

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Entwicklung eines prognostischen Scores für Patienten mit hepatozellulärem
Karzinom anhand einer retrospektiven Patientenkohorte**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Bianca Fuhr

aus Ulm

Würzburg, Dezember 2020

Referent: Professor Dr. med. Andreas Geier

Korreferent: Professor Dr. med. Ingo Klein

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28.09.2021

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Hepatozelluläres Karzinom	1
1.1.1. Epidemiologie.....	1
1.1.2. Ätiologie	1
1.1.2.1. Leberzirrhose	2
1.1.3. AFP.....	3
1.1.4. Screening und Diagnose	4
1.1.5. Staging, BCLC-Stadien und Therapieoptionen	6
1.1.6. Kurative Therapieansätze	9
1.1.7. Palliative Therapieansätze	11
1.2. Fragestellung	15
2. MATERIAL UND METHODEN	17
2.1. Patientenkohorte.....	17
2.2. Datenerhebung.....	17
2.3. Statistische Auswertung.....	20
2.4. Score.....	21
2.4.1. Definition.....	21
2.4.2. Entwicklung des Scores.....	21
2.4.3. Validierung des Scores an einer externen Kohorte	22
3. ERGEBNISSE	24
3.1. Kohortencharakterisierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	24
3.1.1. Geschlechterverteilung	24
3.1.2. Alter bei Diagnose	24
3.1.3. BMI.....	24
3.1.4. Nikotin- und Alkoholkonsum.....	25
3.1.5. Zirrhose.....	25
3.1.5.1. Child-Pugh Stadium und MELD Score	26
3.1.5.2. Ursachen der Zirrhose.....	27
3.1.6. BCLC-Stadium	28

3.1.7.	AFP.....	29
3.1.8.	Therapieformen	30
3.1.9.	Laborparameter.....	30
3.2.	Überlebenszeiten	33
3.2.1.	Gesamtüberleben	33
3.2.2.	Geschlechterspezifisches Überleben	33
3.2.3.	Überleben in Abhängigkeit von Zirrhose und Child-Pugh Score	33
3.2.4.	Überleben in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium und der Therapieform	36
3.2.5.	Überleben in Abhängigkeit vom AFP-Wert.....	39
3.2.6.	Überleben in Abhängigkeit der erhobenen Laborparameter	39
3.3.	Entwicklung eines Scores zur Prognoseeinschätzung.....	47
3.3.1.	Berechnung des Scores	47
3.3.2.	Die Ergebnisse des Scores in der Würzburger Kohorte	50
3.3.3.	Validierung des Scores an der Wiener Kohorte	55
4.	DISKUSSION	57
4.1.	Patientencharakteristika.....	57
4.2.	Score.....	59
4.2.1.	Entwicklung und Parameter.....	59
4.2.2.	Ergebnisse des Scores an der Würzburger Kohorte	61
4.2.3.	Kohortenvergleich und Validierung des Scores an der Wiener Kohorte .	62
4.3.	Kritische Betrachtung des Scores	63
4.4.	Vergleich mit vorbeschriebenen Scores.....	65
4.5.	Ausblick	67
5.	ZUSAMMENFASSUNG	68
6.	LITERATURVERZEICHNIS	70
Appendix		
I. Abkürzungsverzeichnis		
II. Abbildungsverzeichnis		
III. Tabellenverzeichnis		

