patienten, für die aufgrund des Ausmaßes des (zumeist extrahepatischen) Tumorbefalls oder des schlechten klinischen Zustandes keine interventionellen oder chirurgischen Verfahren (mehr) in Frage kommen, sollte eine pharmakologische Therapie in Betracht gezogen werden. Hierfür steht seit Ende 2007 der Wirkstoff Sorafenib (Nexavar®) zur Verfügung. Dabei handelt es sich um einen oralen Multikinaseinhibitor, der über die Blockade von Schlüsselsignalkaskaden (Raf- und VEGF-Signalweg u.a.) sowohl die Zellproliferation als auch die Angiogenese des Tumors unterbindet⁴⁹. Das Resultat ist ein Hinauszögern des Tumorprogresses und damit verbunden eine signifikant höhere Lebenserwartung, wodurch sich das Medikament als Standardtherapie bei fortgeschrittenem HCC (BCLC C) etabliert hat^{4, 50}. Der zeitliche Zugewinn lag in Studien dabei bei 10,7 Monaten versus 7,9 Monate in der Kontrollgruppe, bzw. 6,5 versus 4,2 Monaten^{4, 51}. Sorafenib wird im klinischen Alltag v.a. bei fehlendem Ansprechen auf lokoregionale Therapien eingesetzt und stellt im Moment die einzige evidenzbasierte pharmakologische Behandlungsoption dar^{4, 52}. Voraussetzung für die Einnahme ist eine leichte bis moderate Leberzirrhose, da ab dem Child-C-Stadium der Nutzen der Therapie umstritten ist und Nebenwirkungen gehäuft

auftreten können^{49, 52}. Letztere beinhalten gastrointestinale Beschwerden, Gewichtsabnahme, Fatigue-Symptomatik und das sog. Hand-Fuß-Syndrom⁴⁹. Insgesamt hat sich mit der Entwicklung des Medikaments eine neue Perspektive für Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden aufgetan, jedoch bilden Patienten mit Sorafenib-resistenten HCC-Formen oder stark fortgeschrittener Leberzirrhose (Child C) nach wie vor eine nicht behandelbare Gruppe, deren Therapieoptionen sich nahezu ganz auf die *Best-Supportive-Care* beschränken^{49, 53}.

In speziellen Ausnahmefällen stehen zu guter Letzt bestimmte Wirkstoffe zur Verfügung, die ihre Zulassung zur Behandlung des HCCs noch nicht erhalten haben und daher in Rahmen von Studien verabreicht werden. Hier sei exemplarisch der c-met-Inhibitor Tivantinib genannt⁵⁰.

1.6 Ziele der Arbeit

Obwohl in vielen Ländern eine umfangreiche Grundlagenforschung erfolgte, bleibt die Verfügbarkeit von klinischen Daten aus *Low-Endemic Areas*, zu denen Deutschland zweifelsohne gehört, begrenzt⁵⁴. Der Bedarf einer Ausweitung des Wissens über die spezifischen Charakteristika des Hepatozellulären Karzinoms in Deutschland ist daher nach wie vor ungedeckt. Das ungefilterte Patientengut, das dieser Arbeit als Datenquelle dient, bietet dabei das Potential, grundlegende Merkmale unverfälscht zu veranschaulichen. Ziele dieser Arbeit sind dabei

- Epidemiologische Charakteristika zu eruieren
- Diagnostische Vorgehensweisen zu vergleichen
- Grunderkrankungen und Risikofaktoren deren Auswirkungen auf die Krankheitsmerkmale zu ermitteln
- Relevante Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten festzustellen
- Therapieoptionen zu vergleichen und ihre Besonderheiten herauszuarbeiten
- Zeitliche Veränderungen und Entwicklungen aufzuzeigen

Eine anschließende Einordnung in die Literatur soll wichtige Unterschiede und Ähnlichkeiten verdeutlichen, aus deren Interpretation zu guter Letzt mögliche Rückschlüsse für den klinischen Alltag erarbeitet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Das Patientengut

Das Patientengut beinhaltet Patienten, bei denen in den Jahren 2005 bis 2012 ein Hepatozelluläres Karzinom diagnostiziert wurde und die mit dieser Diagnose am Universitätsklinikum Würzburg betreut wurden. Die Identifikation der Patienten erfolgte über eine Diagnosenabfrage im klinisch-internen Dokumentationssystem über Suche nach der ICD-10-Kodierung C22.0. Die Liste umfasst 188 Patienten, von denen die meisten durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen und Therapien dauerhaft an das Universitätsklinikum angebunden waren oder sind und deren Verlauf über Monate bis Jahre dokumentiert werden konnte. Die erforderlichen Daten wurden größtenteils dem digitalen Klinikinformationssystem (ISH-Med/SAP) des Uniklinikums Würzburg entnommen und gegebenenfalls durch Kontakt mit Hausärzten, Angehörigen und Patienten selbst ergänzt. Dennoch kann diese Arbeit keinen Anspruch auf absolute Vollständigkeit erheben.

Um die Änderung der Parameter im Verlauf der acht Jahre besser sichtbar zu machen, wurde das Patientengut unterteilt in Diagnosen vor dem 31. Dezember 2008 (Periode 1) und danach (Periode 2).

Die Patientendaten wurden Ende September 2013 ein letztes Mal ausgewertet, sodass sich die Patientenselektion zwar auf den Zeitraum der Erstdiagnose 01.01.2005 bis 31.12.2012 erstreckt, dennoch aber Daten enthalten sind, die aus dem darauf folgenden Dreivierteljahr stammen. Die Datenanalyse bezieht sich stets auf die Diagnoseperioden 1 und 2 (s.o.), ungeachtet dessen, zu welchem Zeitpunkt beispielsweise Therapien tatsächlich durchgeführt wurden.

2.2 Die untersuchten Parameter

Bei der Datenerhebung wurden – neben allgemeinen Parametern wie Jahr der Diagnosestellung, Alter und Geschlecht – besonders solche herausgegriffen, die entweder eine entscheidende Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen oder Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen. Diese werden im Folgenden näher beschrieben.

2.2.1 Die diagnostische Vorgehensweise

Es wurden zwei diagnostische Wege differenziert, nämlich die Diagnosestellung durch Biopsie und diejenige durch bildgebende Verfahren im Zusammenhang mit dem AFP-Wert im Serum.

Dementsprechend wurde bei der Erhebung der Daten unterschieden, ob die histologische Aufarbeitung – sofern vorhanden – aus Resektions- bzw. Hepatektomiematerial stammt, oder ob es sich eben um eine Tumorbiopsie zu diagnostischen Zwecken handelt.

2.2.2 Grunderkrankungen und Risikofaktoren

Unter Berücksichtigung der Hauptrisikofaktoren für das HCC wurden die Patientendaten anhand folgender Gruppen der Grunderkrankungen analysiert:

1. Virale Genese aufgrund einer chron. Hepatitis-C-Infektion
2. Virale Genese aufgrund einer chron. Hepatitis-B-Infektion
3. Alkoholische Leberschädigung
4. Andere Grunderkrankung (hereditäre Hämochromatose, Autoimmunhepatitis etc.)
5. Non-virale/non-alkoholische Leberschädigung (wenn weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion vorliegt, eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen ist, noch eine andere Grunderkrankung wie unter 4. beschrieben vorliegt)
6. Multifaktoriell (falls sowohl eine virale Genese als auch eine alkoholische Leberschädigung vorliegt)

Zusätzlich wurde das Vorliegen eines Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor gewertet, wobei zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 unterschieden wurde. Der BMI bei Diagnosestellung konnte leider retrospektiv nicht eruiert werden, andere Risikofaktoren wie Tabakkonsum, Aflatoxine und orale Kontrazeptiva wurden nicht berücksichtigt.

2.2.3 Zirrhosestadium

Zur Einteilung des Schweregrades der bei Patienten vorliegenden Leberzirrhose wurde auf den *Child-Pugh-Score* zurückgegriffen, der, je nach Summe der erreichten Punkte, das Ausmaß der Zirrhose als Child A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) oder C (10-15 Punkte) beschreibt. Es werden, je nachdem wie ausgeprägt sich ein Parameter darstellt, 1-3 Punkte für die Einflussgrößen Quickwert, hepatische Enzephalopathie, Aszites, Albuminwert im Serum und Bilirubinwert im Serum vergeben. Abb.1 gibt einen Überblick über das *Child-Pugh-Scoring-System*.

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Quickwert	> 70	70 – 40	< 40	%
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Grad I-II	Grad III-IV	-
Serumalbumin	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8	g/dl
Aszites	Keiner	Behandelbar	Therapierefraktär	-
Serumbilirubin	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0	mg/dl

Tab. 1 Der *Child-Pugh-Score* zur Einteilung des Ausmaßes einer Leberzirrhose (nach (Lau, 2008))

Für jeden Parameter wird ein Punktwert vergeben. Die Summe aller Punktwerte entspricht dem Stadium Child A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) oder C (10-15 Punkte).

2.3.4 Alpha-Fetoprotein (AFP)

Die Messung des Alpha-Fetoprotein-Spiegels im Serum stellt ein weit verbreitetes diagnostisches Mittel dar, das v.a. in Kombination mit der Abdomensonografie als halbjähriges *Screening-Programm* für Risikopatienten Anwendung findet¹⁶. Wie unter 1.3 erläutert, spielt der AFP-Level neben seiner diagnostischen Aussagekraft auch als prognostischer Marker eine entscheidende Rolle: Die Höhe der Konzentration korreliert mit dem Auftreten von Tumorkomplikationen, wie Pfortaderthrombosen, und ungünstigeren Krankheitsmanifestationen, wie bilobulären Tumorbefall, und spricht somit insgesamt für eine schlechtere Prognose^{23, 24}.

Für die Datenanalyse wurde der AFP-Wert bei HCC-Diagnose verwendet, in einigen Fällen die am nächsten um den Diagnosezeitpunkt gemessene Konzentration innerhalb

des darauffolgenden/vergangenen Monats. Die Werte wurden unterteilt in „normal“ (<20ng/ml), „mäßig erhöht“ (20-400ng/ml) und „deutlich erhöht“ (>400 ng/ml).

2.2.5 Tumorstadium

Zur Erfassung des Tumorstadiums wurde *die Barcelona Clinic Liver Cancer* – kurz BCLC – Klassifikation angewandt (siehe 1.4). Demnach erfolgte die Einteilung in die Stadien 0 (sehr frühes Stadium), A (frühes Stadium), B (Intermediärstadium), C (fortgeschrittenes Stadium) und D (terminales Stadium).

Bei allen Patienten, bei denen bei HCC-Diagnose keine BCLC-Einteilung erfolgte, wurde retrospektiv durch Sichtung der Befunde der Bildgebung, Abschätzen des möglichen *Performance Status* und Korrelation mit dem vorliegenden *Child-Score* eine Klassifizierung vorgenommen.

2.3.6 Therapieverfahren

Bei der Auswertung der durchgeführten Therapien wurden die im Folgenden beschriebenen Verfahren berücksichtigt, jedoch wurde dabei außer Acht gelassen, ob tatsächlich alle am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt wurden. Über die unten benutzte Einteilung nach Art des Verfahrens, können sie gemäß der BCLC-Klassifikation aufgeteilt werden in kurative Therapie (Ablation, Resektion oder Transplantation), spezifische Tumortherapien ohne kurativen Ansatz (TACE, SIRT, Sorafenib, etc.) und keine Therapie/*Best supportive Care*.

2.3.6.1 Operative Verfahren

Hierbei wurde eine Resektion der Leber von einer Lebertransplantation unterschieden. Ob dabei eine Lebendorganspende stattgefunden hat, wurde nicht analysiert.

2.3.6.2 Interventionelle Verfahren

Es wurde eine Differenzierung zwischen den Verfahren der TACE und der RFA vorgenommen. Die PEI, ebenso wie die SIRT als besondere Form der TACE wurden mit anderen seltenen Therapiealternativen unter dem Begriff der „anderen Therapien“ zusammengefasst.

2.3.6.3 Pharmakologische Verfahren

Bei den pharmakologischen Verfahren richtete sich das Augenmerk besonders auf die Substanz Sorafenib, die sich als Alternative bei fortgeschrittenen Tumorleiden etabliert hat. Hier wurde bei der Datenerhebung auch auf das Vorkommen möglicher Nebenwirkungen geachtet, ggf. die Gründe für einen Therapieabbruch eruiert und das Versagen der Therapie anhand eines Tumorprogresses dokumentiert. Andere pharmakologische Therapien, v.a. im Rahmen klinischer Studienprotokolle, wurden nicht speziell erfasst, sondern ebenfalls unter „andere Therapien“ zusammengefasst.

2.3.7 Andere Parameter

2.3.7.1 Pfortaderthrombose

Das Vorhandensein einer Pfortaderthrombose ist insofern von Bedeutung, als dass hierdurch die transarteriellen Chemoembolisation (TACE) – bedingt durch ein erhöhtes Komplikationsrisiko - nur bei fehlender therapeutischer Alternative in Erwägung zu ziehen ist^{55, 56}. Sie wird meistens in den bildgebenden Verfahren diagnostiziert, besonders geeignet ist hierfür beispielsweise die Dopplersonografie. Bei der Datenerfassung wurde lediglich berücksichtigt, ob eine Pfortaderthrombose dokumentiert wurde oder nicht, nicht aber, ob es sich hierbei um einen Tumorthrombus oder um einen Thrombus anderer Ätiologie handelt.

2.3.7.2 Gefäßinfiltration

Zur Frage einer Gefäßinfiltration durch den Tumor wurden sowohl die histologischen Begutachtungen als auch die Befunde der bildgebenden Verfahren berücksichtigt. Sie spielt besonders eine Rolle im Zusammenhang mit der Listung zur Lebertransplantation: Eine Makroangioinvasion gilt hierbei als absolute Kontraindikation und bedeutet somit für den Patienten den Wegfall einer möglicherweise kurativen Therapieoption³⁵. Zwar spricht eine Mikroangioinvasion ebenfalls gegen eine Lebertransplantation (u.a. durch die höhere Rezidivrate nach dem Eingriff), jedoch wird diese zumeist erst durch die histologische Aufarbeitung des Hepatektomiematerials auffällig und kann somit nicht als Einflussfaktor für die Wahl der Therapie genutzt werden³⁵.

2.3.7.3 Verfettung des Lebergewebes

Eine Verfettung des Leberparenchyms kann Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Erkrankung zulassen, da sie z.B. bei einer Gewebeschädigung durch einen Alkoholabusus auftritt¹³. Sie wird entweder in der histologischen Untersuchung des Lebergewebes auffällig oder kann bereits in der Bildgebung, z.B. durch eine erhöhte Echogenität in der Sonografie, vermutet werden¹³. Bei der Datenanalyse wurde berücksichtigt, ob die Verfettung histologisch oder in den bildgebenden Verfahren diagnostiziert wurde. Die Einteilung des Ausmaßes der Parenchymverfettung in der Histologie erfolgte in die Schweregrade leicht (unter 20% der Hepatozyten verfettet), mittel (20-50% der Hepatozyten verfettet) und schwer (über 50% der Hepatozyten verfettet).

2.3 Die statistische Auswertung

Die Sammlung der Daten erfolgte in Form von Excel-Tabellen. Anschließend wurden die erhobenen Datenreihen in das Statistik-Programm SPSS (Version 21) übertragen und ausgewertet. Als Signifikanztest für kategoriale Daten wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher angewandt. Ersteres wurde ggf. durch Betrachtung der standardisierten Residuen ergänzt. Der Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben bezüglich einer metrischen Messung erfolgte im Fall von normalverteilten Daten mit dem t-Test, anderenfalls mit dem Mann-Whitney-Test. Beim Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben wurde bei vorliegender Normalverteilung eine ANOVA, anderenfalls ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Lagen bei letztgenannten Tests signifikante Unterschiede vor, wurden zudem noch paarweise Einzelvergleiche im Rahmen einer Posthoc-Analyse angewendet. Überlebenskurven wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode erstellt und durch den Log-rang-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Eine Signifikanz wurde grundsätzlich bei einem P-Wert $p \leq 0,05$ postuliert.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Charakteristika des Patientenguts

In die Datenbank wurden 188 Patienten aufgenommen, die im Zeitraum 2005-2012 die Diagnose HCC erhalten haben. Von den 188 Patienten waren 33 Frauen (18%) und 155 Männer (82%). Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag damit bei 4,7:1. Betrachtet man den das Geschlechtsverhältnis im zeitlichen Verlauf, ergeben sich ähnliche Zahlen (17% zu 83% in den Jahren 2005-2008, sowie 12% zu 88% in den Jahren 2009-2012).

	Wert	Periode 1	Periode 2
Anzahl	188	62	126
Anzahl Männer	155 (82,45%)	50	105
Anzahl Frauen	33 (17,55%)	12	21
Altersbereich	29-84 Jahre	29-82 Jahre	45-84 Jahre
Mittleres Alter	64,79±10,6	62,15±11,0	66,10±10,2
Mittleres Alter Frauen	63,64±12,9	58,75±14,9	66,43±11,2
Mittleres Alter Männer	65,04±10,1	62,96±9,9	66,03±10,0

Tab. 2 Demographische Daten des Patientenguts

(Alter ± Standardabweichung; Periode 1: Erstdiagnose 2005-2008; Periode 2: Erstdiagnose 2009-2012)

Die Anzahl der pro Jahr eingeschlossenen Patienten stieg von 11 (2005) auf 40 (2012) an. Abbildung 3 gibt einen Überblick über die zeitliche Entwicklung der Diagnosestellung pro Jahr, dabei zeichnet sich eine deutliche Zunahme über die Jahre ab.

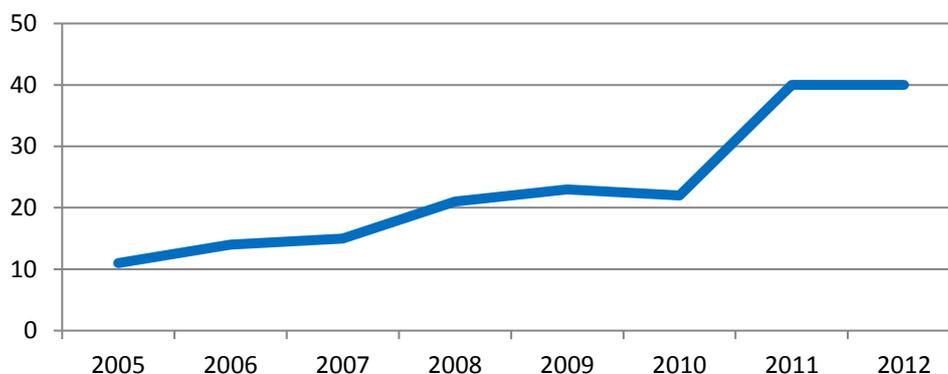


Abb. 3 Anzahl der Diagnosestellung innerhalb des Patientenguts pro Jahr

Das durchschnittliche Alter lag für alle Patienten bei 64,79 ($\pm 10,6$) wobei weibliche Patienten insgesamt etwas jünger waren als männliche (63,64 versus 65,04). Im Vergleich der beiden Beobachtungszeiträume fällt ein höheres Durchschnittsalter in der zweiten Periode auf (62,15 versus 66,10). Vor allem nahm das Diagnosealter der weiblichen Patienten von 58,75 auf 66,43 Jahre zu. Tab. 2 gibt einen Überblick über die demographischen Daten des Patientenguts.

3.2 Die diagnostische Vorgehensweise

Von den 188 Patienten wurde bei 64 (34,04%) eine diagnostische Biopsie entnommen: 19 (30,65%) in der ersten Periode und 45 (35,71%) in der zweiten Periode. Bei den restlichen Patienten wurde auf eine Probeentnahme verzichtet und die Diagnose anhand von bildgebenden Verfahren im Zusammenhang mit einem erhöhten AFP-Level gestellt.

3.3 Grunderkrankungen und Risikofaktoren

Wie unter 2.2.2 beschrieben wurden die Grunderkrankungen in verschiedene Gruppen aufgeteilt. Abb. 4 gibt einen Überblick über die Verteilung innerhalb des gesamten Patientenguts, Abb. 5 zeigt die zeitliche Veränderung während des Beobachtungszeitraums.

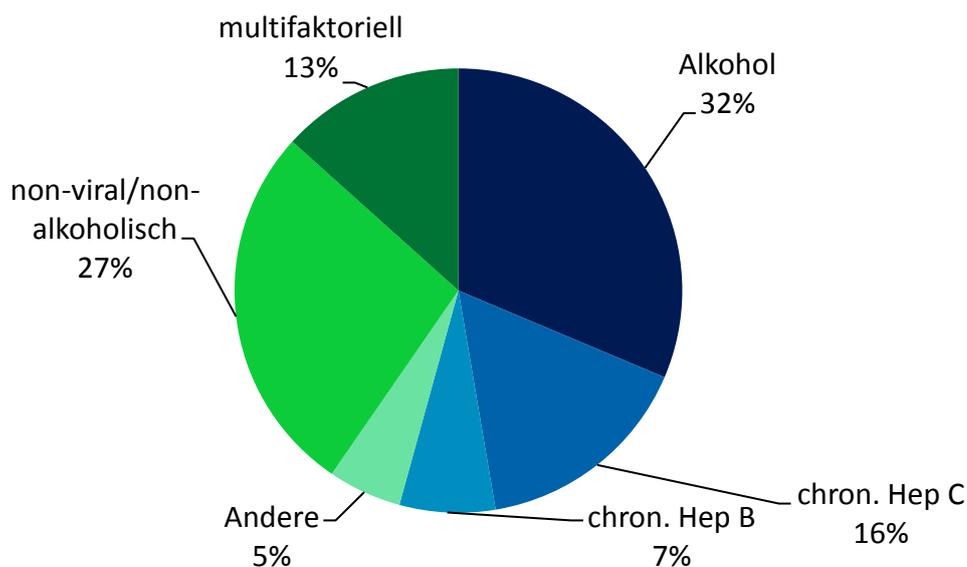


Abb. 4 Verteilung der Grunderkrankungen innerhalb des Patientenguts

(Andere = hereditäre Hämochromatose, Autoimmunhepatitis etc.; Alkohol = alkoholische Leberschädigung; non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen; multifaktoriell = sowohl eine chronische Hepatitis B oder C Infektion als auch eine alkoholische Leberschädigung liegt vor)

Die häufigste dem HCC zu Grunde liegende Erkrankung ist die alkoholische Leberschädigung mit 32% der Patienten. Die chronische Hepatitis C folgt darauf als zweite wichtige auszumachende Ursache. Jedoch befinden sich zahlenmäßig mehr Patienten in der Gruppe der non-viral/non-alkoholischen Leberschädigung als in der, der chronischen Hepatitis C. Bei diesen konnte weder eine Hepatitis B, C, ein Alkoholabusus, noch eine andere das HCC-Risiko betreffende Grunderkrankung gefunden werden. Insgesamt lag bei 86 Patienten (45%) ein dokumentierter Alkoholabusus vor, der als Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs gewertet werden muss. Bei 13% der Patienten lag sowohl eine chronische Hepatitis-Virus-Infektion als auch ein erhöhter Alkoholkonsum in der Anamnese vor.

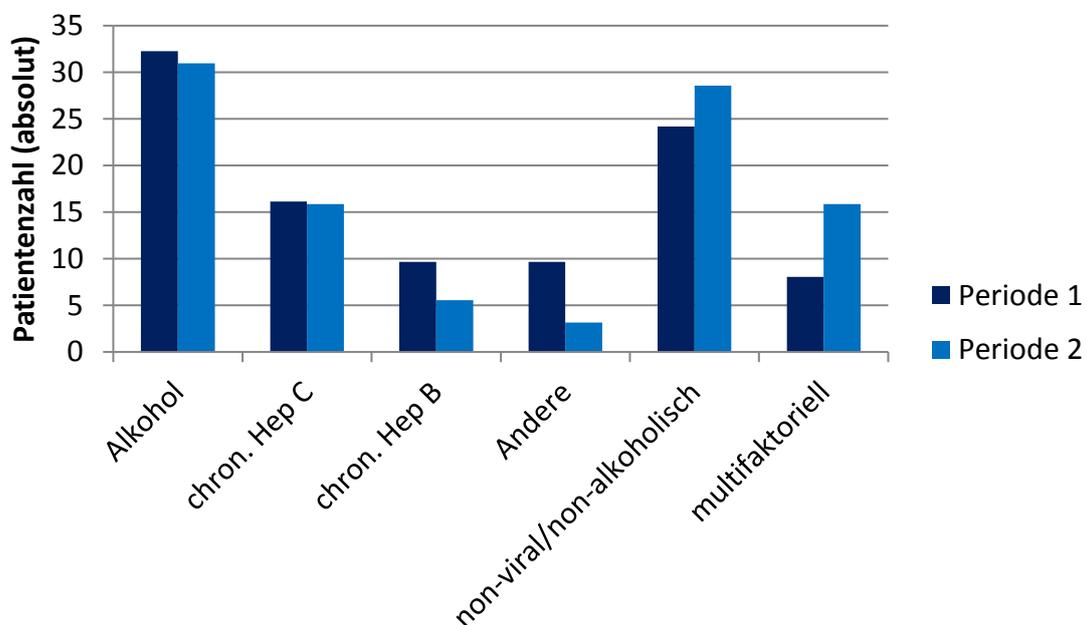


Abb. 5 Die Grunderkrankungen im zeitlichen Verlauf

(Andere = hereditäre Hämochromatose, Autoimmunhepatitis etc.; Alkohol = alkoholische Leberschädigung; non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C

Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen; multifaktoriell = sowohl eine chronische Hepatitis B oder C Infektion als auch eine alkoholische Leberschädigung liegt vor; Periode 1 = 2005-2008; Periode 2 = 2009-2012)

Im zeitlichen Verlauf erkennt man eine Abnahme der durch eine chronische Hepatitis C oder B bedingten HCC-Fälle. Jedoch nimmt der Anteil der multifaktoriell verursachten HCCs in Periode 2 zu, sodass sich insgesamt die Zahlen der Patienten, bei denen eine chronische Hepatitis C bzw. Hepatitis B eine Rolle spielt, konstant zeigen (siehe Abb.5). Im zweiten Zeitintervall fanden sich auch weniger Fälle, die der Gruppe der „anderen Grunderkrankungen“ zugeordnet werden konnten. Dazu zählen beispielsweise Autoimmunhepatitis und hereditäre Hämochromatose. Stattdessen nehmen die Anteile der HCCs zu, bei denen sich weder eine virale oder Alkohol-bedingte Genese noch eine andere Grunderkrankung finden ließ („non-viral/non-alkoholisch“). Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Grunderkrankungen ergeben sich einige Besonderheiten (siehe Abb. 6): Bei den weiblichen Patienten ist der Anteil der durch Alkohol entstandenen HCC signifikant kleiner (9,09% versus 36,13%; $p=0,024$), wohingegen die non-viral/non-alkoholische HCC-Genese stärker vertreten ist, ebenso wie die chronische Hepatitis C als Ursache.