IV. Danksagung

1. Einleitung

1.1. Hepatozelluläres Karzinom

1.1.1. Epidemiologie

Der häufigste primäre maligne Lebertumor ist mit 90% das hepatozelluläre Karzinom. [1] Mit einer weltweiten Inzidenz von 854.000 im Jahr 2015 ist das HCC der fünfthäufigste maligne Tumor weltweit. [2] Es besteht eine große Variabilität bezüglich der geographischen Verteilung, die höchsten Inzidenzraten sind in Ost- und Südostasien und der Subsahara zu verzeichnen. Insgesamt treten über 80% der Erkrankungen in „less developed countries“ auf. [3] Während die altersstandardisierte Inzidenz des HCC im ostasiatischen Raum 31,9/100.000 Einwohnern für Männer und 10,2/100.000 Einwohner für Frauen beträgt, liegt diese in Deutschland bei ca. 10/100.000 für Männer und 1,6-3,6/100.000 für Frauen. [3, 4] Diese regionalen Unterschiede sind auf die höheren Raten von chronischen Hepatitis B Infektionen zurückzuführen, welche der global häufigste Risikofaktor für die Entstehung eines HCC ist. [5] Die Inzidenz des HCC ist in den vergangenen Jahren weltweit gestiegen und wird vermutlich weiter ansteigen. [1] In den westlichen Ländern lässt sich dieser Trend mit dem Aufkommen der Hepatitis C-Infektionen als auch mit der Zunahme von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen erklären. [6] Männer sind insgesamt häufiger betroffen, das Geschlechterverhältnis der globalen Neuerkrankungsraten liegt bei ca. 2,4. [3] Mit steigendem Alter steigen die Erkrankungshäufigkeiten und der Altersgipfel liegt bei ca. 70 Jahren. [1] In Regionen mit vorwiegend HBV-assoziierten HCC wie z.B. in afrikanischen Ländern liegen die Altersgipfel zum Teil schon bei 40 Jahren. [7] Das HCC ist die zweithäufigste Ursache krebsbezogener Mortalität mit weltweit 810.000 Todesfällen im Jahr 2015. [2] Mit einem Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz von 0,95 ist das HCC eine maligne Erkrankung mit vergleichsweise schlechter Prognose. [3]

1.1.2. Ätiologie

Bei 70-90% der Patienten entwickelt sich ein HCC auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung, in 80-90% liegt eine Leberzirrhose vor. [7, 8] Die Leberzirrhose ist der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines HCC. Allerdings gelten auch die chronische Hepatitis B Infektion ohne Zirrhose und die nicht-zirrhotische NASH als Risikofaktoren. [9] Die Entstehung eines HCC ist multifaktoriell und beruht auf komplexen

molekulargenetischen Mechanismen, das HCC ist ein genetisch sehr heterogener Tumor. [10] Die Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen variiert global. In Afrika und Asien ist die Hepatitis B in 70% der Hauptrisikofaktor, die Hepatitis C nur in 20% und Alkoholmissbrauch in 10%. In Europa ist der häufigste Risikofaktor mit 60-70% die Hepatitis C gefolgt vom Alkoholkonsum in 20%, der Hepatitis B in 10-15% und sonstigen Ursachen in 10%. [5] In Deutschland sind die Hauptrisikofaktoren ebenfalls die chronische Hepatitis C und Alkoholkonsum. [4] Die jährlichen Inzidenzraten in Leberzirrhosen unterschiedlicher Ätiologie sind unterschiedlich. [11] Während die Inzidenzrate eines HCC in einer äthyltoxischen Zirrhose bei 1% liegt, beträgt sie bei zugrundeliegender chronischen Hepatitis B 1-15%, chronischen Hepatitis C 3-5% und Autoimmunhepatitis nur 0,2%. [11-14]

1.1.2.1. Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium verschiedener chronischer Hepatopathien und zeichnet sich durch einen fibrösen Umbau des Leberparenchyms mit Zerstörung der (Mikro) Architektur und einen damit einhergehenden Funktionsverlust aus. Dieser Prozess beruht auf komplexen Interaktionen zwischen verschiedenen Zellen, Zytokinen und miRNAs. [15] Wiederholte Zellschädigungen im Rahmen von chronischen Lebererkrankungen führen zur Nekrose von Hepatozyten. In diesem Mikromilieu kommt es zur Transdifferenzierung der Ito-Zellen, welche in Folge vermehrt proliferieren, extrazelluläre Matrix bilden und Zytokine ausschütten. [16] Die Entstehung von Defenestrationen an sinusoidalen Endothelzellen trägt zur hepatischen Dysfunktion bei. [15] Im Verlauf bilden sich typischerweise mikro- oder makronodulären Regeneratknoten und portoportale- und portozentrale Bindegewebssepten. [17]

Die häufigste Ursache für die Entstehung einer Leberzirrhose ist in Deutschland eine äthyltoxische Leberschädigung, andere häufige Ursachen sind die virale Hepatitis B und C und die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, deren Inzidenz im Ansteigen begriffen ist. [17] Seltenerer Grunderkrankungen sind z.B. die Hämochromatose, Autoimmunhepatitis oder M. Wilson. [15] Wegen der zum Teil späten oder verkannten Diagnose ist es schwierig, Daten zu Prävalenz zu ermitteln. In einer französischen Studie lagen die Prävalenzraten bei einem Screeningprogramm bei 0,3%. [18] Die Erkrankung geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher und verursacht weltweit ungefähr

1 Millionen Todesfälle im Jahr. In Deutschland gab es im Jahr 2005 9,9 Todesfälle pro 100.00 Einwohner. [17, 19]

Oft bleibt die Leberzirrhose bis zur inzidentiellen Diagnose im Rahmen von Routineuntersuchungen oder der Erstmanifestation mit Dekompensation unbekannt. [20] Die Diagnose kann mithilfe von klinischen und laborchemischen Befunden sowie bildgebender Diagnostik wie z.B. Ultraschall gestellt werden. Eine Leberbiopsie ist bei zweifelsfreier Diagnose und bekannter Ätiologie nicht notwendig. [17] Als nicht-invasive Methode zur Beurteilung des Fibrosegrades können Elastometrieverfahren wie der Fibroscan herangezogen werden. [21]

Typische klinische Zeichen einer (dekompensierten) Leberzirrhose lassen sich auf die Einschränkung der Synthesefunktion, Beeinträchtigung von Abbau- und Entgiftung und die erhöhte Lebersteifigkeit zurückführen. Durch die portale Hypertension kann es z.B. zur Aszitesbildung, Splenomegalie und Ösophagusvarizen kommen. [20] Die verminderte Funktionalität der Hepatozyten kann zu einem Ikterus führen. Durch einen veränderten Hormonstoffwechsel kommt es bei Männern typischerweise zu einer Gynäkomastie und Verminderung der Sekundärbehaarung („Bauchglatze“). [20] Außerdem haben die Patienten eine erhöhte Infektanfälligkeit im Allgemeinen und im Besonderen ein erhöhtes Risiko eine spontan bakterielle Peritonitis zu erleiden. Weitere schwere Komplikationen sind die Hepatische Enzephalopathie bis hin zum Coma hepaticum, das hepatorenale Syndrom und die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms. [18] Die Therapie der Leberzirrhose besteht in der Kontrolle der Grunderkrankung und der Prävention und Behandlung der Komplikationen. Die einzige kurative Therapieoption ist die Lebertransplantation. [18]

Als Scores zur Einschätzung der individuellen Prognose haben sich für den klinischen Alltag der Child-Pugh Score und der MELD-Score durchgesetzt. Während der Child-Pugh Score die 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet, gibt der MELD-Score die Überlebenswahrscheinlichkeit für die folgenden drei Monate wieder und wird für die Einschätzung der Transplantationsdringlichkeit genutzt. [19, 22, 23] Im Methodenteil unter 2.1. wird genauer auf die Berechnung der beiden Scores eingegangen.

1.1.3. AFP

Das Alpha-Fetoprotein ist ein Glykopeptid, welches bei Säugetieren in der Embryonalperiode vom Dottersack und der fetalen Leber sezerniert wird. Nach der

Geburt kommt es zu einem Abfall des AFP-Spiegels im Blut. [24] Im Erwachsenenalter liegt der Normwert des Plasmaspiegels bei 0-7 ng/ml. Zu erhöhten AFP-Spiegeln kann es in der Schwangerschaft und sowohl bei benignen als auch malignen Lebererkrankungen kommen. Es zeigen sich erhöhte Plasmaspiegel z.B. bei Patienten mit Leberzirrhose, viralen Hepatitiden oder eben einem HCC. [25, 26]

Das AFP ist ein gut untersuchter Tumormarker für das HCC, wenngleich der Nutzen als Marker nicht unumstritten ist. Der aktuelle Stellenwert beläuft sich auf den Einsatz in der Verlaufsbeobachtung von AFP positiven Tumoren und als prognostischer Marker. Ein Einsatz im Screening und der Primärdiagnostik wird von der Europäischen Fachgesellschaft EASL (European Association for the Study of the Liver) nicht generell empfohlen. [1] Ein limitierender Faktor ist, dass unabhängig vom HCC Faktoren wie das Vorhandensein einer Zirrhose, einer viralen Lebererkrankung und erhöhte ALT-Konzentrationen den AFP-Spiegel erhöhen können. [27] Außerdem zeigt sich in bis zu 40% bei diagnostiziertem HCC keine Erhöhung des AFP. Insbesondere bei kleinen Tumoren besteht eine geringe diagnostische Sensitivität, da mit der Größe des Tumors die AFP-Konzentration steigt. [28, 29]