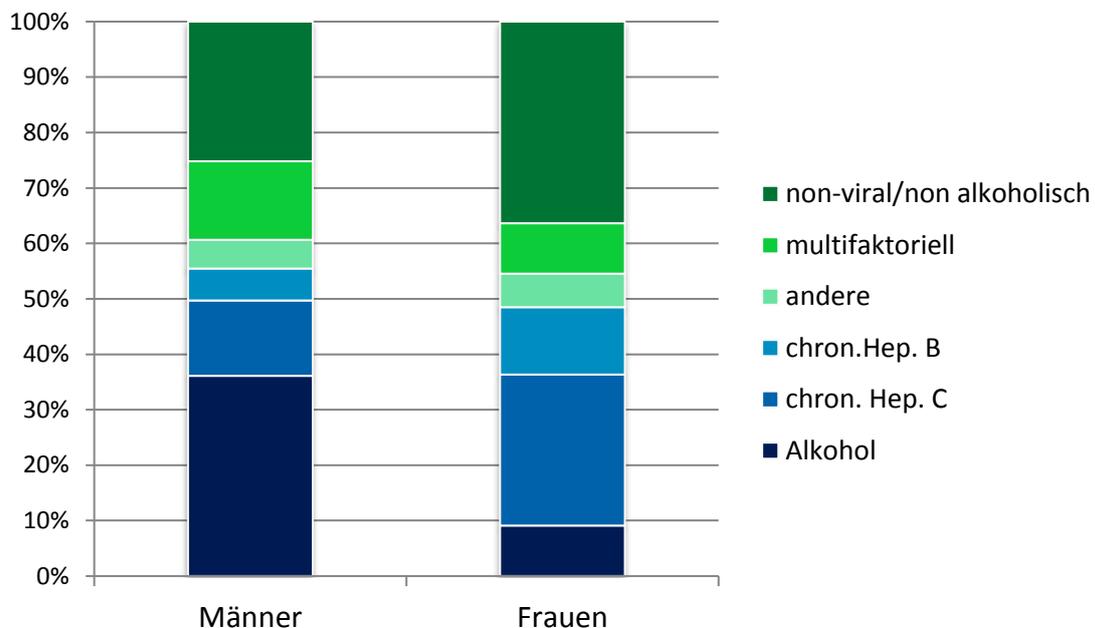


Abb. 6 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilung der Grunderkrankungen

(Andere = hereditäre Hämochromatose, Autoimmunhepatitis etc.; Alkohol = alkoholische Leberschädigung; non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen; multifaktoriell = sowohl eine chronische Hepatitis B oder C Infektion als auch eine alkoholische Leberschädigung liegt vor)

Ein Diabetes Mellitus als unabhängiger Risikofaktor liegt in 34,57% aller Fälle insgesamt vor, wobei hier weibliche und männliche Patienten gleichermaßen betroffen sind. Tab. 3 verdeutlicht, dass die Prävalenz in der Gruppe der non-viral/non-alkoholisch bedingten HCCs signifikant höher ist als in den restlichen Grunderkrankungsgruppen: 49,02% der Patienten ohne eine weitere Grunderkrankung litten an einem Diabetes, während bei nur 29,2% der Patienten mit anderen Grunderkrankungen (Chronische Hepatitis C/B, Alkohol, etc.) ein Diabetes nachzuweisen war ($p=0,015$).

	Gesamt	Non-viral/non-alkoholisch	Restliche Grunderkrankungen
Diabetes als Risikofaktor	34,57%	49,02%	29,2%

Tab. 3 Prävalenz eines Diabetes Mellitus innerhalb des gesamten Patientenguts bzw. in bestimmten Subgruppen

(Non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen)

Insgesamt weisen 13,3% aller Patienten einen Diabetes Mellitus als alleinigen Risikofaktor für die HCC-Entstehung vor, ohne dass eine andere Grunderkrankung als Ursache vorliegt. Die Zahlen stiegen dabei von 8 Fällen in der ersten auf 17 Fälle in der zweiten Periode.

Grunderkrankung	Mittleres Alter (Jahre)
Non-viral/non-alkoholisch	70,82 ±9,3
Restl. Grunderkrankungen	62,55 ±10,2
Alkohol	66,85 ±7,9
Chron. Hep. C	61,53 ±9,5
Chron. Hep. B	59,23 ±12,4
Andere	60,90 ±15,7
Multifaktoriell	56,00 ±7,9

Tab. 4 Durchschnittsalter in Bezug auf die Grunderkrankung

(Mittleres Alter ± Standardabweichung; andere = hereditäre Hämochromatose, Autoimmunhepatitis etc.; Alkohol = alkoholische Leberschädigung; non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen; multifaktoriell = sowohl eine chronische Hepatitis B oder C Infektion als auch eine alkoholische Leberschädigung liegt vor)

Betrachtet man das durchschnittliche Alter, in denen in den jeweiligen ätiologischen Gruppen die Diagnose gestellt wurde (siehe Tab. 4), fällt ein signifikanter Unterschied auf, je nachdem ob eine Grunderkrankung vorlag oder nicht: In der non-viral/non-alkoholischen Subgruppe lag das Durchschnittsalter mit 70,82 Jahren signifikant über dem des Patientenkollektivs, wo eine ursächliche Erkrankung gefunden werden konnte (62,55 Jahre; $p < 0,001$). Auch bei detaillierterer Betrachtung der Ätiologien durch das Post-Hoc-Verfahren ergaben sich Besonderheiten ($p < 0,001$): Patienten ohne virale bzw. alkohol-toxische Grunderkrankung waren signifikant älter als diejenigen mit zu Grunde liegender viraler Genese ($p = 0,011$ für Hep. B bzw. $0,001$ für Hep. C). Darüber hinaus lag das Durchschnittsalter signifikant unter dem Niveau der Subgruppen „Alkohol“ und „non-viral/non-alkoholische“, wenn eine multifaktorielle Ätiologie bestand ($p < 0,001$). Bezogen auf eine einzelne ursächliche Erkrankung, lag das Alter der Chronischen-Hepatitis-B-Gruppe mit 59,23 Jahren am niedrigsten.

Tab. 5 gibt einen Überblick über das durchschnittliche Überleben bezogen auf die Art der Grunderkrankung. Auch wenn die Unterschiede außerhalb der Signifikanz liegen, kann man erkennen, dass eine multifaktoriell bedingte HCC-Genese mit einem kürzeren Überleben verbunden ist. Von den einzelnen Grunderkrankungen hat die Alkohol-Subgruppe mit 18 Monaten die schlechteste Prognose, am besten schneiden

hier die Hepatitis-C-Patienten ab. Insgesamt liegt die Überlebensdauer bei der non-viral/non-alkoholischen Gruppe oberhalb des Durchschnittswertes der restlichen Grunderkrankungen (30 versus 21 Monate).

Art der Grunderkrankung	Medianes Überleben (Monate)
non-viral/non-alkoholisch	30
Restliche Grunderkrankungen	21
Alkohol	18
Hepatitis C	65
Hepatitis B	36
Andere	22
multifaktoriell	12

Tab. 5 Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

(Andere = hereditäre Hämochromatose, Autoimmunhepatitis etc.; Alkohol = alkoholische Leberschädigung; non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen; multifaktoriell = sowohl eine chronische Hepatitis B oder C Infektion als auch eine alkoholische Leberschädigung liegt vor)

Abb. 7 zeigt die durchschnittliche Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Geschlecht. Auch hier liegen die Werte nicht auf signifikantem Niveau ($p= 0,181$), jedoch zeichnet sich eine Tendenz zu einem besseren Überleben des weiblichen Geschlechts ab: die mediane Überlebenszeit nach Diagnose lag mit 43 Monaten deutlich oberhalb der der Männer (21 Monate).

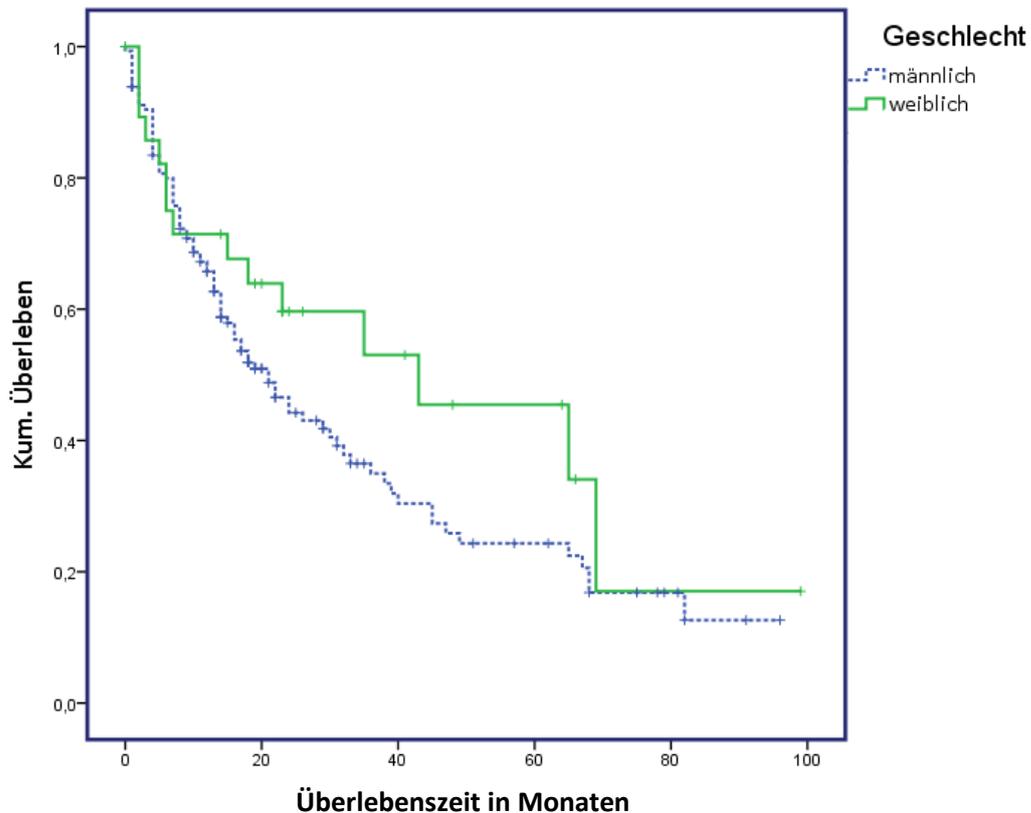


Abb. 7 Medianes Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.4 Zirrhosestadium

Im untersuchten Patientengut wurden die meisten HCC-Diagnosen auf dem Boden einer Leberzirrhose gestellt: nur 16,1% der Patienten wiesen zum Diagnosezeitpunkt keine Zirrhosezeichen auf. Die Verteilung innerhalb der verschiedenen *Child-Pugh*-Stadien zeigt, dass sich ein Großteil der Patienten (54,6%) im frühen Stadium der Leberschädigung befindet (*Child-Pugh A*) und nur ein sehr geringer Anteil im Endstadium der Leberschädigung diagnostiziert wurde (5,7%). Im zeitlichen Verlauf nahm der Anteil dieser fortgeschrittenen Patienten sogar signifikant ab (von 12,7% in Periode 1 auf 2,5% in Periode 2; $p=0,016$). Im Zuge dessen hatten in Periode 2 mehr Patienten keine Anzeichen einer Zirrhose; ebenso nahm der Anteil des *Child-Pugh*-Stadiums B zu (siehe Abb. 8).

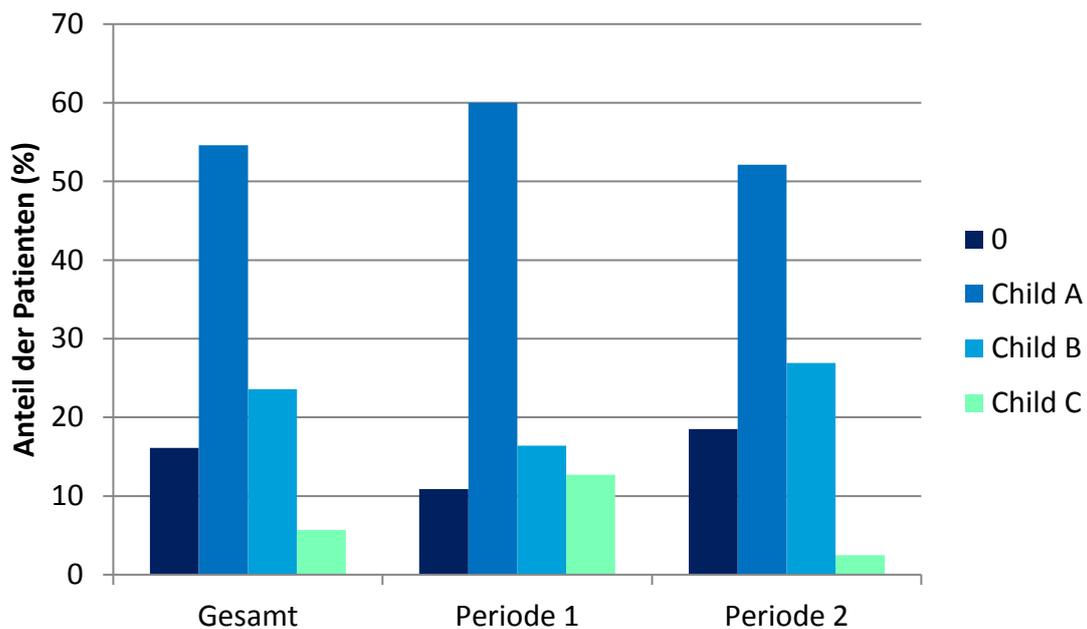


Abb. 8 Verteilung der Child-Pugh-Stadien im gesamten Patientenkollektiv bzw. im zeitlichen Vergleich zwischen den Perioden

(0 = Fehlen von Zirrhosezeichen zum Zeitpunkt der Diagnose; Periode 1 = 2005-2008; Periode 2 = 2009-2012)

Abb. 9 gibt die geschlechtsspezifische Stadienverteilung der Leberzirrhose wieder. Dabei fällt auf, dass verhältnismäßig signifikant mehr Frauen ohne Zirrhose ein HCC entwickelt haben als Männer ($p=0,019$). Parallel hierzu befinden sich weniger weibliche Patienten in den Stadien Child B und C, wohingegen der Anteil der Patienten in Stadium Child A nahezu gleich ist (53,3% der Frauen versus 54,9% der Männer).

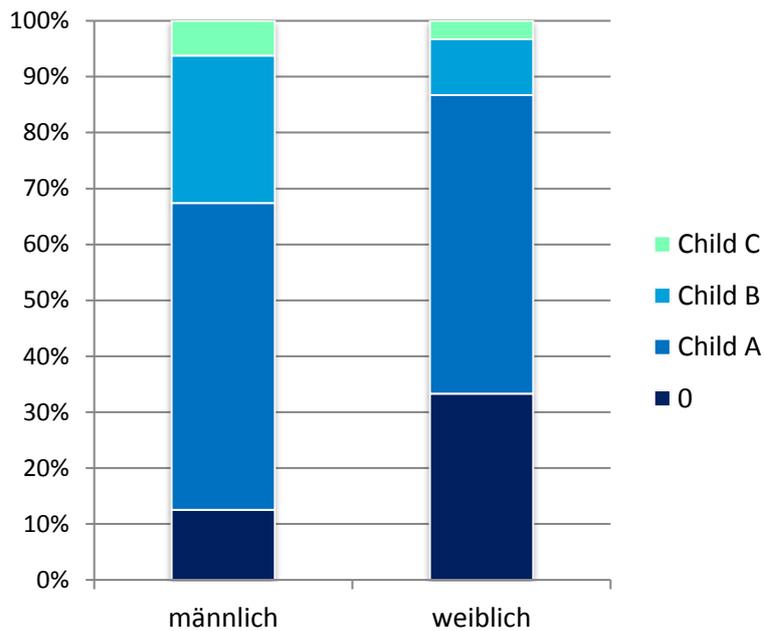


Abb. 9 Verteilung der *Child-Pugh*-Stadien in Abhängigkeit vom Geschlecht
(0 = Fehlen von Zirrhosezeichen zum Zeitpunkt der Diagnose)

Das mediane Überleben nach Diagnose unterschied sich signifikant, je nachdem, ob eine Zirrhose vorlag oder nicht (siehe Abb. 10; $p=0,038$): Es lag für die Gruppe der Patienten ohne Zirrhose mit 35 Monaten deutlich über dem der Patienten, die bei Diagnose bereits eine manifeste Leberzirrhose aufwiesen (18 Monate). Ähnlich verhielt es sich auch innerhalb der *Child-Pugh*-Stadien (Abb. 11): Patienten mit einer Leberzirrhose Child A hatten ein signifikant längeres Überleben als diejenigen der Gruppe B (32 versus 10 Monate; $p<0,001$) und Patienten im Endstadium (Child C) hatten durchschnittlich die kürzeste Überlebensdauer (4 Monate).

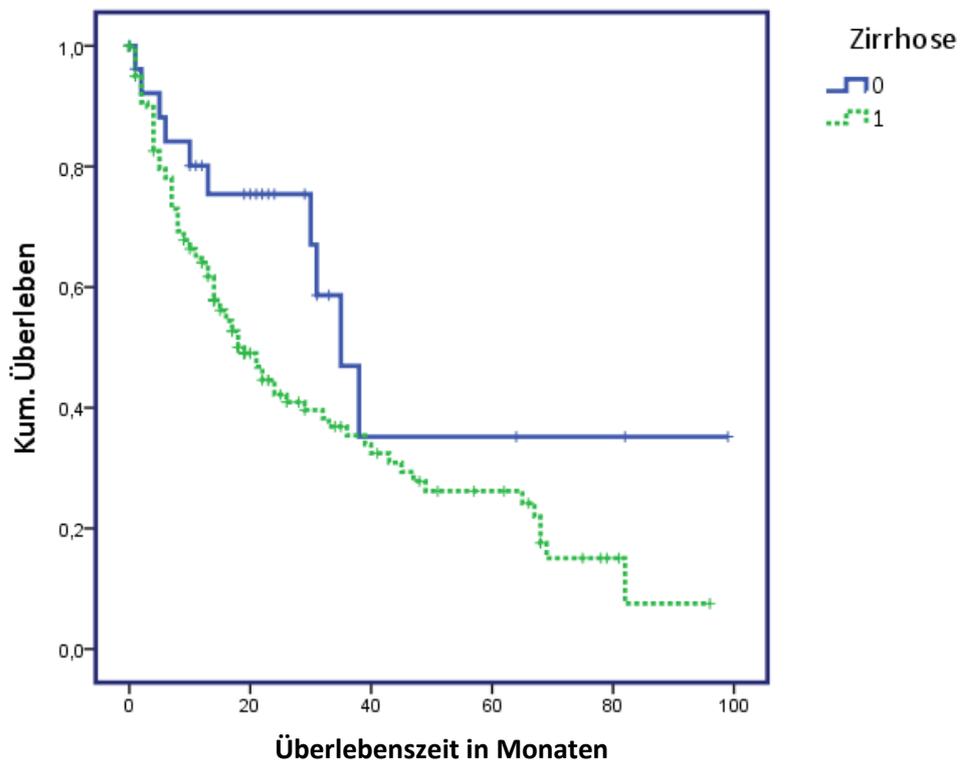


Abb. 10 Einfluss einer Leberzirrhose auf das mediane Überleben
 (0 = Zum Diagnosezeitpunkt lag keine Leberzirrhose vor; 1 = Zum Diagnosezeitpunkt lag eine Leberzirrhose vor)

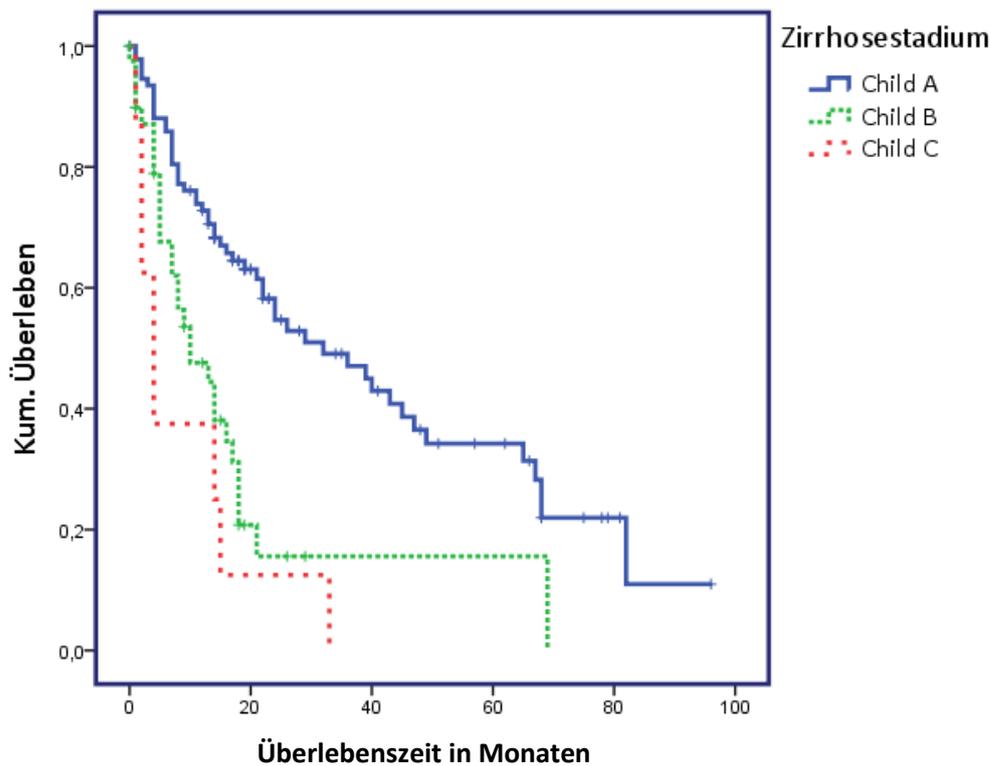


Abb. 11 Einfluss des Ausmaßes der Leberzirrhose nach *Child-Pugh*-Stadium auf das mediane Überleben

Abb. 12 und 13 verdeutlichen die Verteilung der Child-Pugh-Stadien in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Erkrankung bzw. die Häufigkeiten der Erkrankungen bei Patienten mit oder ohne Zirrhose: Die Gruppe der non-viral/non-alkoholisch bedingten HCCs hatten signifikant häufiger keine Leberzirrhose zum Diagnosezeitpunkt. Im Gegensatz dazu hatten Patienten, bei denen ein Alkoholabusus vorlag, signifikant häufiger eine Zirrhose und die Leberschädigung befand sich bereits in einem weiter fortgeschrittenen Stadium (Child B; $p < 0,001$). Darüber hinaus hatten Patienten, die entweder unter einer chronischen Hepatitis C litten oder bei denen mehrere Faktoren zur Krebsentstehung beitrugen, in jedem Fall eine bestehende Zirrhose zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose. Insgesamt machen die typischen Ätiologien Alkohol und Hepatitis-Virus-Infektion im Patientenkollektiv mit Zirrhose knapp 80% aus, wohingegen bei fehlender Zirrhose nur ein Anteil von ca. 20% auf sie zurückzuführen sind ($p < 0,001$).