1.1.4. Screening und Diagnose

Da sich das HCC in der Mehrheit auf dem Boden einer hepatischen Grunderkrankung bzw. Zirrhose entwickelt, bietet sich ein Screening für eine identifizierte Risikopopulation an. [1] Eine randomisierte Studie mit Patienten mit chronischer Hepatitis B in China konnte eine Senkung der HCC bezogenen Mortalität um 37% bei halbjährlichen Ultraschall- und AFP-Kontrollen nachweisen. [30] Allerdings hat sich gezeigt, dass die Ergänzung von Ultraschallscreening durch AFP-Screening die Detektionsrate nur gering erhöht, aber zu einer höheren Rate an falsch-positiven Ergebnissen und höheren Kosten führt. [31] Die Empfehlungen der EASL zum Screening sehen deswegen ausschließlich halbjährliche Ultraschallkontrollen für alle Patienten mit Leberzirrhose im Child Pugh Stadium A und B vor, im Child Pugh Stadium C nur bei bestehender oder geplanter Transplantationslistung. Außerdem wird empfohlen, Patienten ohne Zirrhose zu screenen, wenn sie Hepatitis B-Träger sind und ein mittleres oder hohes HCC-Risiko vorweisen. Des Weiteren sollen nach individueller Risikobewertung auch Patienten mit fortgeschrittener Fibrose unabhängig von der Grunderkrankung eingeschlossen werden. [1]

Für die Diagnosestellung befindet die S3-Leitlinie die Darstellung des typischen Perfusionsverhaltens in einem 3-phasig kontrastverstärkten Schnittbildverfahren, wie z.B. CEUS, CT oder MRT, bei Patienten mit Hochrisiko als ausreichend sicheren Nachweis eines HCC. Dieses Kontrastverhalten zeichnet sich durch eine „[...] arterielle Hyperperfusion mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym“ aus wie auf Abbildung 1 zu sehen. Morphologisch beruht dies auf der nahezu ausschließlichen arteriellen Blutversorgung des HCC und Entwicklung von Shunts. Bei nicht eindeutigen Befunden bzw. fehlender charakteristischer Bildgebung soll u.a. abhängig von der Tumorgroße eine zweite Bildgebung oder eine Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. [4, 32, 33]