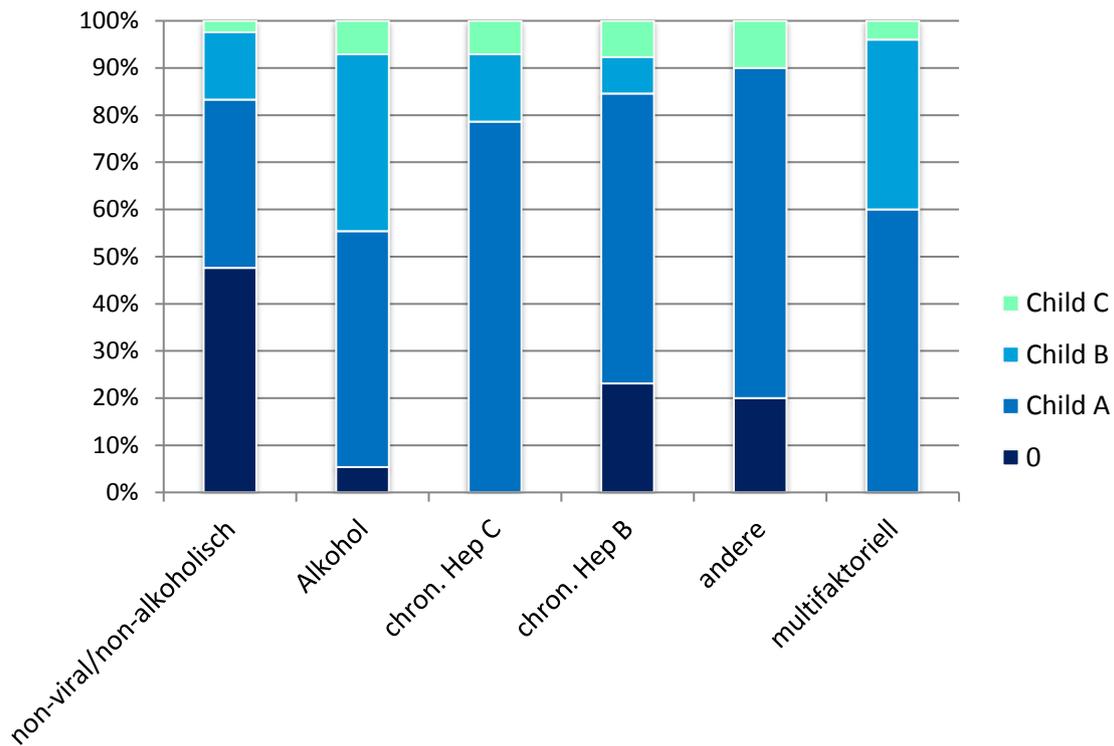


Abb. 12 Verteilung der Zirrhosestadien innerhalb der ätiologischen Subgruppen (0 = Fehlen von Zirrhosezeichen zum Zeitpunkt der Diagnose; Andere = hereditäre Hämochromatose, Autoimmunhepatitis etc.; Alkohol = alkoholische Leberschädigung; non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen; multifaktoriell = sowohl eine chronische Hepatitis B oder C Infektion als auch eine alkoholische Leberschädigung liegt vor)

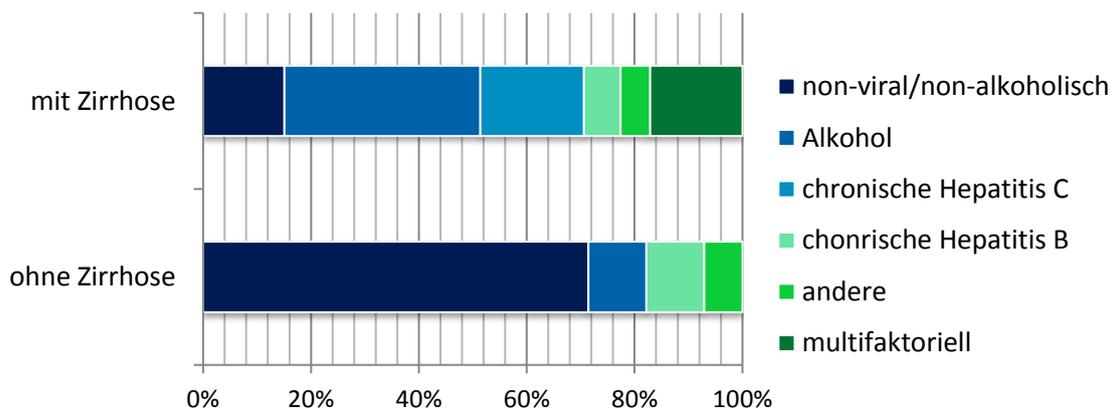


Abb. 13 Verteilung der Grunderkrankungen innerhalb des Patientenkollektivs mit bzw. ohne Leberzirrhose zum Diagnosezeitpunkt

(Andere = hereditäre Hämochromatose, Autoimmunhepatitis etc.; Alkohol = alkoholische Leberschädigung; non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen; multifaktoriell = sowohl eine chronische Hepatitis B oder C Infektion als auch eine alkoholische Leberschädigung liegt vor)

3.5 Alpha-Fetoprotein

Das Alpha-Fetoprotein (AFP) zeigt sich im gesamten Patientenkollektiv in 38% normal (<20ng/ml), in 34% mäßig (20-400ng/ml) und in 28% der Fälle stark erhöht (>400ng/ml; siehe Abb.14). Somit war es in ca. zwei Drittel der Patienten von diagnostischer Relevanz.

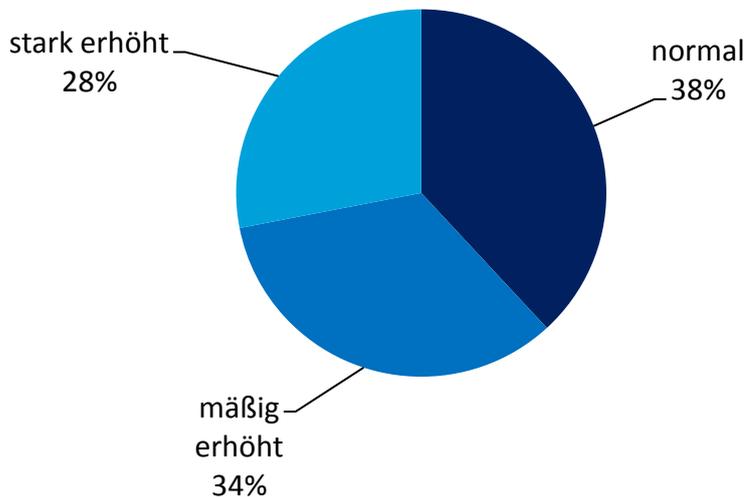


Abb. 14 Relative Höhe des Serum-AFP-Spiegels bei Diagnosestellung
(Normal <20ng/ml; mäßig erhöht = 20-400ng/ml; stark erhöht > 400ng/ml)

Im zeitlichen Verlauf (siehe Abb. 15) erkennt man, dass die Anzahl der Patienten, bei denen das AFP überhaupt bestimmt wurde, zunimmt, wobei häufiger ein normaler AFP-Spiegel gemessen wurde.

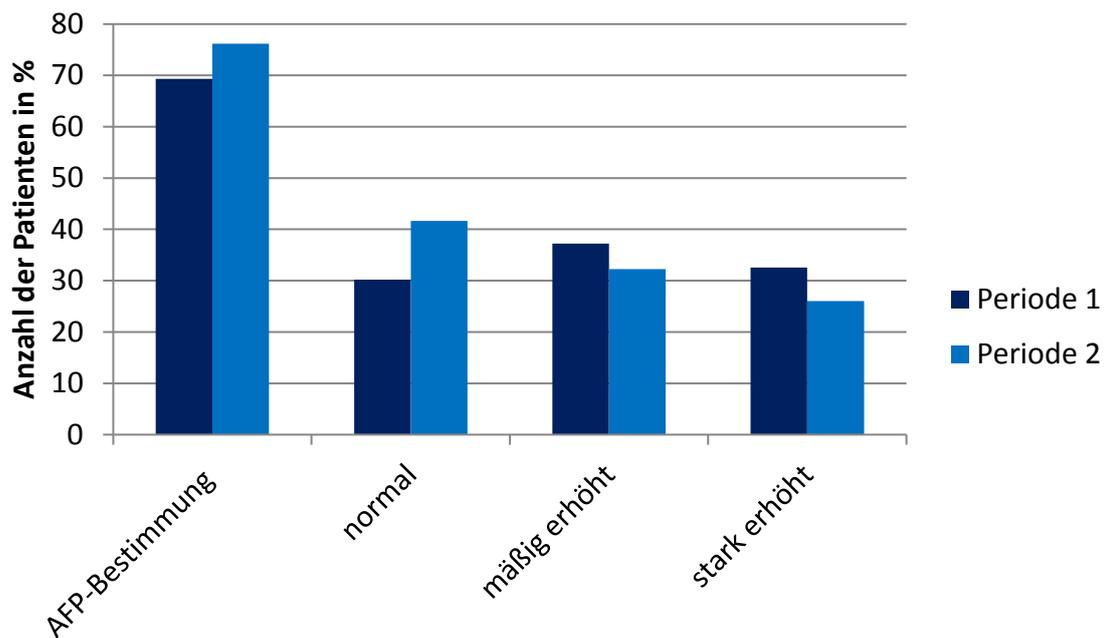


Abb. 15 Anzahl der Patienten, bei denen eine AFP-Bestimmung vorgenommen wurde, und relative Höhe des Serum-AFP-Spiegels im zeitlichen Vergleich
(Periode 1 = 2005-2008; Periode 2 = 2009-2012; normal < 20ng/ml; mäßig erhöht = 20-400ng/ml; stark erhöht > 400ng/ml)

In Abb. 16 wurden die verschiedenen AFP-Level in Abhängigkeit der Grunderkrankung gegenüber gestellt. Hierbei ergeben sich einige Besonderheiten ($p=0,004$): Während bei den Alkohol-bedingten HCC-Fällen die Hälfte der AFP-Bestimmungen im Normbereich liegt, ist bei der Gruppe der chronischen Hepatitis B jeder zweite AFP-Spiegel stark erhöht.

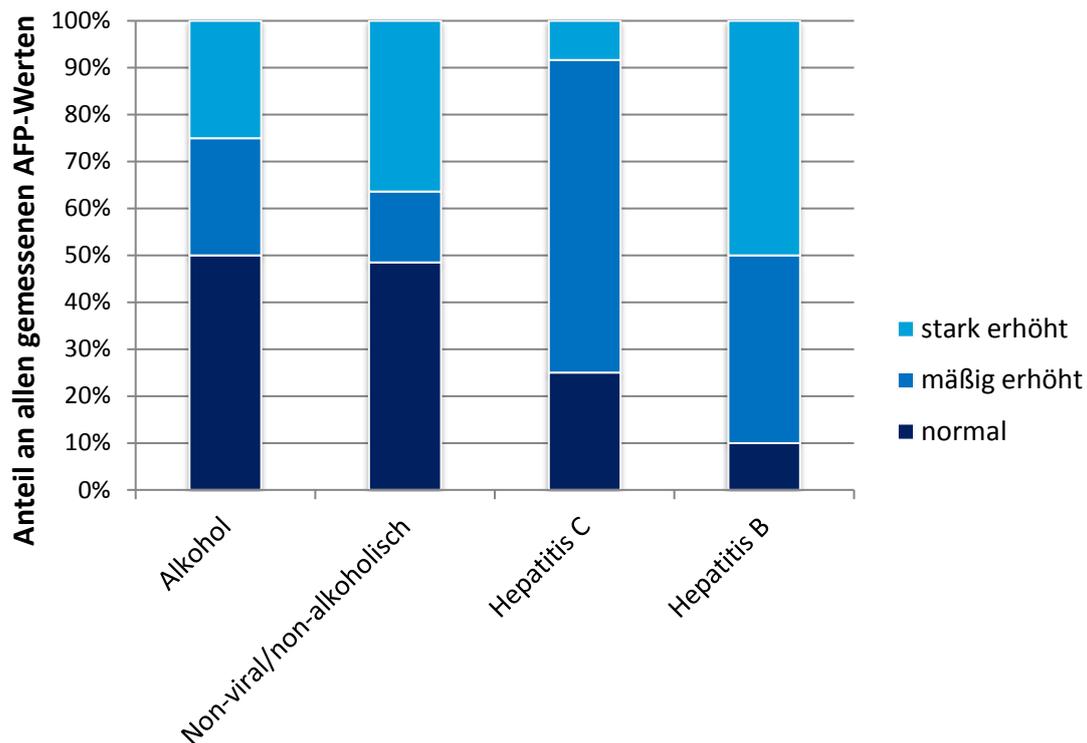


Abb. 16 Relative Höhe des AFP-Spiegels unter allen gemessenen Werten in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

(Alkohol = alkoholische Leberschädigung; non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen; normal < 20ng/ml; mäßig erhöht = 20-400 ng/ml; stark erhöht > 400ng/ml)

Bei der chronischen Hepatitis C hingegen liegen fast alle AFP-Level unter dem Niveau, das für eine HCC-Diagnose als hochgradig richtungsweisend gilt (400ng/ml). Insgesamt liegen die Werte viel seltener im Normbereich, wenn statt Alkohol eine virale Hepatitis als Grunderkrankung vorlag. Die Daten aus der Gruppe der non-viral/non-alkoholisch-bedingten HCCs sind grundsätzlich schwierig zu bewerten, da es sich hierbei um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt, in dem verschiedene Risikofaktoren zur HCC-Entstehung beigetragen haben können (z.B. Diabetes, Adipositas o.ä.). Aber auch hier zeigen sich die AFP-Spiegel häufiger auf einem normalen Level als bei den viral bedingten HCC-Fällen. Vergleicht man die beiden Geschlechter mit einander (Tab. 6), so hatten Frauen prozentual häufiger erhöhte AFP-Werte als Männer (nicht signifikant).

Geschlecht/AFP	normal	Mäßig erhöht	Stark erhöht
Männlich	39,5%	32,5%	28,1%
Weiblich	32,0%	40,0%	28,0%

Tab. 6 Relative Höhe des AFP-Serum-Spiegels im geschlechtsabhängigen Vergleich
(Normal < 20ng/ml; mäßig erhöht = 20-400ng/ml; stark erhöht > 400 ng/ml)

Weitere wichtige Beobachtungen bezüglich des AFP-Werts konnten in Zusammenhang mit dem BCLC-Stadium gemacht werden. Wie Abb. 17 zeigt, ergab sich eine gegenläufige Entwicklung der normwertigen bzw. stark erhöhten AFP-Werte mit Zunahme des BCLC-Stadiums ($p=0,007$): Während letztere im BCLC-Stadium 0 noch nicht anzutreffen waren, nahm der Anteil der Serumspiegel im Normbereich immer weiter ab. Dies trifft für die Stadien BCLC 0 bis C zu, das Endstadium D entzieht sich dieser Systematik.

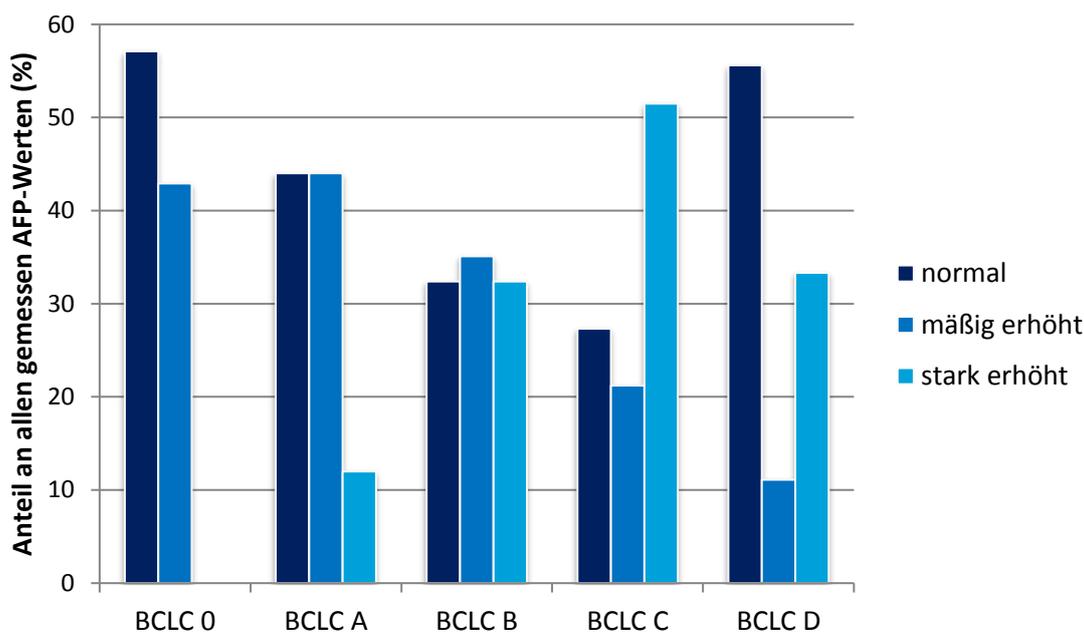


Abb. 17 Verteilung der verschiedenen AFP-Spiegel innerhalb der BCLC-Stadien
(Normal < 20ng/ml; mäßig erhöht = 20-400 ng/ml; stark erhöht > 400ng/ml)

Darüber hinaus nehmen auch das Vorliegen und die Ausprägung der Leberzirrhose Einfluss auf die Höhe des AFP-Wertes: Während Patienten ohne Zirrhose in über der Hälfte der Fälle (57,9%) einen normwertigen AFP-Wert aufwiesen, waren es in der Gruppe der HCCs auf dem Boden einer Leberzirrhose gerade mal 34,2%. Wie Abb. 18

zeigt, nimmt außerdem der Anteil der AFP-Werte über dem diagnostisch signifikanten Niveau mit Fortschreiten der Zirrhose zu (nicht signifikant).

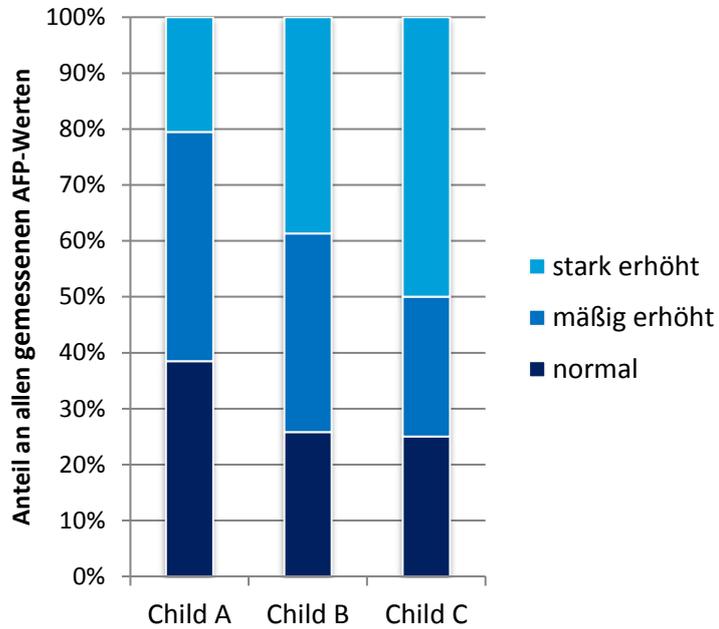


Abb. 18 Verteilung der verschiedenen AFP-Spiegel innerhalb der *Child-Pugh*-Zirrhosestadien (Normal < 20ng/ml; mäßig erhöht = 20-400ng/ml; stark erhöht > 400ng/ml)

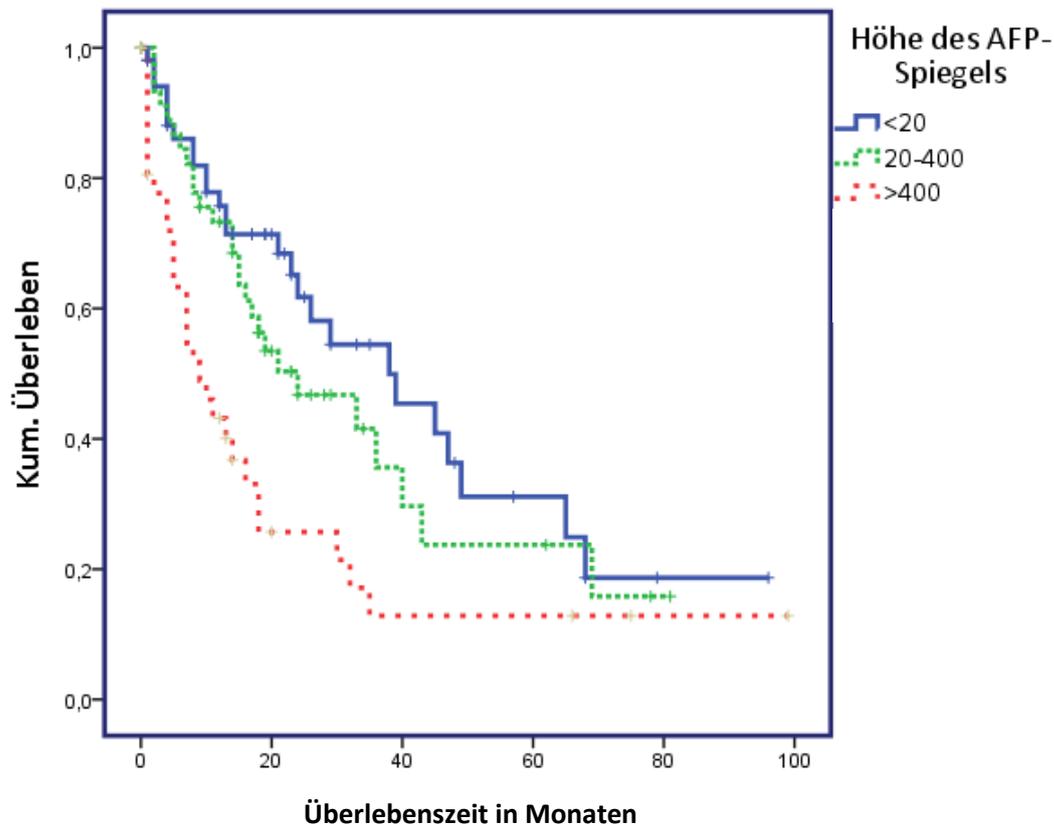


Abb. 19 Medianes Überleben in Abhängigkeit von der relativen Höhe des AFP-Serum-Spiegels (Angaben in ng/ml)

Die durchschnittliche Überlebenszeit steht signifikant im Zusammenhang mit der Höhe des AFP-Spiegels im Serum ($p=0,002$): Sie lag für normwertige AFP-Werte mit einem Median von 38 Monaten weit über derjenigen Patienten mit mäßig (24 Monate) bzw. stark erhöhten Werten (9 Monate; siehe Abb. 19).

3.6 Tumorstadium

Zur Einteilung des Tumor-Stadiums wurde die BCLC-Klassifikation verwendet. Wie die Abb. 20 zeigt, befanden sich die meisten Patienten zum Diagnosezeitpunkt im Stadium A, gefolgt von den Stadien B und C. Das sehr frühe (0) bzw. terminale Stadium (D) ist am seltensten vertreten.

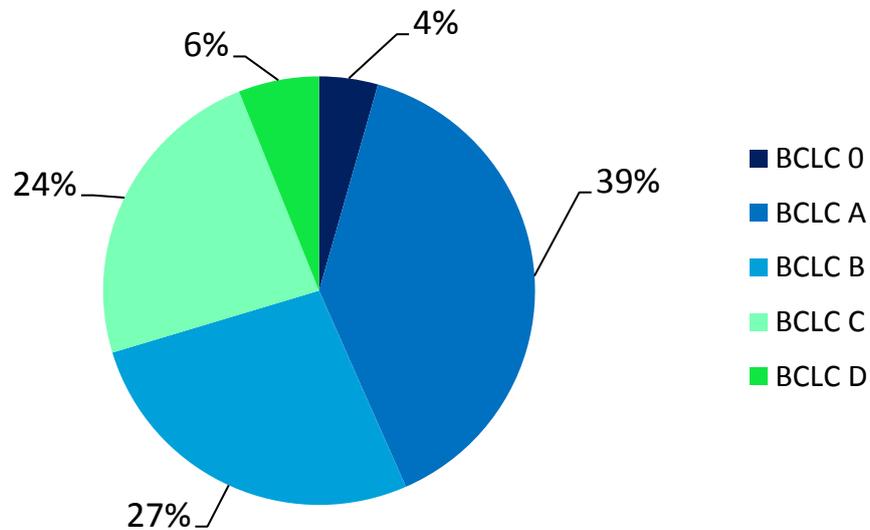


Abb. 20 Anteile der verschiedenen BCLC-Stadien im gesamten Patientenkollektiv

Im zeitlichen Verlauf (siehe Abb. 21) fällt auf, dass sich an der Verteilung größtenteils nicht viel ändert, außer dass die beiden Extreme BCLC-Stadium 0 und D noch weniger häufig vertreten sind. Der prozentuale Anteil der Fälle, die im Stadium D diagnostiziert wurden, halbierte sich fast von 8,47% auf 4,88%. In Periode 2 befanden sich weniger Patienten in den Stadien 0 und A als noch in der ersten Periode.

Im Vergleich der BCLC-Verteilung zwischen Männern und Frauen ergeben sich keine relevanten Unterschiede, außer dass nur männliche Patienten im terminalen Stadium diagnostiziert wurden.

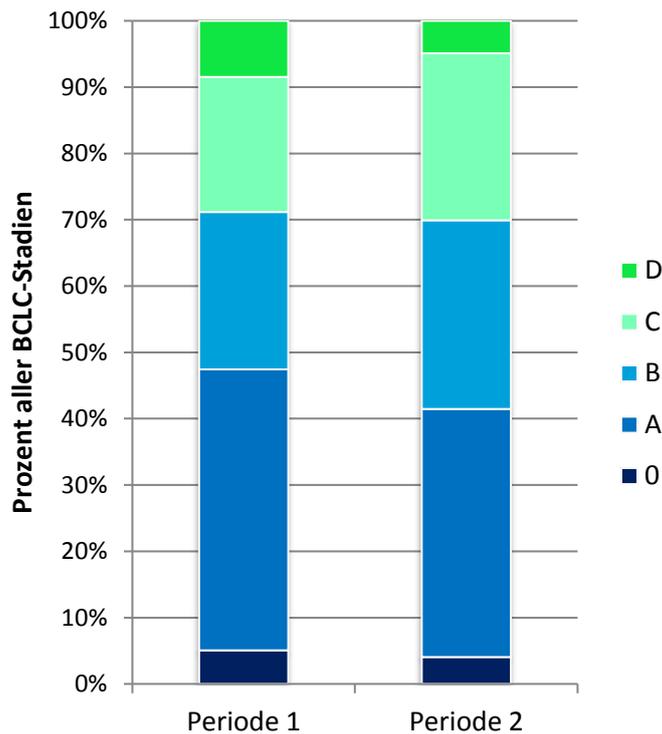


Abb. 21 Verteilung der BCLC-Stadien im zeitlichen Verlauf
(Periode 1 = 2005-2008; Periode 2 = 2009-2012)

Das mediane Überleben sank signifikant mit der Höhe des BCLC-Stadiums ($p < 0,001$). Es lag für das frühe Stadium noch bei 39 Monaten und nahm konsekutiv ab bis auf 4 Monate im BCLC-Stadium D (siehe Abb. 22). Das Überleben im Vergleich der beiden Zeitperioden unterschied sich nicht signifikant voneinander, zeigte aber einen abnehmenden Trend.

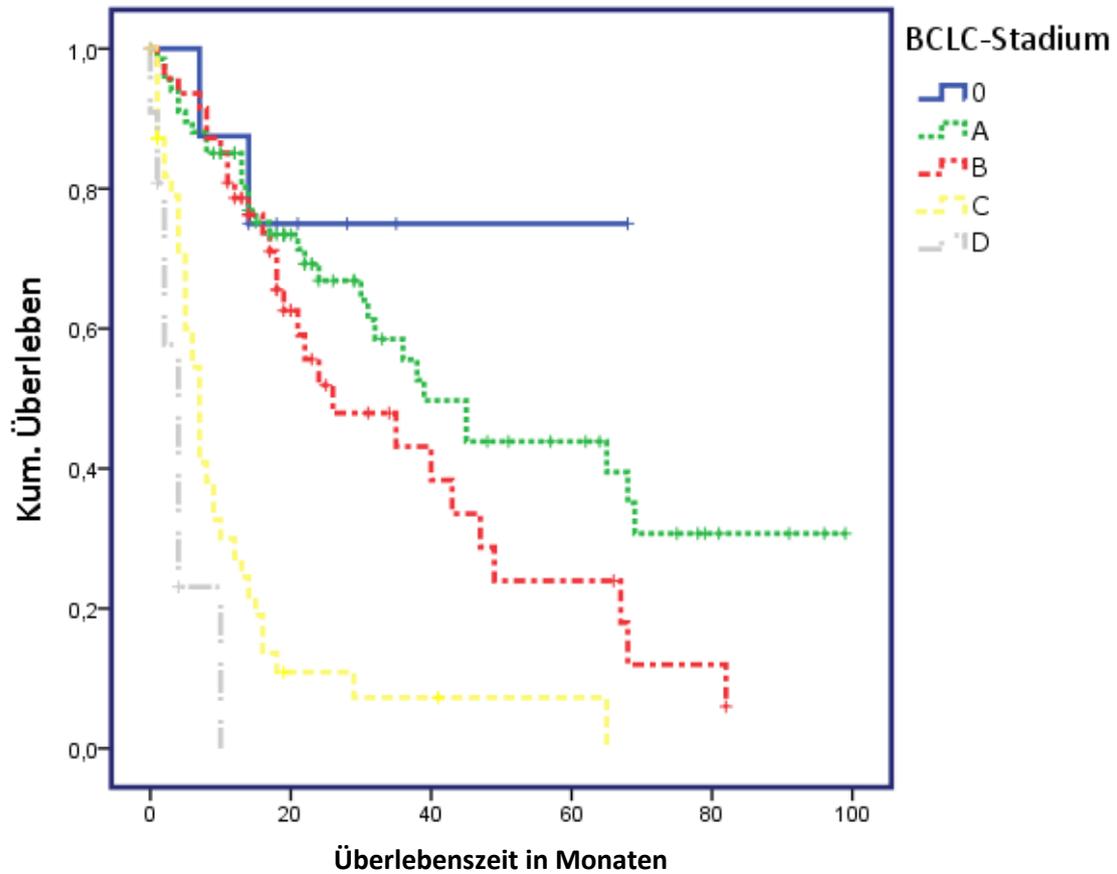


Abb. 22 Medianes Überleben in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium

Betrachtet man die Verteilung der Grunderkrankungen innerhalb der verschiedenen BCLC-Stadien, so fallen einige Besonderheiten auf, die insgesamt aber keine signifikante Relevanz besitzen ($p=0,311$; siehe Abb. 23): Im BCLC-Stadium 0 hatten 50% der Patienten eine chronische Hepatitis C als Grunderkrankung, während im Stadium D die Hälfte unter einem Alkohol-induziertem HCC litten. Aus der non-viral/non-alkoholisch-Subgruppe wurde hingegen kein Patient im sehr frühen Stadium diagnostiziert.

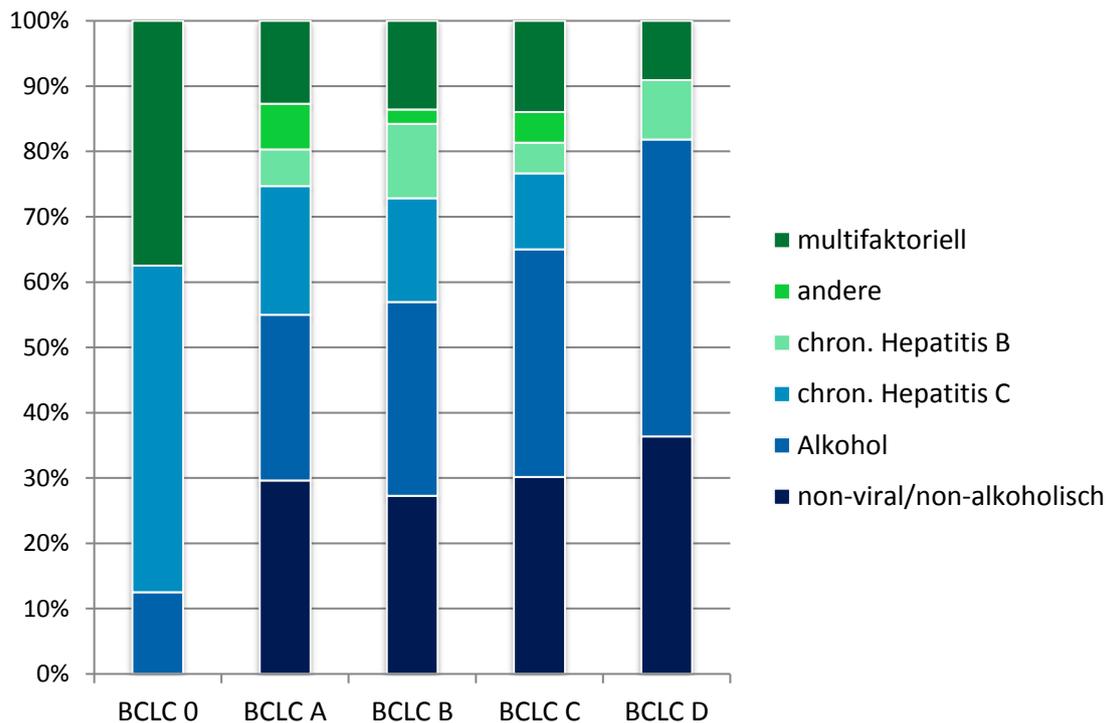


Abb. 23 Verteilung der ätiologischen Subgruppen innerhalb der BCLC-Stadien

(Andere = hereditäre Hämochromatose, Autoimmunhepatitis etc.; Alkohol = alkoholische Leberschädigung; non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen; multifaktoriell = sowohl eine chronische Hepatitis B oder C Infektion als auch eine alkoholische Leberschädigung liegt vor)

3.7 Therapieverfahren

Die Gegenüberstellung der verschiedenen Therapieformen in Abb. 24 zeigt, dass die am häufigsten eingesetzte Therapieform die TACE ist, gefolgt von Sorafenib und der Resektion. Eine Transplantation kam nur in sehr wenigen Fällen zum Einsatz, ebenso wie die RFA. Im zeitlichen Vergleich sieht man einen Anstieg aller Therapieformen, besonders ausgeprägt war der Zuwachs bei der TACE und bei Sorafenib. Die Zahlen der Patienten, die im Sinne der *Best Supportive Care* keine Therapie erhielten, blieben im Vergleich der beiden Zeiträume gleich. Prozentual gesehen nahm die Anzahl der mit einer Resektion oder RFA behandelten Patienten im Verlauf ab, ebenso wie die Patienten, die keine Therapie erhielten. Eine prozentuale Zunahme lässt sich bei Transplantation, TACE und Sorafenib verzeichnen.

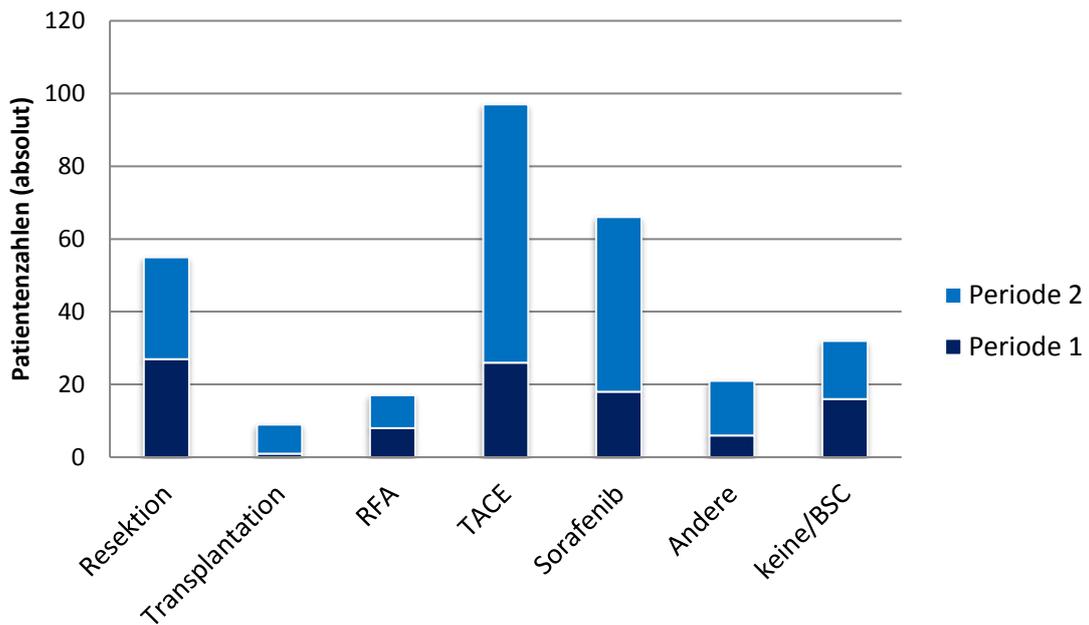


Abb. 24 Anzahl an Patienten, die mit der jeweiligen Therapieform behandelt wurden, im zeitlichen Vergleich

(Periode 1 = 2005-2008; Periode 2 = 2009-2012; n-Werte Periode 1/Periode 2: Resektion 27/28, Transplantation 1/8, RFA 8/9, TACE 26/71, Sorafenib 18/48, Andere 6/15, keine/BSC 16/16)

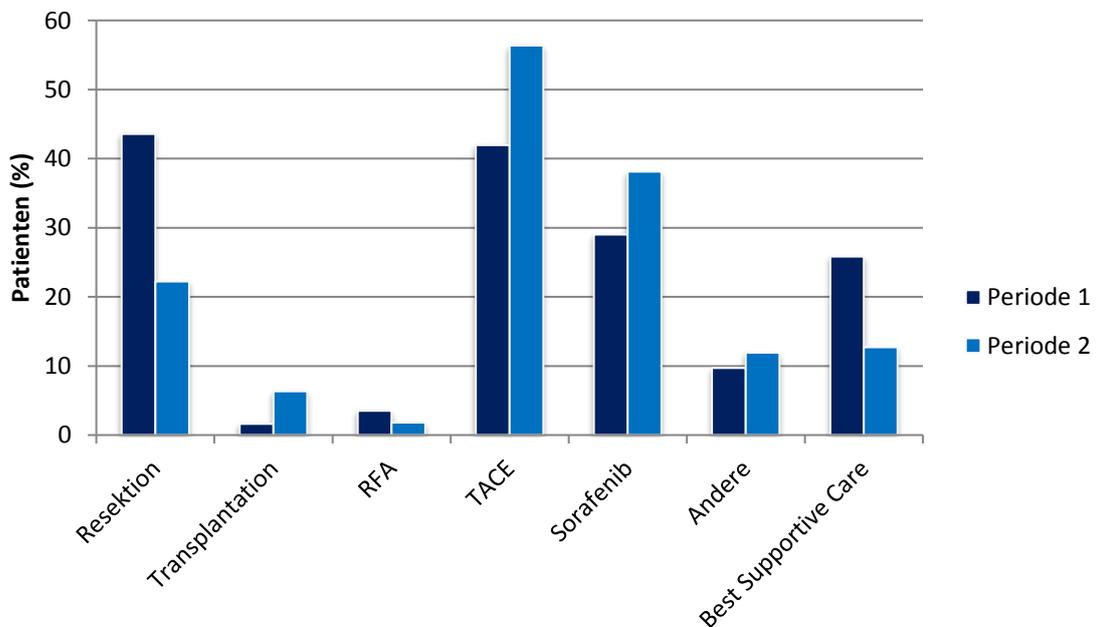


Abb. 25 Anteil der Patienten, die mit der jeweiligen Therapieform behandelt wurden, im zeitlichen Vergleich

(Periode 1 = 2005-2008; Periode 2 = 2009-2012; Prozentwerte Periode 1/Periode2: Resektion 43,55/22,22; Transplantat 1,61/6,35; RFA 3,5/1,8; TACE 41,94/56,35; Sorafenib 29,03/38,1; Andere 9,68/11,91; *Best Supportive Care* 25,81/12,7)

Während Abb. 24 nur die Anzahl der mit der jeweiligen Therapie behandelten Patienten wiedergibt, zeigt Abb. 25 den Anteil der behandelten Patienten im zeitlichen Verlauf und Abb. 26 die Therapien in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium bei Diagnose. Dabei wurde jeweils die Therapie berücksichtigt, die den stärksten Effekt auf das Patientenüberleben erwarten lässt (beispielsweise wurde ein Patient unter „TACE“ eingeordnet, auch wenn er zusätzlich noch eine Behandlung mit Sorafenib erhielt).

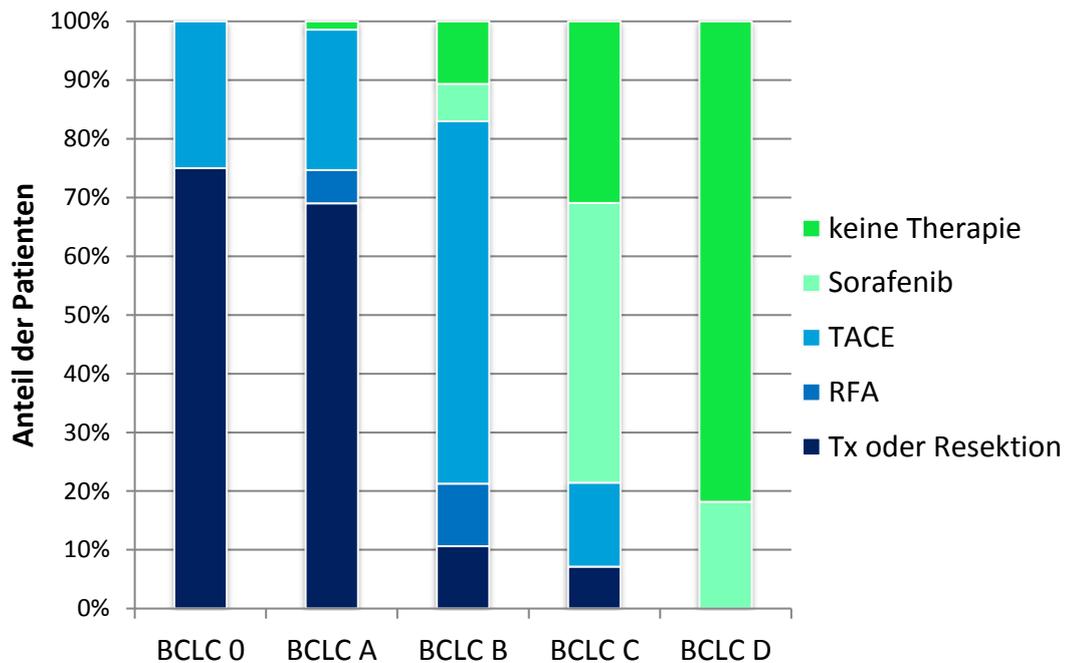


Abb. 26 Verteilung der vorrangigen Therapie innerhalb der BCLC-Stadien

(Es wurde jeweils nur die Therapieform berücksichtigt, die als vorrangige Therapie vor den anderen Alternativen als Präferenz gilt; Tx = Lebertransplantation; keine Therapie = alle therapeutischen Maßnahmen im Sinne der *Best Supportive Care*)

Der Vergleich zeigt signifikante Unterschiede der verwendeten Therapieformen innerhalb der unterschiedlichen BCLC-Stadien auf ($p < 0,001$). Man sieht, dass im sehr

frühen und frühen BCLC-Stadium noch die chirurgischen Eingriffe als kurative Therapieoption überwiegen, während im Stadium B die interventionellen Verfahren, sowie im Stadium C die medikamentöse Alternative Sorafenib den größten Anteil ausmachen. Darüber hinaus kann man erkennen, dass die meisten Patienten, die keine Therapie erhalten haben, aus dem fortgeschrittenen bzw. terminalen Stadium stammen. Die RFA als kurative Therapieoption wurde ausschließlich bei Patienten des Stadiums A oder B angewandt.

In Abb. 27 wurden noch einmal die beiden Zeiträume gegenübergestellt und die Therapieformen in Gruppen aufgeteilt, je nachdem, ob es sich um solche mit kurativen Ansatz („kurativ“: Transplantation, Resektion oder RFA) oder ohne kurativen Ansatz („nicht kurativ“: TACE, Sorafenib und andere Therapieformen) oder ob keine Therapie im Sinne der *Best Supportive Care* durchgeführt wurde („keine“). Es fällt auf, dass in der zweiten Periode prozentual viel weniger Patienten keine Therapie angeboten werden konnte. In der ersten Periode haben noch sehr viel mehr Patienten von Therapieoptionen mit kurativen Ansatz profitiert als in Periode 2. Hier überwiegen ganz klar die nicht-kurativen Therapieansätze ($p=0,007$). Insgesamt erhielten 38,8% der Patienten Therapien mit kurativen Ansatz, 44,1% interventionelle oder medikamentöse Optionen ohne kurativen Ansatz und 17,0% der Patienten erhielten keine spezielle Therapie.

Von den Patienten, die eine Behandlung in Anspruch genommen haben (82,45%), waren etwa die Hälfte der Therapie unimodal und die andere Hälfte multimodal. Nennenswerte Unterschiede zwischen den Geschlechtern ergaben sich nicht. Im Vergleich der beiden Perioden wurde in Periode 2 tendenziell ein größerer Anteil unimodal behandelt (37,78% in Periode 1 versus 52% in Periode 2).

Ebenso ergaben sich bei der Betrachtung des durchschnittlichen Alters der Patienten, die eine jeweilige Therapie erhalten haben, keine signifikanten Besonderheiten. Erwähnenswert wäre hierbei nur, dass Patienten, die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden (Resektion oder Transplantation) mit $63,24 \pm 10,6$ Jahren am jüngsten waren.

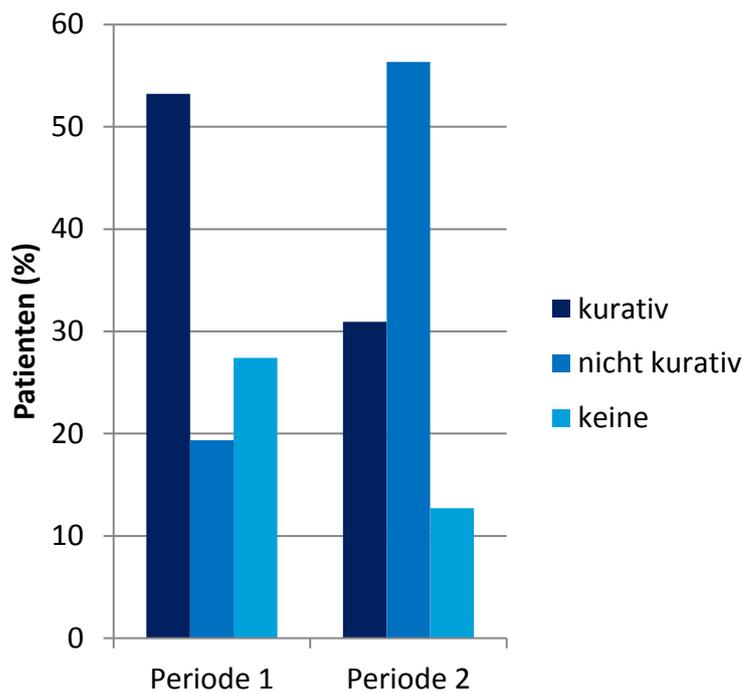


Abb. 27 Anteil der verschiedene Therapieformen im zeitlichen Vergleich

(Periode 1 = 2005-2008; Periode 2 = 2009-2012; kurativ = Therapien mit kurativen Ansatz: Resektion, Transplantation, RFA; nicht kurativ = Therapien mit palliativen Ansatz: TACE; Sorafenib, andere Therapien; keine = alle therapeutischen Maßnahmen im Sinne der *Best Supportive Care*)

Wie Abb. 28 verdeutlicht, unterschied sich das mediane Überleben signifikant, je nachdem, welcher vorrangigen Therapie die Patienten zugeführt werden konnten ($p < 0,001$). Es lag für die Therapieform der Radiofrequenzablation mit 65 Monaten am höchsten, nahm über operative Verfahren (45 Monate) und TACE (24 Monate) ab bis hin zur medikamentösen Alternative Sorafenib und der *Best Supportive Care*, die sich hinsichtlich ihres medianen Überlebens nicht unterschieden (7 Monate).

Insgesamt war das Überleben stark davon abhängig, ob es sich bei der Therapie um eine Form mit kurativer Absicht handelte (RFA und operative Verfahren), ob keine kurative Intention vorlag (TACE, Sorafenib, Bestrahlung etc.) oder ob überhaupt keine eigentliche Therapie, sondern nur eine *Best Supportive Care* durchgeführt wurde (siehe Abb. 29; 49 versus 17 versus 7 Monate; $p < 0,001$).

Zu guter letzt ließ sich auch ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der verschiedenen durchgeführten Therapien und dem Überleben nachweisen (Abb. 30; $p < 0,001$): Patienten, die mehr als eine Therapieform erhielten, profitierten von dieser Multimodalität mit einem medianen Überleben, das mit 40 Monaten weit über dem der unimodal behandelten Patienten lag (14 Monate). Insgesamt wiesen Patienten ohne Therapie auch hier wieder die kürzeste Zeitspanne auf (7 Monate).

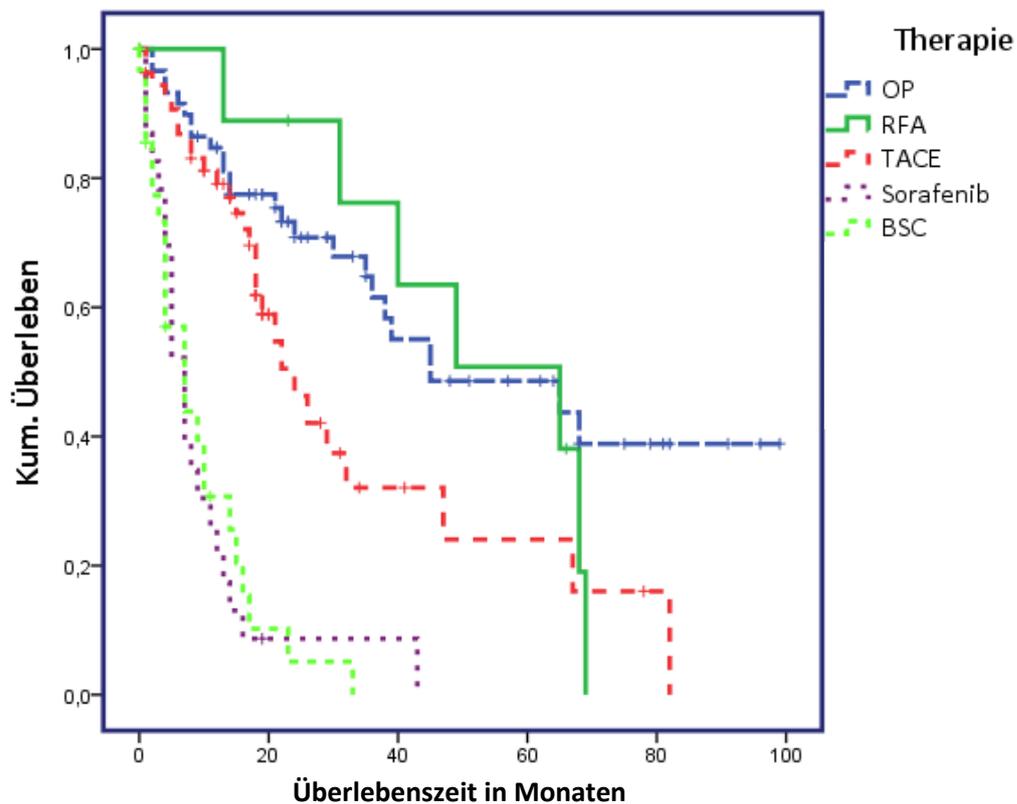


Abb. 28 Medianes Überleben in Abhängigkeit der durchgeführten vorrangigen Therapie (Es wurde jeweils nur die Therapieform berücksichtigt, die als vorrangige Therapie vor den anderen Alternativen als Präferenz gilt; OP = operative Therapieoptionen: Resektion, Transplantation; BSC = *Best Supportive Care*)

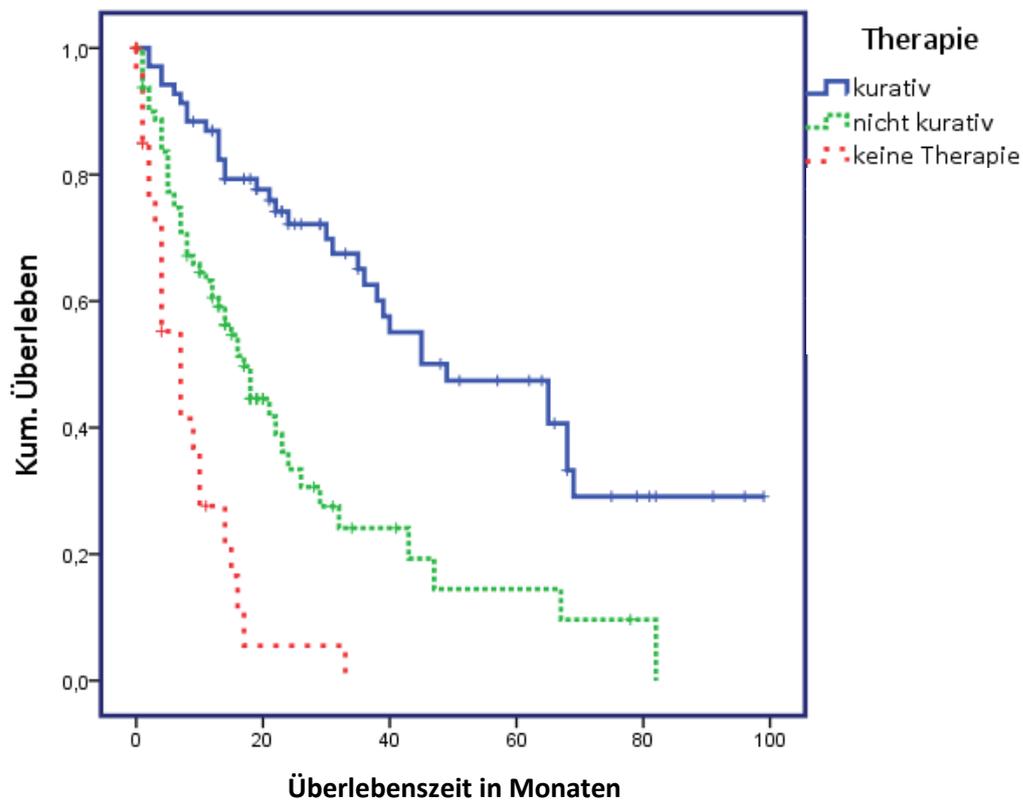


Abb. 29 Medianes Überleben in Abhängigkeit von der durchgeführten vorrangigen Art der Therapie

(kurativ = Therapien mit kurativen Ansatz: Resektion, Transplantation, RFA; nicht kurativ = Therapien mit palliativen Ansatz: TACE, Sorafenib, andere Therapien; keine = alle therapeutischen Maßnahmen im Sinne der *Best Supportive Care*)

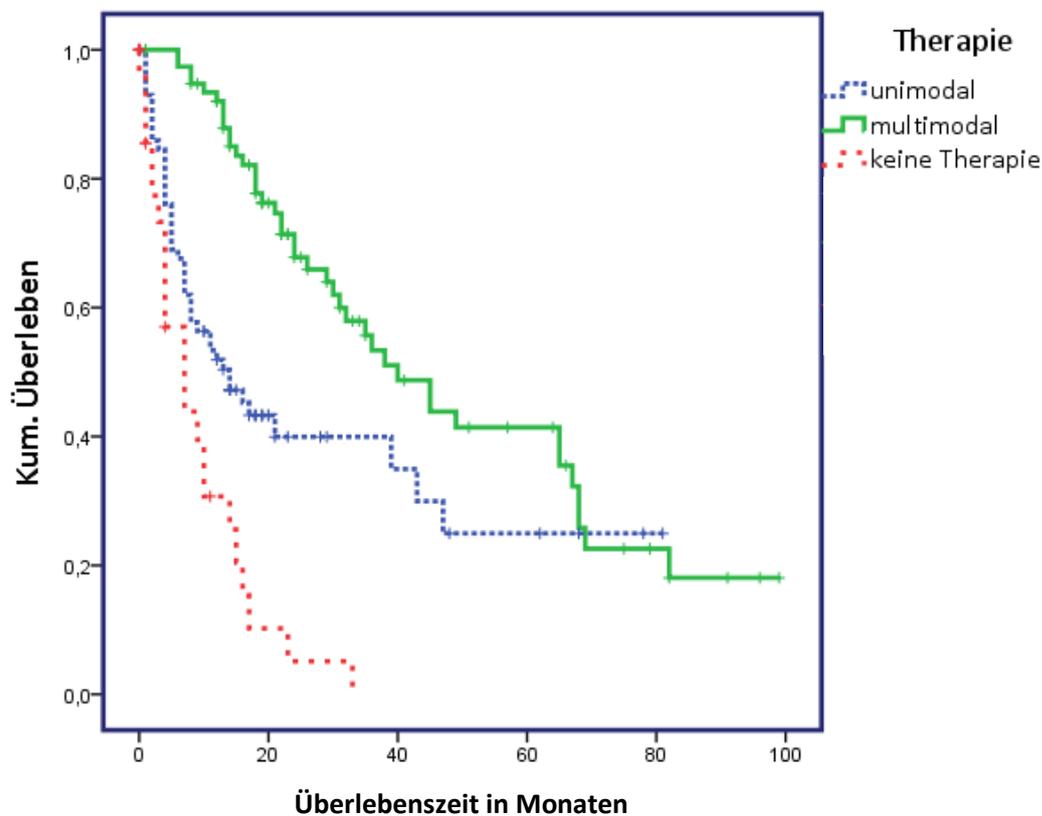


Abb. 30 Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Modalität der Therapie (unimodal = nur eine Therapieform kam zur Anwendung; multimodal = mehrere verschiedene Therapieformen kamen zur Anwendung; keine = alle therapeutische Maßnahmen im Sinne der *Best Supportive Care*)

3.8 Sorafenib

Von allen Patienten erhielten 35,11% Sorafenib als einzige oder ergänzende Antitumorthherapie. Die Zahlen stiegen im Verlauf von 18 Patienten in Periode 1 auf 48 Patienten in Periode 2. Bei etwas mehr als der Hälfte dieser Patienten wurden Nebenwirkungen dokumentiert. Die bekannte Komplikation Hand-Fuß-Syndrom trat bei etwa 20% auf, wurde jedoch im zeitlichen Verlauf seltener diagnostiziert. Ein Viertel der Patienten erlitten unter Sorafenib-Therapie einen Progress des Tumorbefalls, aber auch hier ließ sich eine Abnahme der prozentualen Häufigkeit verzeichnen. Insgesamt mussten 50% der Patienten die Sorafenib-Einnahme abbrechen, in den häufigsten Fällen bedingt durch nicht tolerable Nebenwirkungen.

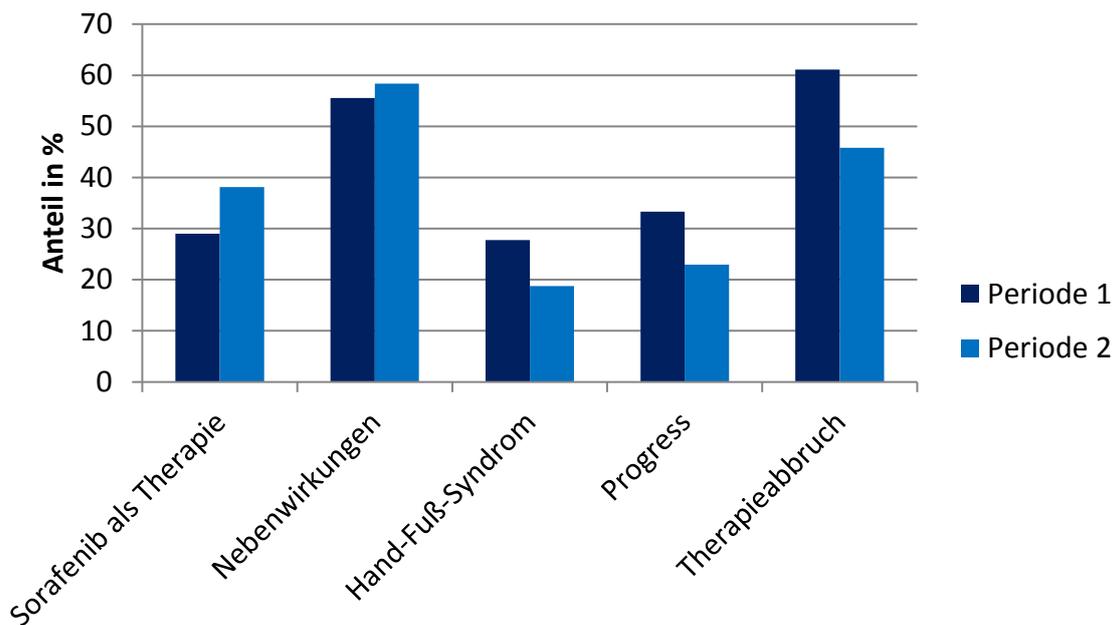


Abb. 31 Verschiedene Parameter im Zusammenhang mit einer Sorafenib-Therapie im zeitlichen Vergleich

(Sorafenib als Therapie = Prozentualer Anteil des gesamten Patientenkollektivs, der mit Sorafenib behandelt wurde; Nebenwirkungen = Prozentualer Anteil der Patienten mit Sorafenib-Therapie, bei dem Nebenwirkungen dokumentiert wurden; Hand-Fuß-Syndrom = Prozentualer Anteil der Patienten mit Sorafenib-Therapie, bei dem eine Hand-Fuß-Syndrom dokumentiert wurde; Progress = Prozentualer Anteil der Patienten mit Sorafenib-Therapie, bei dem ein Fortschreiten der Tumorerkrankung dokumentiert wurde; Therapieabbruch = Prozentualer Anteil der Patienten mit Sorafenib-Therapie, bei dem die Einnahme abgebrochen werden musste)

Abb. 31 gibt einen Überblick über den zeitlichen Verlauf verschiedener dokumentierter Daten zur Sorafenib-Einnahme. Man erkennt hier noch einmal deutlich, dass die gefürchtete Komplikation eines Hand-Fuß-Syndroms abnahm und dass die Therapie dem zu Folge seltener abgesetzt werden musste.

3.9 Pfortaderthrombose

Bei 17,55% der Patienten wurde im Verlauf eine Pfortaderthrombose (PVT) dokumentiert. Die Anzahl nahm dabei im Vergleich der beiden Beobachtungszeiträume zu (nicht signifikant). Prozentual gesehen, hatte ein größerer Anteil der weiblichen

Patienten eine PVT als der männlichen (21,2% der Frauen versus 16,8% der Männer, nicht signifikant). Im Vergleich der BCLC-Stadien untereinander, ergeben sich einige Besonderheiten ($p=0,012$): Kein Patient mit einer PVT wurde im sehr frühen Stadium 0 diagnostiziert, stattdessen befand sich der Großteil in der BCLC-Klasse C (siehe Abb. 32). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer PVT und der Höhe des AFP-Werts konnte hingegen nicht eruiert werden. Allerdings erkennt man in Abb. 33, dass eine größere Anzahl an Patienten mit einer PVT AFP-Serumspiegel oberhalb des diagnostisch signifikanten Niveaus aufwies als jene ohne eine Pfortaderthrombose (38,5% versus 25,7%). Parallel hierzu lag der AFP-Wert der Patienten viel seltener im Normbereich, bei denen eine PVT diagnostiziert worden war (26,9% versus 40,7%).

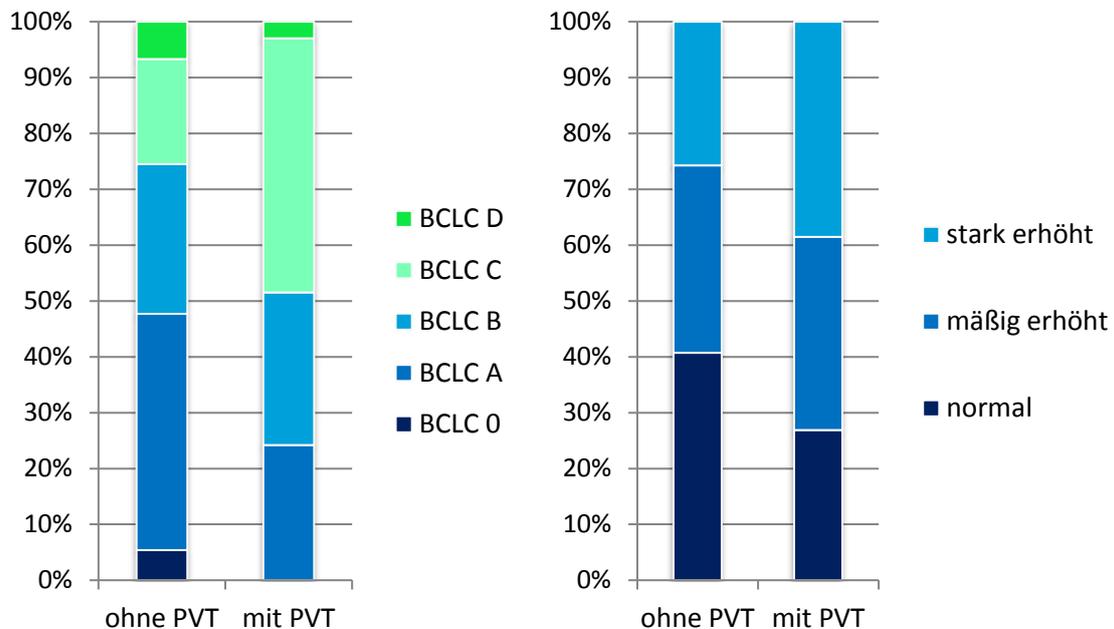


Abb. 32 und 33 Anteile der BCLC-Stadien im Patientenkollektiv mit bzw. ohne Pfortaderthrombose; Relative Höhe der gemessenen AFP-Serum-Spiegel im Vergleich der Patientengruppen mit bzw. ohne Pfortaderthrombose

(Normal < 20ng/ml; mäßig erhöht = 20-400ng/ml; stark erhöht > 400ng/ml)

Darüber hinaus ergaben sich Besonderheiten bei näherer Betrachtung der wichtigsten ätiologischen Subgruppen Hepatitis B, C, Alkohol und non-viral/non-alkoholische Genese (siehe Abb. 34; nicht signifikant): während Patienten mit fehlendem

Alkoholkonsum bzw. Hepatitis-Virus-Infektion nahezu nie eine PVT aufwiesen, wurde fast bei fast einem Drittel der Hepatitis-B-Patienten eine solche diagnostiziert.

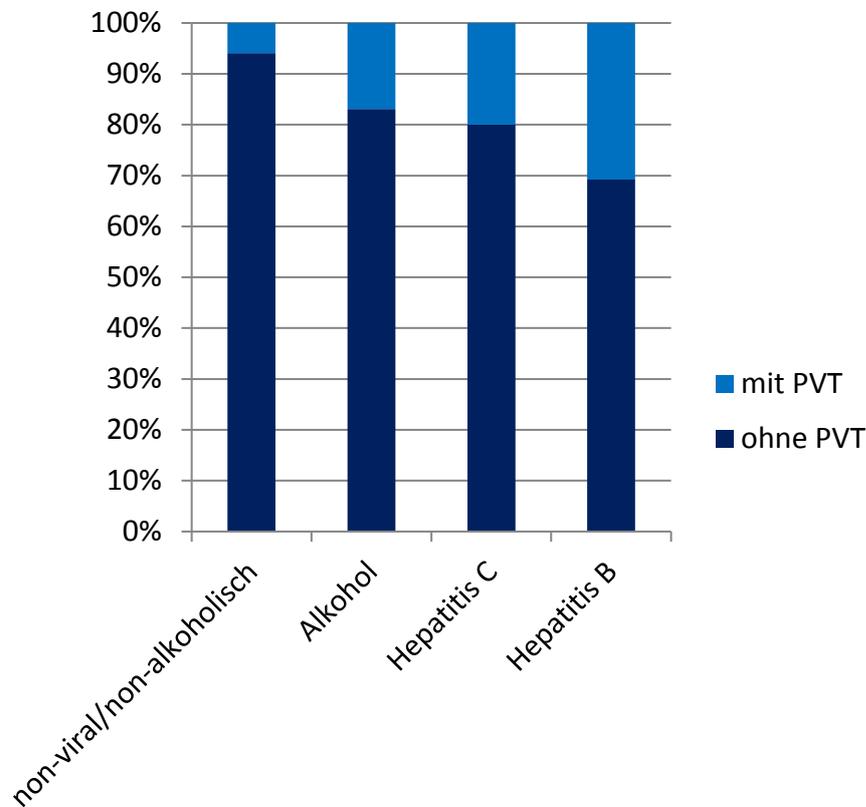


Abb. 34 Diagnose einer Pfortaderthrombose innerhalb der verschiedenen ätiologischen Subgruppen

(Alkohol = alkoholische Leberschädigung; non-viral/non-alkoholisch = weder eine chronische Hepatitis B oder C Infektion liegt vor, noch ist eine alkoholische Leberschädigung anzunehmen)

Die Häufigkeit einer diagnostizierten PVT nahm mit Zunahme des Alters ab (nicht signifikant): In der Altersgruppe der Unter-60-Jährigen hatten 27,6% eine Pfortaderthrombose. Dieser Wert nahm über die Altersgruppen 60-70 Jahre und 70-80 Jahre sukzessive ab bis auf 6,7% bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose älter als 80 Jahre alt waren.

Das mediane Überleben unterschied sich signifikant zwischen den Patienten mit und ohne Pfortaderthrombose (Abb. 35; $p=0,004$): Es lag für die erstgenannte Gruppe mit 9 Monaten weit unter dem der Patienten, bei denen keine PVT dokumentiert wurde (26 Monate). Bei Betrachtung der einzelnen Krankheitsstadien erwies sich das

Vorhandensein einer PVT besonders im Stadium BCLC B als negativer prognostischer Faktor: Hier lag das mediane Überleben innerhalb der Patientengruppe für diejenigen mit einer PVT signifikant unterhalb des Wertes für Patienten ohne eine PVT ($p=0,044$).

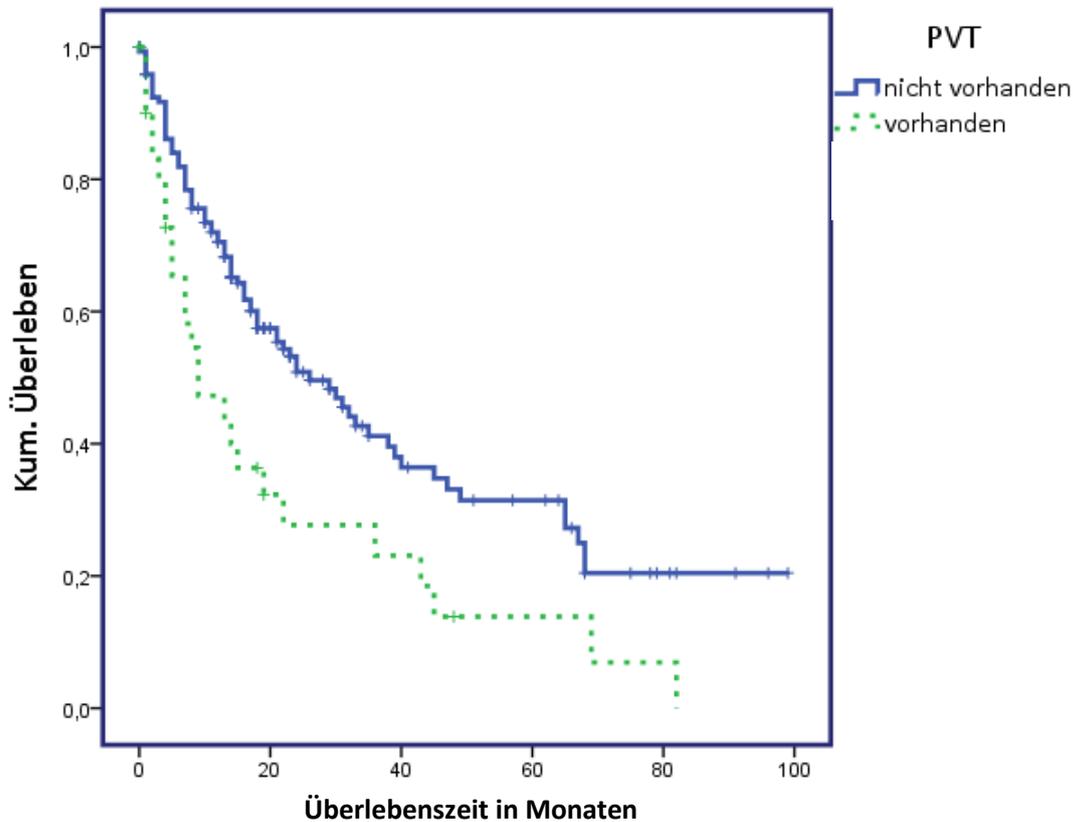


Abb. 35 Medianes Überleben von Patienten mit und ohne Pfortaderthrombose

3.10 Gefäßinfiltration

Eine Gefäßinfiltration als wichtiger prognostischer Marker des HCCs konnte in 14,89% der Patienten diagnostiziert werden. Bei der Betrachtung des medianen Überlebens in Abhängigkeit von einer Gefäßinfiltration ergaben sich zwar keine signifikanten Besonderheiten, jedoch zeichnete sich klar eine Verschlechterung ab, wenn irgendeine Art von Invasion des Tumorgewebes in Gefäße dokumentiert worden war (24 versus 13 Monate; $p=0,383$; siehe Abb. 36).

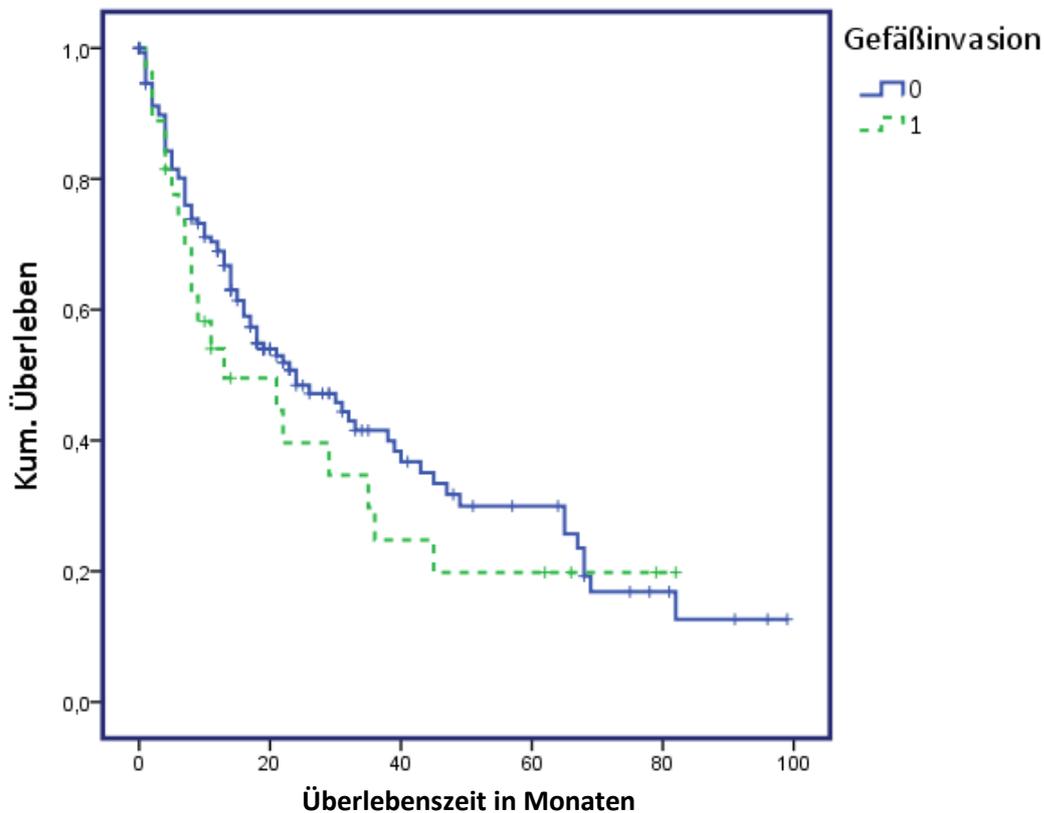


Abb. 36 Medianes Überleben in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Gefäßinfiltration durch den Tumor

(0 = es wurde keine Gefäßinfiltration dokumentiert; 1 = es wurde eine mikro- oder makrovaskuläre Gefäßinfiltration dokumentiert)

3.11 Verfettung des Lebergewebes

Von Lebergewebsproben von über der Hälfte der Patienten (58,51%) war eine histologische Aufarbeitung erfolgt. Dabei ergab sich in 45,45% der Proben eine Verfettung des Gewebes. Diese war in den meisten Fällen geringgradig ausgeprägt.

Von den Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Lebergewebsverfettung hatten 40% einen Diabetes Mellitus.

4 Diskussion

4.1 Demografische Charakteristika des Patientenguts

Das Geschlechtsverhältnis von 82% Männern zu 18% Frauen spiegelt die allgemeine Tatsache wider, dass Männer ein höheres Risiko haben, an einem HCC zu erkranken^{57, 58}. Gründe hierfür sind vielfältig und reichen von endogenen Faktoren, wie dem Einfluss der Sexualhormone bis hin zu geschlechtsspezifischen Verhaltensweisen, wie Tabak- und Alkoholkonsum.^{57, 58} Fenoglio et al. und Erhardt et al. beschrieben in ihren Patientengruppen ein etwas ausgewogeneres Verhältnis, wohingegen Kirchner et al. sowie auch Weinmann et al. nahezu identische Zahlen (83,6% zu 16,4% bzw. 81,2% zu 17,8%) vorfanden^{6, 59-61}. Auch eine vergleichbare Studie aus Österreich liefert in etwa das gleiche Geschlechtsverhältnis von 4,6 Männern auf eine Frau⁵.

Die Zunahme der Diagnosen über die beiden Perioden kann von mehreren Seiten betrachtet werden: Die Inzidenz des HCCs steigt stetig bedingt durch die zunehmende Prävalenz der Hepatitis C in Europa sowie anderer Risikofaktoren wie dem Typ 2 Diabetes^{61, 62}. Ebenso dürfen bessere *Surveillance*-Programme für Hochrisikopatienten, die steigende Lebenserwartung und eine bessere Therapierbarkeit von chronischen Lebererkrankungen nicht außer Acht gelassen werden, denn auch sie tragen zu der steigenden Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms bei⁵⁹. Ein Anstieg der Diagnosen über den Beobachtungszeitraum war somit zu erwarten und deckt sich auch mit anderen Zahlen deutscher Krankenhäuser, so verdreifachten sich beispielsweise die neu diagnostizierten Hepatozellulären Karzinome im Laufe der Zeit in der Arbeit von Erhardt et al^{6, 60, 61}.

Das Durchschnittsalter der Patienten liegt mit 64,79 Jahren im Erwartungsbereich. Eine Zunahme des Alters lässt sich auch in anderen Arbeiten wiederfinden, so beschreiben Weinmann et al. ebenfalls dieses Phänomen und auch hier sind es vor allem die weiblichen Patienten, die zu diesem Effekt beitragen⁶¹. Die immer höhere Lebenserwartung in Deutschland, aber auch die spätere HCC-Entwicklung in Hepatitis-B- oder C-Patienten bedingt durch bessere antivirale Therapien wären als Gründe für das steigende Diagnosealter denkbar^{61, 63}. Die Tatsache, dass Frauen durchschnittlich in

einem jüngeren Alter die Diagnose erhalten haben, steht im Widerspruch zu mehreren Studien, jedoch lassen sich ähnliche Zahlen in anderen Arbeiten wiederfinden und die Unterschiede liegen insgesamt nicht im signifikanten Bereich^{5, 61, 64}. Als mögliche Erklärungsversuche für das jüngere Alter weiblicher Patienten könnten eine bessere Compliance in *Surveillance*-Programmen und die geschlechtsspezifische differente Ätiologie der Erkrankung (3.3) erwähnt werden.

4.2 Die diagnostische Vorgehensweise

Eine Zunahme der Biopsien über den Beobachtungszeitraum von 30,65% auf 35,71% ist eher überraschend. Durch die Etablierung bildgebender Verfahren zur Diagnosefindung hätte man eher eine Abnahme des invasiven Verfahrens erwarten können. Darüber hinaus erscheinen die Zahlen auch insgesamt zu niedrig, vergleicht man sie mit denen anderer Studien^{60, 61}. Ein Erklärungsversuch wäre hierfür die mangelnde Dokumentation von außer Haus erfolgten diagnostischen Leberbiopsien besonders in der ersten Periode. Dies hätte zur Folge, dass all diejenigen Patientendaten zur Histologie fehlen, die erst nach der Probeentnahme an das Uniklinikum Würzburg überwiesen wurden und deren diagnostischer Werdegang nicht lückenlos dokumentiert wurde.

Betrachtet man allerdings die Zahlen der zweiten Periode isoliert, so lässt sich ein stetiger Rückgang der Biopsien in den letzten Jahren verzeichnen, so waren es 2009 noch über 50% der Diagnosen, wohingegen 2012 nur noch gut ein Viertel der Patienten durch eine Leberbiopsie die Diagnose erhalten haben. Dies ist - wie bereits oben erwähnt - mit der zunehmenden Etablierung bildgebender Verfahren als diagnostisches Mittel in Einklang zu bringen, genauso wie es auch Schütte et al. in ihrer Arbeit beschreiben⁶⁴.

4.3 Grunderkrankungen und Risikofaktoren

Alkohol manifestierte sich im gesamten Patientengut als häufigster Risikofaktor. Auch in den Arbeiten von Weinmann et al., Schütte et al. und Kirchner et al. wurde diese Tatsache beschrieben^{60, 61, 64}. Dem gegenüber stehen andere Arbeiten aus Deutschland und Europa, die eine chronische Hepatitis C Infektion als wichtigsten Risikofaktor

eruierten^{6, 59}. Huckle et al. konnten in ihrer Arbeit diesen ätiologischen Wechsel verdeutlichen: Im Laufe des Beobachtungszeitraums verdrängte der chronische Alkoholkonsum die virale Genese als wichtigste ursächliche Erkrankung und auch hier lag bei über 40% der Patienten die alkoholisch-toxische Leberschädigung als zumindest mitbeteiligter Faktor für die HCC-Entstehung vor⁵. Die vorgefundene herausragende Bedeutung des Alkoholkonsums könnte zum Einen darin begründet liegen, dass es sich in Deutschland um ein Land mit sehr geringer HCV-Prävalenz handelt (die Prävalenz für das westliche Europa beläuft sich auf Werte zwischen 0,4 und 3%), zum anderen liegt die Universität Würzburg in einer Region (Franken), die für ihren Weinanbau bekannt ist, was für ein vergleichsweise regelmäßigeres Trinkverhalten sprechen würde.^{65, 66} Darüber hinaus findet man in Deutschland allgemein einen hohen Alkoholkonsum.

Der hohe Anteil an non-viral/non-alkoholisch bedingten HCC-Fällen erscheint zunächst überraschend. Vermutlich ist ein Teil der Fälle in Wirklichkeit zu anderen Gruppen zuzuordnen, beispielsweise wenn ein überhöhter Alkoholkonsum vorlag, dieser jedoch anamnestisch nicht herausgefunden werden konnte, oder wenn aufgrund des fortgeschrittenen Alters des Patienten auf die Ursachensuche für die Leberschädigung verzichtet wurde. Nichtsdestotrotz macht diese Gruppe einen beachtlichen Anteil aus, der sogar in der zweiten Periode einen zunehmenden Trend zeigt. Fenoglio et al. beschrieben in ihrer Arbeit ein ganz ähnliches Phänomen: auch hier nahm die Gruppe der non-viral/non-alkoholischen Leberschädigung im Verlauf zu und belief sich im zweiten Beobachtungszeitraum (2005-2010) auf bemerkenswerte 20%⁵⁹. Ungeachtet dessen, dass die Zahlen dieser Fraktion aus Würzburg tendenziell zu hoch angesiedelt erscheinen, bestärken sie doch die These, dass es eine Gruppe an Patienten gibt, bei der die typischen Risikofaktoren Alkohol und Virusinfektion keine Rolle spielen, sondern andere unabhängige Variablen hier Einfluss nehmen⁵⁹. Zu diesen zählen beispielsweise Übergewicht und Diabetes⁴.

Eine Abnahme des Anteils der „anderen Grunderkrankungen“, zu denen die Autoimmunhepatitis und die hereditäre Hämochromatose zählen, lässt sich vielleicht durch die bessere Therapierbarkeit solcher Erkrankungen und die damit verbundene Abnahme der HCC-Entstehung erklären. Allerdings darf nicht außer Acht gelassen

werden, dass es sich hierbei um sehr kleine Fallzahlen handelt und dass sich die absoluten Zahlen über die zwei Zeiträume kaum geändert haben (Reduktion von 6 auf 4 Fälle).

Die Unterschiede in der Verteilung der Grunderkrankungen in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten beziehen sich v.a. auf die Faktoren Alkohol und chronische Hepatitis C, wobei Ersteres bei Männern, Letzteres bei Frauen häufiger eine Rolle spielt. Dies lässt sich in den Arbeiten von Fenoglio et al. und Farinati et al. wiederfinden: Auch hier war der Anteil der Alkohol-bedingten Fälle bei Männern signifikant höher als bei Frauen und eine chronische Hepatitis C war signifikant häufiger bei Frauen als ursächlich anzunehmen^{59, 67}. Dieses Phänomen könnte zumindest teilweise durch unterschiedliches Trinkverhalten von Männern und Frauen erklärt werden, warum allerdings die chronische Hepatitis C bei Frauen prozentual so viel häufiger anzutreffen war, ist fraglich, da sich die Prävalenz der Hepatitis C zwischen Frauen und Männern in Deutschland nicht unterscheidet⁶⁵. Betrachtet man allerdings die absoluten Zahlen, so relativiert sich die Problematik, da hier die Anzahl der durch eine chronische Hepatitis C verursachten HCCs bei Männern höher ist als bei Frauen.

Mit 34,57% liegt die Rate der an einem Diabetes Mellitus erkrankten Patienten weit über der für Deutschland angenommenen Prävalenz von 7,2%⁶². Jedoch liegt der Wert innerhalb des Bereiches, der in anderen Arbeiten beschrieben wurde: So verzeichneten Weinmann et al. und Hucke et al. einen Diabetes bei knapp über 30% ihrer Patienten, während bei Schütte et al. sogar über die Hälfte des Patientenguts daran erkrankt waren^{5, 61, 64}.

Die Tatsache, dass ein Diabetes Mellitus als unabhängiger Risikofaktor für eine HCC-Entstehung signifikant häufiger in der „non-viral/non-alkoholisch“-Gruppe auftritt, als in den Fraktionen der anderen Grunderkrankungen (49,02% versus 29,2%), verdeutlicht, dass es sich hierbei um eine spezielle Risikogruppe für die HCC-Entstehung handelt. Patienten dieser Gruppe weisen keine andere Grunderkrankung auf und entwickeln auf der Basis einer gestörten Stoffwechsellage ein Hepatozelluläres Karzinom. Dabei kann sowohl der Diabetes Mellitus selbst für die Krebsentstehung

(mit)verantwortlich sein, er kann aber auch „nur“ die metabolische Situation des Patienten widerspiegeln, die dann die eigentliche Ursache für das HCC ist^{12, 68, 69}. Studien zeigen, dass sowohl ein Diabetes, als auch andere Komponenten des metabolischen Syndroms (z.B. Adipositas) das Risiko für ein HCC signifikant erhöhen^{58, 68, 69}. Über eine non-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) oder die non-alkoholische Steatohepatitis (NASH) entstehen hierbei Hepatozelluläre Karzinome, ohne dass ein weiterer Risikofaktor vorliegt^{13, 70}. Durch die steigende Prävalenz des metabolischen Syndroms dürfte in Zukunft diese Form der HCC-Genese immer weiter in den Vordergrund gelangen¹³. Dies spiegelt sich auch in den Daten darin wider, dass in der zweiten Periode der Anteil der non-viral/non-alkoholisch induzierten HCCs, sowie die Zahl der Patienten mit einem Diabetes Mellitus steigen. Auch Fenoglio et al. beobachteten einen Anstieg der Fallzahlen, bei denen nur ein Diabetes als Risikofaktor vorlag - was sich wiederum ebenfalls mit den Würzburger Zahlen in Einklang bringen lässt - und auch hier hatten überdurchschnittlich viele Patienten aus der „non-viral/non-alkoholisch“-Gruppe einen Diabetes Mellitus⁵⁹. Parallel hierzu zeigen Arbeiten, die die Diagnose NASH in die Datenerhebung mit aufgenommen haben, übereinstimmend eine Zunahme dieser Ätiologie mit der Zeit^{5, 64}. Die Datenlage verdeutlicht also den zunehmenden Trend zur HCC-Genese unabhängig von viralen Hepatitiden und Alkohol, wodurch sich die Aufmerksamkeit in Zukunft vermehrt auf diese spezielle Risikogruppe richten dürfte.

Das durchschnittliche Diagnosealter bezogen auf die Grunderkrankung zeigt nachvollziehbare Werte: Erwartungsgemäß waren Patienten, bei denen eine multifaktorielle HCC-Genese bestand, insgesamt am jüngsten. Dies bestätigt die Tatsache, dass zusätzliche Risikofaktoren wie ein überhöhter Alkoholkonsum das HCC-Risiko in chronischen Hepatitis-Patienten additiv erhöhen. Ebenso ist das junge Alter der Hepatitis-B-Patienten nicht überraschend, da auch hier eine relativ frühe Krankheitsentstehung in der Literatur beschrieben ist⁷¹⁻⁷³. Das hohe Alter der Alkohol-Subgruppe mag unter anderem durch schwierige Situation dieses Patientenguts mitverursacht sein: Aus Furcht vor Ablehnung und bedingt durch Verleugnung und fehlende Krankheitseinsicht könnte es hier zu einem vergleichsweise späten Aufsuchen

des Arztes kommen. Darüber hinaus gibt es für diese Risikogruppe noch keinerlei Screening-Programme. Dies trifft ebenso auf die Gruppe der non-viral/non-alkoholischen HCCs zu, die stellvertretend für Patienten mit einer NAFLD bzw. NASH interpretiert werden kann: auch hier gab es zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosen noch kein etabliertes Screening-Programm und die Diagnose wurde im Verhältnis am spätesten gestellt. Lee et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls genau dieses Phänomen beschreiben: Auch hier waren die chronischen Hepatitis-B-Patienten am jüngsten und die Subgruppe der kryptogenen HCC-Genese (die auch hier als NAFLD/NASH-bedingte Fälle interpretiert wurde) erhielt erst in einem vergleichsweise hohen Alter die Diagnose⁷⁴. Auf diesen Sachverhalt reagierend, sieht die gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen mit der Deutschen Krebsgesellschaft zum Hepatozellulären Karzinom auch bei Patienten mit Steatohepatitis, unabhängig vom Fibrosegrad, eine sechsmonatige qualitätsgesicherte Surveillance-Sonographie vor.

Die medianen Überlebenszeiten, bezogen auf die jeweilige Ätiologie des Hepatozellulären Karzinoms weisen einige interessante Unterschiede auf: Mit 18 Monaten lag sie bei der Gruppe der Alkohol-induzierten HCCs weit unter den Werten anderer Grunderkrankungen. Dies wurde auch in anderen Arbeiten bereits beschrieben, jedoch bleiben die Gründe hierfür unklar^{59, 75, 76}. Eine mögliche Ursache könnte der Einfluss eines fortbestehenden Alkoholkonsums sein, sowohl auf die Krebserkrankung an sich als auch auf den allgemeinen Ernährungszustand des Patienten⁷⁵. Ebendies könnte auch für die schlechte Prognose bei multifaktoriell bedingten HCCs mitverantwortlich sein. Davon abgesehen, wurde die Diagnose innerhalb der Alkohol-Subgruppe in einem vergleichsweise fortgeschrittenen Alter gestellt, was sich auch negativ auf die Überlebenszeit auswirken dürfte. Eine kürzere mediane Überlebenszeit der Hepatitis-B-Patienten im Vergleich zur Hepatitis-C- bzw. non-viral/non-alkoholischen Subgruppe deckt sich ebenfalls mit der Literatur^{72, 73, 77}. Die Tatsache, dass die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne virale oder Alkohol-toxische Grunderkrankung über der der Patienten mit einer ursächlichen Erkrankung liegt, lässt sich von mehreren Seiten betrachten. Zwar wird die Diagnose in einem

relativ hohen Alter gestellt, jedoch scheint es sich hierbei um ein Patientenkollektiv mit vergleichsweise besserer Leberfunktion (siehe 3.4) und vermutlich besserem Ernährungszustand zu handeln, was zu einer erfolgreicherer Kompensation der Krebserkrankung beizutragen vermag.

Der geschlechtsspezifische Unterschied der medianen Überlebenszeit kann auf dem Boden der jeweiligen differentiellen Ätiologien interpretiert werden: Nachdem bei den männlichen Patienten Alkohol als Grunderkrankung vorherrschte, war hier mit einer kürzeren Überlebensdauer zu rechnen. Parallel hierzu viel ein größerer Anteil an Frauen in die non-viral/non-alkoholische Subgruppe und somit war hier ein längeres medianes Überleben zu erwarten. Mehrere Arbeiten aus der Literatur bestätigen diese Beobachtung^{78, 79}. Farinati et al. nennen als weitere Gründe die bessere Compliance weiblicher Patienten, sowie einen höheren durchschnittlichen Differenzierungsgrad der HCCs⁶⁷. Darüber hinaus spielt natürlich auch hier die Leberfunktion eine entscheidende Rolle für die Überlebenszeit (siehe 3.4), die sich bei Frauen tendenziell in einem kompensierteren Stadium präsentierte.

4.4 Zirrhosestadium

Der Großteil der Hepatozellulären Karzinome entsteht in einer zirrhotisch veränderten Leber (70-90%), jedoch weist ein gewisser Anteil an Patienten zum Diagnosezeitpunkt keine Zeichen einer Leberzirrhose auf.⁸⁰ Das hier vorgefundene Verhältnis von 16,1% ohne zu 83,9% mit Zirrhose liegt in dem in der Literatur beschriebenen Bereich und auch andere Studien aus Deutschland bestätigen diese Werte^{61, 81-83}. Auch das Verhältnis der *Child-Pugh*-Stadien zueinander (Child A am häufigsten, Child C sehr selten) wird von mehreren Autoren ebenfalls beschrieben^{5, 61}. Eine Abnahme des Endstadiums Child C in der zweiten Periode ist erfreulich und spiegelt eine bessere Therapierbarkeit der Leberschädigung und damit eine Verzögerung des Fortschreitens dieser Erkrankung wider.

Obwohl Farinati et al. und auch Tangkijvanich et al. keine signifikanten Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Verteilung der *Child-Pugh*-Stadien bzw. Vorliegen einer Zirrhose feststellen konnten, ist die Datenlage hierzu dennoch nicht völlig unstimmg^{67, 79}. Nachdem bei Frauen ein höherer Anteil an HCCs ohne virale oder alkoholisch-

toxische Ätiologie entsteht (siehe 3.3) und diese besondere Form häufig in nicht zirrhotisch veränderten Lebern auftritt (siehe unten), war hier ein höherer Anteil weiblicher Patienten ohne Anzeichen einer Leberzirrhose zu erwarten. Das gleiche trifft für das fibrolammeläre Karzinom zu, das ebenfalls vermehrt bei weiblichen Patienten und in normalem Lebergewebe auftritt^{84, 85}.

Das Überleben nach einer HCC-Diagnose wird maßgeblich durch die Leberschädigung mitbestimmt, und so ist es nicht verwunderlich, dass die mediane Überlebenszeit der Patienten ohne Zirrhose größer ist, als die der Patienten, die an einer Leberzirrhose leiden. Dies wird von mehreren Autoren bestätigt^{61, 82}. Auch das längere mediane Überleben von Patienten mit Child A gegenüber B und C wird in der Literatur immer wieder erwähnt und ist logisch nachvollziehbar^{6, 61, 75}.

Insgesamt scheinen diese Zusammenhänge für das bessere Überleben der weiblichen Patienten wie unter 3.3 beschrieben mitverantwortlich zu sein.

Bei der Betrachtung der verschiedenen ätiologischen Subgruppen ergeben sich bemerkenswerte Unterschiede in Bezug auf das *Child-Pugh*-Stadium und das Vorliegen einer Zirrhose im Allgemeinen. Über 70% der Patienten ohne Anzeichen einer Leberzirrhose wiesen weder einen Alkoholabusus noch eine Hepatitis-Virus-Infektion auf. Diese Tatsache deckt sich mit den Ergebnissen von Trevisani et al., die besagen, dass HCCs auf dem Boden sowohl eines überhöhter Alkoholkonsums als auch einer chronische Hepatitis-B- oder -C-Infektion viel seltener in einer nicht-zirrhotischen Leber auftreten⁸⁶. Parallel hierzu gibt es eine Reihe von Arbeiten, die das Vorliegen von NASH-induzierten Hepatozellulären Karzinomen bevorzugt in Zirrhose-freiem Lebergewebe beschreiben^{87, 88}. Nachdem zumindest ein Teil der Subgruppe „non-viral/non-alkoholisch“ als HCCs basierend auf einer NASH oder NAFLD interpretiert werden muss, scheint auch hier die Datenlage für diese Tendenz zu sprechen.

Interessanterweise hatten Patienten mit einem dokumentierten Alkoholabusus signifikant häufiger ein fortgeschrittenes Zirrhose-Stadium (Child B), genauso, wie es auch Fenoglio et al. in ihrer Studie herausfanden⁵⁹.

Beim Vergleich der beiden viralen Hepatitiden B und C ergaben sich ähnliche Verhältnisse wie sie auch von Kirchner et al. und Kubicka et al. beschrieben wurden:

Eine HCC-Diagnose in der Gruppe der chronischen Hepatitis-C-Patienten wurde immer auf dem Boden einer zirrhotischen Lebergewebsveränderung gestellt, während bei der Hepatitis-B-Subgruppe ein gewisser Anteil ohne Zirrhose vorlag^{54, 60}. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass eine chronische Hepatitis-B-Virus-Infektion eine viel höhere direkte karzinogene Potenz in sich trägt als eine chronische Hepatitis C, während diese wiederum allgemein viel häufiger eine Leberzirrhose induzieren vermag^{86, 89}.

4.5 Alpha-Fetoprotein

Die Aufteilung der AFP-Spiegel in etwa ein Drittel im Normbereich, ein Drittel mäßig und ein Drittel stark erhöht, lässt sich in den Arbeiten von Weinmann et al. und Kirchner et al. wiederfinden^{60, 61}. Auch Greten et al. liefern vergleichbare Zahlen mit einer AFP-Erhöhung über 400 ng/ml in 41% der Fälle, sowie auch Hellerbrand et al. mit 34% über 500ng/ml^{3, 83}. Darüber hinaus wird ein Fehlen einer AFP-Werterhöhung in einem gewissen Anteil an HCC-Fällen in der Literatur beschrieben⁹⁰.

Die Zunahme der AFP-Bestimmungen im Laufe der Zeit spricht für eine häufigere Verwendung dieses diagnostischen Mittels im Zusammenhang mit bildgebenden Verfahren, was einen Verzicht auf die invasive Diagnostik durch Leberbiopsien zur Folge hat.

Die Tatsache, dass die AFP-Spiegel aus der Hepatitis-B-Gruppe häufiger über signifikantem Niveau liegen, deckt sich mit der Literatur²⁴. Auch Kirchner et al. beschrieben in ihrer Arbeit dieses Phänomen⁶⁰. Insgesamt zeigen die Zahlen, dass ein Großteil der AFP-Level bei viral-bedingter Genese über dem Cut-off Wert liegt - im Gegensatz zur Alkohol-Gruppe, wo sehr viel häufiger ein Wert im Normbereich gemessen wurde. Auch hierfür gibt es Hinweise in der Literatur^{91, 92}. Basierend auf dem Wissen, dass man im Serum von Patienten mit einer chronischen Hepatitis B oder C auch ohne Anwesenheit eines HCCs erhöhte AFP-Level misst, könnte dies dafür sprechen, dass der positive prädiktive Wert dann am größten ist, wenn keine virale Ursache dem Hepatozellulären Karzinom zu Grunde liegt, wie es bereits von vielen Autoren beschrieben wurde^{23, 92, 93}. Des Weiteren wurde auch die Tatsache, dass in der Gruppe der non-viral/non-alkoholisch bedingten HCC-Fälle häufiger normwertige Spiegel gemessen wurden, in der Literatur erwähnt^{90, 94}. Erwartungsgemäß hatten

Frauen prozentual etwas häufiger einen erhöhten AFP-Wert als Männer, was sich darauf zurückführen lässt, dass bei Männern Alkohol die Hauptätiologie darstellt und hierbei – wie eben erwähnt – viele AFP-Level im Normbereich liegen. Ebenso beschrieben es auch Farinati et al. in ihrer Arbeit⁶⁷.

Eine Abnahme der normwertigen bzw. eine Zunahme der stark erhöhten AFP-Werte mit steigendem BCLC-Stadium (mit Ausnahme des Stadiums D) spiegelt den Zusammenhang zwischen der Produktion des Alpha-Fetoproteins und der Ausprägung der Erkrankung wider. Liu et al. konnten in ihrer Arbeit ebenfalls diese Korrelation eruieren²⁴. Unter Berücksichtigung der Variablen, die in die BCLC-Klassifizierung mit einfließen, ist diese Tatsache nicht verwunderlich: In vielen Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen Höhe des AFP-Spiegels und der Tumorgröße bzw. -ausbreitung beschrieben – Werte, die zur Einordnung in ein BCLC-Stadium eine wichtige Rolle spielen^{24, 90, 93}.

Kongruent zu Ergebnissen einiger weiterer Arbeiten, zeigten sich die AFP-Level häufiger im Normbereich, wenn keine Zirrhose vorlag^{95, 96}. Darüber hinaus konnte eine Zunahme der stark erhöhten Spiegel mit steigendem Child-Pugh-Score verzeichnet werden, was sich mit Hinweisen in der Literatur deckt, dass eine Korrelation zwischen Höhe der AFP-Messung und dem *Child-Pugh*-Stadium besteht⁹⁷. Zu guter Letzt ist auch das unterschiedliche mediane Überleben nachvollziehbar und deckt sich auch hier mit der Literatur: Wie es Farinati et al. und zahlreiche andere Autoren bereits beschrieben, sinkt dieses mit der Höhe des AFP-Werts im Serum, was die prognostische Aussagekraft dieses Tumormarkers unterstreicht^{60, 90, 98, 99}.

4.6 Tumorstadium

Die Verteilung der BCLC-Stadien entspricht den Erwartungen dahingehend, dass sich die allermeisten Patienten in den „mittleren“ Stadien A, B und C befinden und die wenigsten in einem sehr frühen bzw. terminalen Stadium diagnostiziert werden. Dies deckt sich mit den Daten aus den Arbeiten von Weinmann et al., Fenoglio et al. und Erhardt et al., allerdings befanden sich hier die meisten Patienten entweder in Stadium B oder C^{6, 59, 61}. Der zeitliche Verlauf zeigt, dass prozentual noch mehr Patienten vor Erreichen des terminalen Stadiums diagnostiziert werden konnten, jedoch nahm leider

der Anteil an Diagnosen in den Stadien 0 und A ab. Auch Weinmann et al. konnten eine Abnahme des Stadium A zugunsten weiter fortgeschritteneren Stadien verzeichnen, während andere Arbeiten eine Zunahme früherer Stadien beschreiben^{6, 59, 61}. Insgesamt muss man einräumen, dass die BCLC-Klassifizierung bei vielen Patienten retrospektiv anhand der vorhandenen Daten vollzogen wurde. Dies betrifft v.a. Patienten aus der ersten Periode, da hier die BCLC-Einteilung noch weniger etabliert war als in den späteren Jahren des Beobachtungszeitraums. So kann es passieren, dass im Nachhinein die Einteilung evtl. tendenziell zu „milde“ ausgefallen ist, da z.B. eine nachträgliche Beurteilung des Performance Status nur inadäquat möglich ist. Darüber hinaus benutzen viele Arbeiten unterschiedliche Klassifizierungssysteme (OKUDA, CLIP), was einen Vergleich der Datenlage erschwert.

Die Tatsache, dass nur männliche Patienten im terminalen Stadium diagnostiziert wurden, mag daran liegen, dass durch die unterschiedliche Ätiologie der HCCs (bei Frauen am häufigsten virale Hepatitiden, bei Männern Alkohol) Frauen durch *Surveillance*-Programme für Patienten mit einer Hepatitis-C- oder B-Infektion tendenziell früher diagnostiziert werden. Solche *Surveillance*-Programme gibt es für die Risikogruppe der Alkoholabhängigen (noch) nicht, wodurch sie nicht von einer Diagnose im Rahmen dieser Programme vor Erreichen des terminalen Stadiums profitieren kann. Die Arbeit von Farinati et al. bestätigt diese Theorie, da Frauen signifikant häufiger ihre Diagnose im Rahmen von *Surveillance*-Programmen erhielten⁶⁷. Abgesehen davon kann man spekulieren, dass durch soziale Schwierigkeiten und Hemmungen selbst bei schon bestehenden Symptomen ein Arzt relativ spät aufgesucht wird, wenn ein Alkoholabusus beim Patienten vorliegt.

Eine Abnahme des medianen Überlebens mit Zunahme des BCLC-Stadiums spiegelt erwartungsgemäß die prognostische Aussagekraft dieses Klassifizierungssystems wider¹⁰⁰. Auch Schütte et al. und Erhardt et al. beschrieben in ihren Arbeiten diese Korrelation^{6, 64}. Insgesamt liegen die Daten auf einem mit anderen Arbeiten vergleichbaren Niveau: So hatte das Patientenkollektiv in der Arbeit von Erhardt et al. in allen BCLC-Stadien ein etwas kürzeres medianes Überleben, wohingegen Schütte et al. und Weinmann et al. etwas längere Zeiten für die Stadien BCLC C bzw. A liefern^{6, 61},

⁶⁴. Somit entspricht die Datenlage hier den Erwartungen, was sich jedoch für das Überleben in Bezug auf die beiden Zeitperioden nicht bestätigte. Hier wäre eine Zunahme über die Zeit wünschenswert gewesen, jedoch zeigt sich kein signifikanter Unterschied und tendenziell sogar eher ein abnehmender Trend. Das gleiche beobachteten auch Weinmann et al. in ihrem Patientenkollektiv⁶¹. Dies mag mit der Abnahme der in den Stadien 0 und A diagnostizierten Patienten und mit dem steigenden Alter der Patienten im Allgemeinen zusammenhängen.

Nachdem der *Child-Pugh-Score* direkt Einfluss auf Einordnung in eine BCLC-Klasse nimmt, war eine Korrelation unter diesen, wie sie auch Erhardt et al. beschrieben, nicht verwunderlich⁶. Allerdings zeigt die Tatsache, dass nicht allen Patienten mit Child C in das entsprechende BCLC-Stadium D eingeordnet wurden, dass auch hier zum einen eine Divergenz zwischen theoretischem Algorithmus und klinischen Entscheidungen besteht und zum anderen, dass es bei der Verwendung von Klassifizierungssystemen nach wie vor an einer flächendeckenden Etablierung mangelt.

Die Ätiologie-spezifische Verteilung des Zirrhose-Stadiums (siehe 3.4) trägt dementsprechend auch dazu bei, dass sich die BCLC-Stadien innerhalb der ätiologischen Subgruppen mit unterschiedlichen Häufigkeiten präsentieren. In Folge dessen waren Patienten der Alkohol-Gruppe, die insgesamt den kleinsten Anteil an Patienten mit Child-Score A bzw. ohne Zirrhose aufweist, verhältnismäßig stark im BCLC-Stadium D vertreten. Darüber hinaus hatten Patienten, die an einer chronischen Hepatitis C litten, im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen am häufigsten eine Child-A-Zirrhose und machten gleichzeitig einen großen Anteil des sehr frühen Stadiums (BCLC 0) aus. Die Tatsache, dass kein Patient, bei dem keine virale bzw. alkohol-toxische HCC-Genese vorlag, in diesem Stadium diagnostiziert wurde, mag verwundern, da es sich hierbei um das Kollektiv mit der höchsten Rate an fehlender Leberzirrhose bei Diagnose handelt. Jedoch muss man einräumen, dass bei der Unterscheidung zwischen BCLC-Stadium 0 und A nur die Tumorgröße von Bedeutung ist - eine Variable, die in dieser Arbeit keine Berücksichtigung bei der Datenerhebung fand. Darüber hinaus scheint auch die hohe Zahl an Patienten dieser Gruppe, die im

terminalen Stadium diagnostiziert wurde, einige Fragen aufzuwerfen. Allerdings könnte es sich hierbei, wie in 4.3 erwähnt, zumindest teilweise um Patienten handeln, bei denen aufgrund des fortgeschrittenen Alters bzw. der Schwere der Tumorerkrankung auf die Ursachensuche verzichtet wurde. Andererseits könnte ein weiterer Grund darin zu suchen sein, dass dieser speziellen Risikogruppe bisher zu wenig Aufmerksamkeit im Sinne von Screening-Programmen geschenkt wurde und sich somit die Diagnose-Stellung verzögert.

4.7 Therapieverfahren

Das bei den meisten Patienten durchgeführte Therapieverfahren ist die TACE, die sogar im Zeitverlauf noch an Häufigkeit zunahm. Das gleiche beschrieben auch Weinmann et al. und Hucke et al. in ihrer Arbeit, wohingegen Kirchner et al. eine höhere Anzahl an Resektionen verzeichneten^{5, 60, 61}. Greten et al. beschrieben ebenfalls eine übergeordnete Stellung der interventionellen Verfahren, wobei hier jedoch die PEI an erster Stelle stand⁸³. Die Zahlen der mit einer TACE behandelten Patienten in der zweiten Periode sinken trotz der Neuzulassung von Sorafenib nicht. Zu erklären ist dies durch die vergleichsweise längeren Überlebenszeiten dieses interventionellen Verfahrens im Vergleich zur medikamentöse Alternative Sorafenib. Zur Zahl der Sorafenib-Patienten ist anzumerken, dass durch die TACE-Behandlung häufig eine Verschlechterung der Leberfunktion eintritt, die eine weitere Behandlung mit Sorafenib ausschließt.

Der Anteil der Patienten, die eine kurative Therapie erhielten, liegt deutlich über dem Wert, den beispielsweise Schütte et al. nennen und insgesamt liegen die Zahlen der nicht therapierten Patienten etwas unter dem Niveau anderer Arbeiten: So erhielten in der Arbeit von Kirchner et al. 20% der Patienten keine spezifische Therapie und bei Erhardt et al. waren es sogar 26% der Patienten^{6, 60, 64}. Der Trend zu – prozentual gesehen - immer weniger Patienten, denen keine Therapie angeboten werden kann, findet man ebenfalls in anderen Arbeiten wieder^{59, 61}. Obwohl also prozentual mehr Patienten einer Therapie zugeführt werden konnte, nahm jedoch nur der Anteil der nicht-kurativen Therapieoptionen (allen voran die TACE) zu. Darüber hinaus wurden bemerkenswerterweise keine Patienten aus der Gruppe des sehr frühen BCLC-

Stadiums (0) mit einer RFA therapiert, obwohl nach der BCLC-Einteilung gerade diese Patienten dafür geeignet wären, sollte eine Resektion nicht in Betracht gezogen werden können¹⁰¹. Stattdessen findet man in dieser Gruppe eine gewisse Anzahl an Patienten, die mit einer TACE behandelt wurden, was laut BCLC-Klassifikation eigentlich auf Grund des fehlenden kurativen Ansatzes nicht als primäre Therapieform als sinnvoll erachtet wird²⁶. Auch Fenoglio et al. beschrieben in ihrer Arbeit genau dieses Phänomen: hier nahmen ebenfalls v.a. die nicht-kurativen Therapieoptionen zu, und ein beachtlicher Anteil der Patienten des Stadiums 0 erhielten eine TACE oder eine ähnliche nicht-kurative Behandlung und ist damit formell „untertherapiert“⁵⁹. Die Zunahme der Therapieansätze ohne kurative Intention liegt zum einen darin begründet, dass der Anteil der Patienten, die sich in Stadium 0 und A befinden, über die beiden Perioden abgenommen hat und somit weniger Patienten für kurative Therapien in Frage kamen. Zum anderen scheint offensichtlich die TACE als interventionelles Verfahren an der Uniklinik Würzburg sehr viel mehr etabliert zu sein als die RFA, wodurch sie einem viel breiteren Spektrum an Patienten angeboten wird. Darüber hinaus erklären Fenoglio et al. das Phänomen v.a. durch die unzureichende Anwendung der BCLC-Klassifikation bei Diagnosestellung, wodurch nicht immer die der BCLC-Einteilung entsprechende Therapie vorrangig verwendet wird⁵⁹. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass bei einem gewissen Teil der Patienten der BCLC-Grad retrospektiv abgeschätzt werden musste. Auf der anderen Seite könnte es sich hierbei auch um Fälle handeln, bei denen ein interventionelles Verfahren als *Bridging*-Methode für eine anstehende Lebertransplantation gewählt wurde, wie es etwa Weinmann et al. in ihrer Arbeit beobachteten⁶¹. Zu guter Letzt wird bei der BCLC-Klassifikation das Alter des Patienten vernachlässigt, was dazu führen kann, dass bei Patienten im fortgeschrittenen Alter ungeachtet des BCLC-Stadiums nicht-kurative Therapieoptionen sinnvoller erscheinen, auch wenn sie formell einer kurativen Behandlung hätten zugeführt werden sollen⁵⁹. Genauso wie es Fenoglio et al. beobachteten, war auch in den Würzburger Daten ein gewisser Teil an Patienten zu finden, der – obwohl im Stadium B oder C – eine kurative Therapieoption in Form eines

chirurgischen Eingriffs erhielten⁵⁹. Somit präsentiert sich hier genau das umgekehrte Phänomen von formell nicht nach dem BCLC-Algorithmus therapierten Patienten.

Erwartungsgemäß waren diejenigen Patienten am jüngsten, die eine chirurgische Therapie in Form einer Resektion oder Transplantation erhielten, was sich damit in Einklang bringen lässt, dass das durchschnittliche Alter mit dem BCLC-Stadium korreliert und dieses Patientengut in über 85% in den beiden frühen Stadien 0 und A befanden.

Die Abhängigkeit des medianen Überlebens von der vorrangigen Therapieform wird in vielen Arbeiten übereinstimmend beschrieben: So deckt sich der Überlebensvorteil der chirurgischen Therapien über die TACE mit den Studien von Fenoglio et al. und Greten et al.^{59, 83}. Die Tatsache, dass Patienten, die eine RFA erhielten, das längste mediane Überleben aufwiesen, wurde von Erhardt et al. ebenfalls beobachtet⁶. Die kürzeste Überlebenszeit für Patienten, die keine Therapie erhielten, ist unumstritten, und so wurde der Faktor „Therapie“ an sich als positive prognostische Einflussvariable eruiert^{6, 59, 83}. Alternativ ist festzuhalten, dass sich diese nicht therapierten Patienten zumeist ja im BCLC Stadium D befinden. Darüber hinaus konnte der Vorteil einer multimodalen Therapie für die Patienten verdeutlicht werden. Erhardt et al. machten in ihrer Arbeit ebenfalls auf dieses Phänomen aufmerksam und auch von anderen Krebserkrankungen ist dieser mittlerweile bekannt^{6, 102}.

4.8 Sorafenib

Ein Vergleich der Daten zur Sorafenib-Einnahme fällt insgesamt schwer, da in vielen Studien diese Therapieform noch nicht oder erst sehr spät zur Verfügung stand. In den Arbeiten von Weinmann et al. konnten nur 10% der Patienten von diesem Medikament profitieren, bei Fenoglio et al. waren es insgesamt nur 6 Patienten^{59, 61}. Erwartungsgemäß nahmen die Patienten, die Sorafenib einnahmen, im Verlauf zu, beruhend auf die Etablierung dieser neuen HCC-Therapie.

Besonders schwierig ist es abzuschätzen, ob die Anzahl der Patienten, bei denen Nebenwirkungen dokumentiert wurden, im Referenzbereich liegt, da diese in vielen Studien sehr variiert und oftmals nur schwerwiegende Nebenwirkungen („*major side effects*“) gezählt wurden⁵². Das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms bei etwa 20% der

Patienten liegt jedoch im Bereich der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit¹⁰³. Auch die Daten zum Auftreten eines Therapieabbruchs schwanken stark innerhalb der verschiedenen Studien^{4, 104}. Insgesamt handelt es sich bei den Würzburger Zahlen aber um einen mit der Literatur vergleichbaren Wert und die Abnahme der abgebrochenen Sorafenib-Therapien im zeitlichen Verlauf spricht für einen stets sich verbessernden Umgang mit dem Medikament, gestützt auf die immer größere Erfahrung mit dieser Therapieform. Auch die Aufklärung der Patienten und eine prophylaktische Behandlung mit Lotionen dürfte sich hier positiv ausgewirkt haben.

Vergleicht man das mediane Überleben bezogen auf die verschiedenen Therapiealternativen untereinander, so scheint es, als würde Sorafenib das Überleben gegenüber der *best supportive care* nicht signifikant verbessern (siehe 3.7). Dies könnte durch die Art der Patientenzuweisung zu den verschiedenen Therapiegruppen erklärt werden: Ein Patient wurde in dieser speziellen Auswertung nur dann zur Sorafenib-Gruppe gezählt, wenn er keine andere vorrangige Therapie erhalten hat. Wurde ein Patient zum Beispiel zunächst mit einer TACE behandelt, so wird sein Überleben in der TACE-Gruppe abgebildet, egal, ob er zu einem späteren Zeitpunkt noch Sorafenib erhalten hat oder nicht. Somit werden unter der Sorafenib-Therapiegruppe nur diejenigen Patienten abgebildet, die bei Diagnosestellung für eine andere Therapieoption nicht mehr in Frage kamen. Aus diesem Grund entspricht das Überleben der Sorafenib-Gruppe tatsächlich nur einem gewissen Teil der Patienten, die Sorafenib bekommen haben. Bei diesem Patientenanteil ist bereits bei Diagnosestellung die Krankheit soweit fortgeschritten, dass alle anderen Therapiealternativen ausscheiden. Zusätzlich wurden auch einige Patienten im noch schlechteren BCLC Stadium D mit Sorafenib therapiert, obwohl die Therapie das Überleben hier bekanntermaßen nicht signifikant beeinflusst. Diese Patientenzuweisung spiegelt ein verzerrtes Bild wider und führt dazu, dass die Wirkung von Sorafenib auf das Überleben in der vorliegenden Auswertung nicht adäquat abgebildet wird.

4.9 Pfortaderthrombose

Die Anzahl der Patienten mit einer Pfortaderthrombose (PVT; 17,55%) liegt in dem Bereich, den man auch in anderen Arbeiten wiederfindet. So verzeichneten Kirchner et al. einen Anteil von 16,6%, Fenoglio et al. 11,3% und Weinmann et al. um die 20%⁵⁹⁻⁶¹. Es verwundert allerdings, wie sich das Verhältnis zwischen Männern und Frauen mit einer PVT präsentiert, da man eigentlich eine geringere Prävalenz in weiblichen Patienten vermutet hätte, wie es in der Arbeit von Farinati et al. beschrieben wurde⁶⁷. Dem gegenüber befinden sich erwartungsgemäß die meisten Patienten mit einer PVT in fortgeschritteneren BCLC-Stadien (B und C), was sich mit den Daten von Fenoglio et al. deckt⁵⁹. Insgesamt wird der Vergleich mit den Daten aus der Literatur dadurch erschwert, dass sich viele Studien auf das Vorliegen eines portalen Tumorthrombus (PVTT) beziehen.

Eine Erhöhung des AFP-Spiegels über der 400ng/ml-Marke in ca. 38% der Patientenfälle mit einer PVT liegt deutlich oberhalb dem Niveau, das innerhalb des Patientenkollektivs ohne PVT vorherrscht: Hier haben nur 25,7% der Patienten einen so stark erhöhten AFP-Wert. Unter der Annahme, dass sich bei einem gewissen Anteil der diagnostizierten PVTs um reale Tumorthromben handelt, bekräftigt diese Tatsache die Vermutung, dass sowohl ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Pfortaderthrombose im Allgemeinen als auch eines portalen Tumorthrombus als besondere Form einer solchen und der Höhe des AFP-Spiegels besteht^{90, 105, 106}. Auch Farinati et al. konnten dieses Phänomen beobachten⁹⁹. Gründe hierfür sind in der Funktion, die das Protein auf die Tumorzellen ausübt, zu suchen: So begünstigt es die Tumorprogression und Metastasenbildung und wirkt im Allgemeinen immunsuppressiv und unterstützend auf die Zellproliferation^{98, 107}. Der Grund, warum bei dieser Beobachtung keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte, könnte u.a. daran liegen, dass der AFP-Wert bei Diagnose gemessen wurde, der Nachweis einer PVT jedoch auch im Laufe der Krankheitsprogression erfolgt sein kann, wodurch ein nicht zu vernachlässigender zeitliche Abstand entstanden sein mag.

Die unterschiedliche Häufigkeit einer PVT innerhalb der ätiologischen Subgruppen gibt auch bei fehlender Signifikanz einen deutlichen Hinweis auf ein Phänomen, das schon

oft beschrieben wurde: Hepatozelluläre Karzinome, die auf dem Boden einer chronischen Hepatitis B entstehen, tendieren dazu, ein aggressiveres Wachstum zu zeigen¹⁰⁸. Dem entsprechend wurde in vielen Arbeiten ein häufigeres Auftreten eines portalen Tumorthrombus in dieser Patientengruppe erwähnt⁷¹⁻⁷³.

Parallel hierzu ließ sich ein bevorzugtes Vorkommen in jüngeren Patienten (unter 60 Jahre) verzeichnen, wie es auch Fenoglio et al. beobachteten⁵⁹. Basierend auf den Ergebnissen, dass HCC-Patienten mit einer HBV-assoziierten Genese durchschnittlich die jüngsten Patienten darstellen, lässt sich diese Tatsache in das Gesamtbild gut einordnen.

Auch die Tatsache, dass sich das Überleben dramatisch verschlechtert, sollte eine PVT vorliegen, entspricht den Erwartungen und deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren^{64, 83}. Das Phänomen, dass sich eine PVT als negativer prognostischer Faktor besonders im Stadium BCLC B bemerkbar macht, ist durch die Tatsache erklärbar, dass in diesem Stadium die vorherrschende Therapiemodalität die TACE darstellt: Patienten mit einer PVT können aufgrund des hohen Komplikationsrisikos nur in Ausnahmefällen von dieser Therapie profitieren, wodurch der Handlungsspielraum stark eingeschränkt wird^{55, 56}.

4.10 Gefäßinfiltration

Die Prävalenz einer Gefäßinfiltration liegt mit etwa 14% weit unter den Zahlen, die in anderen Studien genannt werden^{24, 109-111}. Allerdings werden die Beurteilbarkeit und die Vergleichbarkeit der Werte durch einige Besonderheiten eingeschränkt: So wurden für die Studien von Sakata et al. sowie auch Tsai et al. Patienten mit speziellen Kriterien ausgewählt, sodass hier keine repräsentativen Zahlen für ein ungefiltertes Patientengut vorliegen^{110, 111}. Des Weiteren wird der Parameter „Gefäßinfiltration“ in den verschiedenen Arbeiten unterschiedlich definiert, wie es bereits Liu et al. beobachteten²⁴. Zu guter Letzt muss man einräumen, dass natürlich nur dann eine mikrovaskuläre Infiltration durch Tumorgewebe ausgeschlossen werden kann, wenn eine histologische Aufarbeitung vorliegt und diese zur Frage einer möglichen Gefäßinvasion eine Aussage trifft. Dies war bei Weitem nicht bei allen Patienten der Fall, sodass in Wahrheit von einer höheren Prävalenz ausgegangen werden muss.

Betrachtet man das mediane Überleben im Vergleich der Patienten mit und ohne Gefäßinfiltration, so könnte ebengenanntes Problem zu der fehlenden Signifikanz des Ergebnisses beitragen. Jedoch bestätigen die Zahlen auch so eine Tatsache, die in der Literatur mehrfach beschrieben wurde, nämlich, dass das mediane Überleben durch das Vorliegen einer Gefäßinfiltration stark beeinträchtigt wird^{111, 112}.

4.11 Verfettung des Lebergewebes

Der Anteil der Patienten, die histologisch eine Verfettung ihres Lebergewebes aufweisen, ist relativ groß, betrachtet man die Inzidenz für eine Steatosis Hepatis, die etwa 6-15% in der Allgemeinbevölkerung beträgt¹¹³⁻¹¹⁵. Natürlich wird die Aussagekraft durch das Fehlen einer Leberhistologie bei einer Vielzahl von Patienten grundsätzlich eingeschränkt und ein Vergleich fällt insgesamt schwer, da nur sehr wenige Arbeiten auf diesen Parameter eingehen (so erheben weder Schütte et al., Weinmann et al. noch Kirchner et al. Daten zu diesem Aspekt)^{60, 61, 64}. Jedoch ist auffallend, dass der Anteil mit Diabetes Mellitus hier etwas höher liegt als im gesamten Patientenkollektiv: 40% der Patienten mit Verfettung hatten auch einen Diabetes Mellitus, während er insgesamt bei 34,57% aller Patienten auftrat. Man könnte hier eventuell spekulieren, dass es sich dabei um einen Hinweis dafür handelt, dass dieser Anteil an Patienten ein gewisses zusätzliches Risiko für die HCC-Entstehung durch Vorhandensein des metabolischen Syndroms in sich trägt: Die Verfettung des Lebergewebes und das Vorhandensein eines Diabetes Mellitus deuten beide daraufhin, dass bei diesen Patienten eine gestörte Stoffwechselsituation vorliegt, die über die Pathomechanismen der NAFLD und NASH zur Aktivierung bestimmter Wachstums-Signalwege und damit zur HCC-Entstehung beitragen - wie unter 4.3 bereits beschrieben.

4.12 Ausblick

In dieser Arbeit sollten die verschiedenen Charakteristika des Patientenguts mit Hepatozellulärem Karzinom an der Universitätsklinik Würzburg aus den Jahren 2005-2012 herausgearbeitet werden. Auch wenn es sich bei der Datenerhebung und –auswertung um eine reine deskriptive Arbeit handelt und damit die Aussagekraft einer

kontrollierten Studie hierdurch nicht erreicht werden kann, gelang es dabei dennoch, zeitliche Veränderungen aufzuzeigen und Zusammenhänge zwischen verschiedenen Merkmalen zu erschließen. Mögliche Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen dieser Arbeit könnten sich auf den Bereich der *Surveillance*-Programme beziehen. Die Arbeit konnte zeigen, dass es neben den typischen Patienten, die im Rahmen solcher Programme regelmäßig auf eine HCC-Entstehung gescreent werden, noch andere bedeutende Risikogruppen gibt. Hierbei spielen besonders Patienten mit einem metabolischen Syndrom eine herausragende Rolle, die evtl. im Rahmen von standardisierten Risikoeinschätzungen auf Leberzellkarzinome hin untersucht werden sollten. Darüber hinaus bleibt die Gruppe der Alkohol-bedingten HCCs weiterhin eine diagnostische Herausforderung, da es sich hierbei um ein in der klinischen Praxis schwer greifbares Patientenkollektiv handelt.

Auf die Ergebnisse dieser Arbeit aufbauend, könnten sich darauffolgende Studien speziell mit diesen Fragestellungen beschäftigen, beispielsweise konnte - bedingt durch Ermangelung an Daten – der *Body Mass Index* (BMI) der Patienten nicht berücksichtigt und daher keine Zusammenhänge eruiert werden. In Anbetracht der Tatsache, dass eine NAFLD bzw. NASH als die dem HCC zu Grunde liegende Erkrankung, bisher eine reine Ausschlussdiagnose darstellt, wären Arbeiten denkbar, die aus dem Zusammenspiel von Verfettungsgrad des Lebergewebes, Diabetes Mellitus und BMI eine Wahrscheinlichkeitsabschätzung für das Vorliegen einer NAFLD/NASH liefern.

Die Arbeit verdeutlicht weiterhin die herausragende Bedeutung eines einheitlichen und konsequent angewandten Klassifizierungssystems. Gerade in Bezug auf Therapieentscheidungen, aber auch um vergleichbare Daten zu erstellen, ist die Benutzung einer solchen Einteilung, wie sie beispielsweise das BCLC-System darstellt, außerordentlich wichtig. Auf einen Vergleich zwischen verschiedenen Klassifizierungsmethoden (TNM, OKUDA, CLIP, BCLC) wurde in dieser Arbeit verzichtet, auch hier wären weitere Studien denkbar.

Zu guter Letzt konnte gezeigt werden, von welcher therapeutischen Bandbreite die Patienten profitieren konnten und welcher Trend sich in der Behandlung des HCCs

abzeichnet. Jedoch könnten auch hierzu noch detailliertere Nachforschungen angestellt werden: Überlegungen wären z.B. der Einfluss von antiviralen Therapien auf die HCC-Behandlung besonders in Hinblick auf eine simultane Einnahme von Nukleosid-Analoga und Sorafenib. Darüber hinaus wurden die chronologischen Verhältnisse verschiedener Therapiemodalitäten, sowie auch die Häufigkeiten gleichartiger Therapien bei einem Patienten nicht berücksichtigt. Somit liefert auch dieser Bereich neue Fragestellungen für weitere Arbeiten, und es bleibt abzuwarten, welche Rückschlüsse für den klinischen Alltag aus den Ergebnissen dieser und folgender Arbeiten gezogen werden können.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurde ein ungefiltertes Patientenkollektiv von 188 Patienten Erstdiagnose eines hepatozellulären Karzinoms im Zeitraum von 2005 bis 2012 anhand verschiedener demografische, pathomechanistischer, diagnostischer, therapeutischer oder prognostischer Parameter untersucht. Die Ergebnisse spiegeln somit repräsentativ das Patientengut einer *Low-Endemic Area* wider. Der Zeitraum wurde in zwei Perioden eingeteilt, bezogen auf das Datum der Diagnosestellung (vor bzw. nach dem 31.12.2008), um eine Änderung der Parameter im zeitlichen Verlauf besser darstellen zu können.

Die Anzahl der Neudiagnosen pro Jahr nahm im Beobachtungszeitraum kontinuierlich zu. Insgesamt erkrankten deutlich mehr Männer als Frauen an einem HCC (82,45% versus 17,55%). Der Mehrheit der Fälle liegt eine alkoholische Leberschädigung zu Grunde (32% der Patienten). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ein großer Anteil der HCCs bei Patienten entsteht, bei denen weder eine virale Hepatitis, ein Alkoholabusus, noch eine andere das HCC-Risiko beeinflussende Grunderkrankung gefunden werden kann. Dieser Anteil nahm sogar während des Beobachtungszeitraums zu.

Durch die Datenanalyse konnten verschiedene prognostische Faktoren eruiert werden, die sich auf das mediane Überleben auswirken. Im Falle des Child-Pugh-Stadiums, des BCLC-Stadiums, des Geschlechts und des AFP-Spiegels wurden bereits bekannte Zusammenhänge bestätigt: Ein niedriges Child-Pugh-Stadium (bzw. das Fehlen einer Leberzirrhose), ein niedriges BCLC-Stadium bei Diagnosestellung, Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht und ein niedriger AFP-Spiegel im Serum wirken sich positiv auf das mediane Überleben aus. Neue Erkenntnisse konnten v.a. im Bereich der Therapiewahl gewonnen werden: Das Überleben, der Patienten, die eine Radiofrequenzablation erhielten, war signifikant am längsten, gefolgt von operativen Verfahren und der TACE. Patienten, die nur eine medikamentöse Therapie in Form von Sorafenib erhielten, überlebten durchschnittlich am kürzesten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten von einem multimodalen Therapiekonzept profitieren, was sich auch hier in einem signifikant längeren medianen Überleben zeigte.

Insgesamt können die aus dieser Datenanalyse gewonnen Informationen in Zukunft dazu beitragen, neue Risikogruppen für das HCC herauszufiltern, eine optimale Therapiestrategie für jeden Patienten festzulegen und mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben zu erkennen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011; 61: 69-90.
- 2 Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013; 47 Suppl: S2-6.
- 3 Hellerbrand C, Hartmann A, Richter G, *et al*. Hepatocellular carcinoma in southern Germany: epidemiological and clinicopathological characteristics and risk factors. *Digestive diseases*. 2001; 19: 345-351.
- 4 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012; 379: 1245-1255.
- 5 Hucke F, Sieghart W, Schoniger-Hekele M, Peck-Radosavljevic M, Muller C. Clinical characteristics of patients with hepatocellular carcinoma in Austria - is there a need for a structured screening program? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2011; 123: 542-551.
- 6 Erhardt A, Zhu E, Blondin D, *et al*. Increasing number and improved survival of patients with hepatocellular carcinoma from 1988 to 2007: data of a German university clinic. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2011; 49: 720-727.
- 7 Chang MH, You SL, Chen CJ, *et al*. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101: 1348-1355.
- 8 Gaba RC, Kallwitz ER, Parvinian A, *et al*. Imaging surveillance and multidisciplinary review improves curative therapy access and survival in HCC patients. *Annals of hepatology*. 2013; 12: 766-773.
- 9 Kadry Z, Schaefer EW, Uemura T, Shah AR, Schreiber I, Riley TR. Impact of geographic disparity on liver allocation for hepatocellular cancer in the United States. *Journal of hepatology*. 2012; 56: 618-625.
- 10 Kudo M. Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology. *Journal of gastroenterology*. 2009; 44 Suppl 19: 112-118.
- 11 Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, *et al*. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyrenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *The New England journal of medicine*. 1996; 334: 1561-1567.
- 12 Gao J, Xie L, Yang W-S, *et al*. Risk factors of hepatocellular carcinoma--current status and perspectives. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2012; 13: 743-752.
- 13 Wiegand J, Mössner J, Tillmann H. Nichtalkoholische Fettleber und Steatohepatitis. *Der Internist*. 2007; 48: 154-163.
- 14 Tsai WL, Chung RT. Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene*. 2010; 29: 2309-2324.
- 15 Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2008; 48: 848-857.
- 16 Geier A, Gartung C, Staatz G, Nguyen HN, Matern S. Moderne Diagnostik benignen und malignen Raumforderungen der Leber. *Dt Arztebl* 2001: 3120–3131

- 17 Bruix J, Sherman M, Llovet JM, *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of hepatology*. 2001; 35: 421-430.
- 18 Tan CH, Low S-CA, Thng CH. APASL and AASLD Consensus Guidelines on Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *Int J Hepatol*. 2011; 2011: 519783.
- 19 Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W. Bildgebende Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms Untersuchungstechnik, Ergebnisse und Indikationsstellung. *Der Radiologe*. 2001; 41: 895-905.
- 20 Liu K, He X, Lei XZ, *et al.* Pathomorphological study on location and distribution of Kupffer cells in hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2003; 9: 1946-1949.
- 21 El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1752-1763.
- 22 Lencioni R. Surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2010; 42 Suppl 3: S223-227.
- 23 Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006; 12: 1175-1181.
- 24 Liu C, Xiao G-Q, Yan L-N, *et al.* Value of alpha-fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013; 19: 1811-1819.
- 25 Sala M, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 2005; 25: 171-180.
- 26 Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology*. 2005; 40: 225-235.
- 27 Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*. 1999; 19: 329-338.
- 28 Henne-Bruns D. *Duale Reihe Chirurgie*. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2012.
- 29 Scheele J. Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. *Der Chirurg*. 2001; 72: 113-124.
- 30 Lau WY. *Hepatocellular Carcinoma*. Singapore, 2008.
- 31 Dietrich C, Geier A, Tacke J, Garton C, Matern S. Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Dtsch Arztebl* 2003; 12: 772-782
- 32 Poon RT-P, Fan S-T. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: patient selection and postoperative outcome. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004; 10: S39-45.
- 33 Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 2005; 25: 181-200.
- 34 Schmidt J, Müller SA, Mehrabi A, Schemmer P, Büchler MW. Orthotope Lebertransplantation. *Der Chirurg*. 2008; 79: 112-120.
- 35 Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The Lancet Oncology*. 2012; 13: e11-22.

- 36 Tanwar S, Khan SA, Grover VPB, Gwilt C, Smith B, Brown A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009; 15: 5511-5516.
- 37 Mazzaferro V, Chun YS, Poon RTP, *et al*. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 1001-1007.
- 38 Settmacher U, Altendorf-Hofmann A, Jandt K, Heise M. Lebertransplantation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. *Der Onkologe*. 2009; 15: 575-588.
- 39 Freeman RB, Wiesner RH, Roberts JP, McDiarmid S, Dykstra DM, Merion RM. Improving liver allocation: MELD and PELD. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004; 4 Suppl 9: 114-131.
- 40 Freeman RB, Wiesner RH, Harper A, *et al*. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002; 8: 851-858.
- 41 Steiner P, Brunken C, Begemann P, Bücheler E. Die palliative Therapie des HCC. *Der Internist*. 2000; 41: 198-204.
- 42 Layer G. Bildgesteuerte Interventionen bei Lebertumoren. *Der Radiologe*. 1999; 39: 750-755.
- 43 Dufour JF, Bargellini I, De Maria N, De Simone P, Goulis I, Marinho RT. Intermediate hepatocellular carcinoma: current treatments and future perspectives. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013; 24 Suppl 2: ii24-29.
- 44 Forner A, Hessheimer AJ, Isabel Real M, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2006; 60: 89-98.
- 45 Tsai C-L, Chung HT, Chu W, Cheng JC-H. Radiation therapy for primary and metastatic tumors of the liver. *Journal of Radiation Oncology*. 2012; 1: 227-237.
- 46 Sangro B. Chemoembolization and radioembolization. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014; 28: 909-919.
- 47 Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, *et al*. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how? *Cancer treatment reviews*. 2012; 38: 54-62.
- 48 Huo T-I, Huang Y-H, Wu J-C. Percutaneous ablation therapy for hepatocellular carcinoma: current practice and future perspectives. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2005; 68: 155-159.
- 49 Wörns MA, Weinmann A, Schuchmann M, Galle PR. Systemic therapies in hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases*. 2009; 27: 175-188.
- 50 Wei Z, Doria C, Liu Y. Targeted therapies in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2013; 7: 87-102.
- 51 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, *et al*. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2009; 10: 25-34.
- 52 Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Digestive diseases and sciences*. 2012; 57: 1122-1129.

- 53 Huynh H. Molecularly targeted therapy in hepatocellular carcinoma. *Biochemical pharmacology*. 2010; 80: 550-560.
- 54 Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, *et al.* Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver*. 2000; 20: 312-318.
- 55 Raoul J-L, Sangro B, Forner A, *et al.* Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer treatment reviews*. 2011; 37: 212-220.
- 56 Lau W-Y, Sangro B, Chen P-J, *et al.* Treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: the emerging role for radioembolization using yttrium-90. *Oncology*. 2013; 84: 311-318.
- 57 Wands J. Hepatocellular carcinoma and sex. *The New England journal of medicine*. 2007; 357: 1974-1976.
- 58 Caldwell S, Park SH. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology. *Journal of gastroenterology*. 2009; 44 Suppl 19: 96-101.
- 59 Fenoglio L, Serraino C, Castagna E, *et al.* Epidemiology, clinical-treatment patterns and outcome in 256 hepatocellular carcinoma cases. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013; 19: 3207-3216.
- 60 Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, *et al.* Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2010; 3: 169-179.
- 61 Weinmann A, Koch S, Niederle IM, *et al.* Trends in Epidemiology, Treatment, and Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients Between 1998 and 2009: An Analysis of 1066 Cases of a German HCC Registry. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013.
- 62 Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C. Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013; 110: 331-337.
- 63 Dohmen K, Shirahama M, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H. Optimal treatment strategy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004; 19: 859-865.
- 64 Schütte K, Kipper M, Kahl S, *et al.* Clinical characteristics and time trends in etiology of hepatocellular cancer in Germany. *Digestion*. 2013; 87: 147-159.
- 65 Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, *et al.* Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013; 56: 707-715.
- 66 European Association of the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012; 32 Suppl 1: 2-8.

- 67 Farinati F, Sergio A, Giacomini A, *et al.* Is female sex a significant favorable prognostic factor in hepatocellular carcinoma? *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2009; 21: 1212-1218.
- 68 Turati F, Talamini R, Pelucchi C, *et al.* Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *British journal of cancer*. 2013; 108: 222-228.
- 69 El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 126: 460-468.
- 70 Milic S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Digestive diseases*. 2012; 30: 158-162.
- 71 Ishikawa T. Clinical features of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010; 16: 2463-2467.
- 72 Tanizaki H, Ryu M, Kinoshita T, *et al.* Comparison of clinical features and survival in patients with hepatitis B and C virus-related hepatocellular carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 1997; 27: 67-70.
- 73 Dohmen K, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H. Comparison of the clinical characteristics among hepatocellular carcinoma of hepatitis B, hepatitis C and non-B non-C patients. *Hepato-gastroenterology*. 2003; 50: 2022-2027.
- 74 Lee SS, Jeong SH, Byoun YS, *et al.* Clinical features and outcome of cryptogenic hepatocellular carcinoma compared to those of viral and alcoholic hepatocellular carcinoma. *BMC cancer*. 2013; 13: 335.
- 75 Kemp W, Pianko S, Nguyen S, Bailey MJ, Roberts SK. Survival in hepatocellular carcinoma: impact of screening and etiology of liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005; 20: 873-881.
- 76 Farinati F, Gianni S, Marin G, Fagiuoli S, Rinaldi M, Naccarato R. Does the choice of treatment influence survival of patients with small hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis? *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2001; 13: 1217-1224.
- 77 Cantarini MC, Trevisani F, Morselli-Labate AM, *et al.* Effect of the etiology of viral cirrhosis on the survival of patients with hepatocellular carcinoma. *The American journal of gastroenterology*. 2006; 101: 91-98.
- 78 Dohmen K, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H. Longer survival in female than male with hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2003; 18: 267-272.
- 79 Tangkijvanich P, Mahachai V, Suwangool P, Poovorawan Y. Gender difference in clinicopathologic features and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2004; 10: 1547-1550.
- 80 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2011; 365: 1118-1127.
- 81 Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Seminars in liver disease*. 2010; 30: 3-16.
- 82 Alkofer B, Lepennec V, Chiche L. Hepatocellular cancer in the non-cirrhotic liver. *Journal of visceral surgery*. 2011; 148: 3-11.

- 83 Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, *et al.* Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *British journal of cancer.* 2005; 92: 1862-1868.
- 84 El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology.* 2004; 39: 798-803.
- 85 Liu S, Chan KW, Wang B, Qiao L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *The American journal of gastroenterology.* 2009; 104: 2617-2624; quiz 2625.
- 86 Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* 2010; 42: 341-347.
- 87 Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T, *et al.* Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of gastroenterology.* 2009; 44: 1190-1194.
- 88 Takuma Y, Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2010; 16: 1436-1441.
- 89 Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nature reviews Cancer.* 2006; 6: 674-687.
- 90 Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, *et al.* Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *Journal of clinical gastroenterology.* 2000; 31: 302-308.
- 91 Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, *et al.* High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology.* 1999; 29: 1704-1707.
- 92 Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, *et al.* Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *Journal of hepatology.* 2001; 34: 570-575.
- 93 Debruyne EN, Delanghe JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2008; 395: 19-26.
- 94 Hashimoto E, Taniai M, Kaneda H, *et al.* Comparison of hepatocellular carcinoma patients with alcoholic liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Alcoholism, clinical and experimental research.* 2004; 28: 164S-168S.
- 95 Melia WM, Wilkinson ML, Portmann BC, Johnson PJ, Williams R. Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: a comparison with that complicating cirrhosis. *The Quarterly journal of medicine.* 1984; 53: 391-400.
- 96 Trevisani F, D'Intino PE, Caraceni P, *et al.* Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. *Cancer.* 1995; 75: 2220-2232.
- 97 Wiercinska-Drapalo A, Flisiak R, Prokopowicz D. Alpha-fetoprotein serum concentration in different stages of liver cirrhosis. *Roczniki Akademii Medycznej w Bialymstoku.* 1997; 42: 75-80.
- 98 Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. 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. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2004; 112: 44-50.

99 Farinati F, Marino D, De Giorgio M, *et al.* Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *The American journal of gastroenterology*. 2006; 101: 524-532.

100 Gomez-Rodriguez R, Romero-Gutierrez M, Artaza-Varasa T, *et al.* The value of the Barcelona Clinic Liver Cancer and alpha-fetoprotein in the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2012; 104: 298-304.

101 Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004; 10: S115-120.

102 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22: 1209-1214.

103 Wollenberg A, Staehler M, Eames T. Kutane Nebenwirkungen der Multikinaseinhibitoren Sorafenib und Sunitinib. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2010; 61: 662-667.

104 Di Costanzo GG, Tortora R, Iodice L, *et al.* Safety and effectiveness of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2012; 44: 788-792.

105 Zhou L, Rui JA, Wang SB, Chen SG, Qu Q. Risk factors of poor prognosis and portal vein tumor thrombosis after curative resection of solitary hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2013; 12: 68-73.

106 Connolly GC, Chen R, Hyrien O, *et al.* Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thrombosis research*. 2008; 122: 299-306.

107 Terentiev AA, Moldogazieva NT. Structural and functional mapping of alpha-fetoprotein. *Biochemistry Biokhimiia*. 2006; 71: 120-132.

108 Okuda H, Obata H, Motoike Y, Hisamitsu T. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma--comparison of hepatitis B seropositive and seronegative patients. *Hepato-gastroenterology*. 1984; 31: 64-68.

109 Ibrahim S, Roychowdhury A, Hean TK. Risk factors for microvascular tumour thrombi in hepatocellular carcinoma: a univariate and multivariate analysis. *ANZ journal of surgery*. 2007; 77: 146-149.

110 Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Kaneko K, Nagahashi M, Hatakeyama K. Preoperative predictors of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008; 34: 900-905.

- 111 Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, *et al.* Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 2000; 127: 603-608.
- 112 Qin LX, Tang ZY. The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2002; 8: 193-199.
- 113 Dendl LM, Schreyer AG. Steatosis hepatis - eine Herausforderung? *Der Radiologe*. 2012; 52: 745-752.
- 114 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine*. 2002; 346: 1221-1231.
- 115 Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Seminars in liver disease*. 2001; 21: 105-113.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

		Seite
Abb. 1	BCLC Stadien 0 und A	7
Abb. 2	BCLC Stadien B, C und D	8
Abb. 3	Anzahl der Diagnosestellung innerhalb des Patientenguts pro Jahr	21
Abb. 4	Verteilung der Grunderkrankungen innerhalb des Patientenguts	22
Abb. 5	Die Grunderkrankungen im zeitlichen Verlauf	23
Abb. 6	Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilung der Grunderkrankungen	24
Abb. 7	Medianes Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	28
Abb. 8	Verteilung der <i>Child-Pugh</i> -Stadien im gesamten Patientenkollektiv bzw. im zeitlichen Vergleich zwischen den Perioden	29
Abb. 9	Verteilung der <i>Child-Pugh</i> -Stadien in Abhängigkeit vom Geschlecht	30
Abb. 10	Einfluss einer Leberzirrhose auf das mediane Überleben	31
Abb. 11	Einfluss des Ausmaßes der Leberzirrhose nach <i>Child-Pugh</i> -Stadium auf das mediane Überleben	32
Abb. 12	Verteilung der Zirrhosestadien innerhalb der ätiologischen Subgruppen	33
Abb. 13	Verteilung der Grunderkrankungen innerhalb des Patientenkollektivs mit bzw. ohne Leberzirrhose zum Diagnosezeitpunkt	33
Abb. 14	Relative Höhe des Serum-AFP-Spiegels bei Diagnosestellung	34
Abb. 15	Anzahl der Patienten, bei denen eine AFP-Bestimmung vorgenommen wurde und relative Höhe des Serum-AFP-Spiegels im zeitlichen Vergleich	35
Abb. 16	Relative Höhe des AFP-Spiegels unter allen gemessenen	36

	Werten in Abhängigkeit von der Grunderkrankung	
Abb. 17	Verteilung der verschiedenen AFP-Spiegel innerhalb der BCLC-Stadien	37
Abb. 18	Verteilung der verschiedenen AFP-Spiegel innerhalb der <i>Child-Pugh</i> -Zirrhosestadien	38
Abb. 19	Medianes Überleben in Abhängigkeit von der relativen Höhe des AFP-Serum-Spiegels	39
Abb. 20	Anteile der verschiedenen BCLC-Stadien im gesamten Patientenkollektiv	40
Abb. 21	Verteilung der BCLC-Stadien im zeitlichen Verlauf	41
Abb. 22	Medianes Überleben in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium	42
Abb. 23	Verteilung der ätiologischen Subgruppen innerhalb der BCLC-Stadien	43
Abb. 24	Anzahl an Patienten, die mit der jeweiligen Therapieform behandelt wurden im zeitlichen Vergleich	44
Abb. 25	Anteil der Patienten, die mit der jeweiligen Therapieform behandelt wurden im zeitlichen Vergleich	44
Abb. 26	Verteilung der vorrangigen Therapie innerhalb der BCLC-Stadien	45
Abb. 27	Anteil der verschiedene Therapieformen im zeitlichen Vergleich	47
Abb. 28	Medianes Überleben in Abhängigkeit der durchgeführten vorrangigen Therapie	48
Abb. 29	Medianes Überleben in Abhängigkeit von der durchgeführten vorrangigen Art der Therapie	49
Abb. 30	Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Modalität der Therapie	50
Abb. 31	Verschiedene Parameter im Zusammenhang mit einer Sorafenib-Therapie im zeitlichen Vergleich	51
Abb. 32	Anteile der BCLC-Stadien im Patientenkollektiv mit bzw.	52

	ohne Pfortaderthrombose	
Abb. 33	Relative Höhe der gemessenen AFP-Serum-Spiegel im Vergleich der Patientengruppen mit bzw. ohne Pfortaderthrombose	52
Abb. 34	Diagnose einer Pfortaderthrombose innerhalb der verschiedenen ätiologischen Subgruppen	53
Abb. 35	Medianes Überleben von Patienten mit und ohne Pfortaderthrombose	54
Abb. 36	Medianes Überleben in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Gefäßinfiltration durch den Tumor	55
Tab. 1	Der <i>Child-Pugh</i> -Score	17
Tab. 2	Demographische Daten des Patientenguts	21
Tab. 3	Prävalenz eines Diabetes Mellitus innerhalb des gesamten Patientenguts bzw. in bestimmten Subgruppen	25
Tab. 4	Durchschnittsalter in Bezug auf die Grunderkrankung	26
Tab. 5	Medianes Überleben in Abhängigkeit von der Grunderkrankung	27
Tab. 6	Relative Höhe des AFP-Serum-Spiegels im geschlechtsabhängigen Vergleich	37