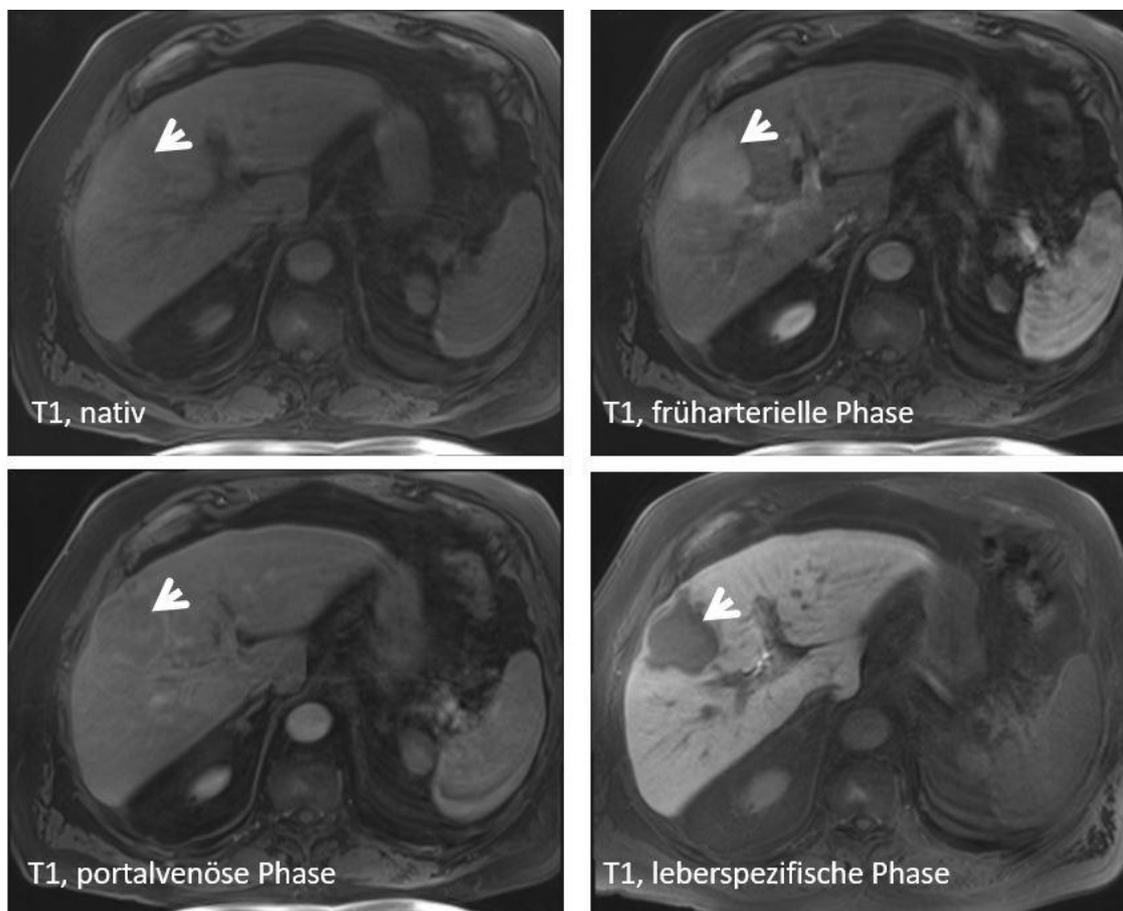


Abbildung 1: Charakteristisches Kontrast-Verhalten eines HCC. MRT T1 VIBE Sequenzen mit früharterieller Kontrastanreicherung, portalvenösem „wash out“ und Hypointensität in der leberspezifischen Phase. [34]

1.1.5. Staging, BCLC-Stadien und Therapieoptionen

Die weit verbreitete TNM-Klassifikation erlaubt ein rein morphologisches Staging von Tumoren anhand von der Größe/Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenstatus (N) und der Metastasierung (M). Im Falle des HCC ist diese nur bedingt von Nutzen, da die Gesamtprognose neben dem Tumor zu einem wesentlichen Teil durch die meist ebenfalls vorhandene Leberzirrhose und eine damit einhergehende mögliche Einschränkung der Leberfunktion bestimmt wird. [4]

Mit dem Okuda-Score wurde 1985 ein Staging-System vorgestellt, welches an einer retrospektiven Kohorte von 850 Patienten aus Japan entwickelt wurde. Neben der Tumorlast wurden auch Parameter inkludiert, die die Leberfunktion widerspiegeln und schon im CHILD-Pugh-Score ihre prognostische Wertigkeit bei Patienten mit Leberzirrhose gezeigt hatten. Anhand der vier Kriterien Größe des Tumors, Aszites, Albumin und Bilirubin erfolgt die Einteilung in drei Stadien vgl. Tabelle 1. Bei einem medianen Überleben von 4,1 Monaten in der Gesamtkohorte (n=850) betrug das mediane Überleben in Stadium I 11,5 Monate. In Stadium II und III lag das mediane Überleben bei 3,0 und 0,9 Monaten. [35]

Tabelle 1: Kriterien und Stadieneinteilung des Okuda-Scores (modifiziert nach Okuda et al. 1985)

Kriterien	Punkte	
	0	1
Tumorausbreitung	≤50% der Leber	>50% der Leber
Aszites	Nein	Ja
Albumin [g/dl]	≥3	<3
Bilirubin [mg/dl]	<3	≥3

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

Der von „The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)-Investigators“ 1998 publizierte CLIP-Score wurde an einer retrospektiven Kohorte von 435 Patienten entwickelt. Der Score führt mit sechs Subgruppen eine präzisere Einteilung der Patienten im Vergleich zum Okuda-Score, der nur eine relativ ungenaue Differenzierung gerade der früheren Stadien erlaubte, durch. [36] Dies gelang durch die Hinzunahme weiterer Parameter, es

wird z.B. anstatt von einzelnen Bestandteilen das Stadium des CHILD-Pugh-Scores verwendet. Des Weiteren wird der AFP-Wert als auch die Anzahl der Tumoren und eine evtl. Portalvenenthrombose einbezogen, vgl. Tabelle 2 bzgl. der Punktevergabe. Es erfolgt anhand der Punktzahl eine Einteilung in sechs Gruppen, deren medianes Überleben von 42,5 bis 1,0 Monaten reicht. [37]

Tabelle 2: Kriterien und Punktevergabe des CLIP-Scores (modifiziert nach The CLIP-Investigators 1998)			
Kriterien	Punkte		
	0	1	2
CHILD-Pugh-Stadium	A	B	C
Tumorausbreitung	Unifokal und ≤50% der Leber	Multifokal und ≤50% der Leber	Diffus oder >50% der Leber
AFP [ng/ml]	<400	≥400	
Portalvenenthrombose	Nein	Ja	

Im nordamerikanischen und europäischen Raum ist aktuell die BCLC-Stadieneinteilung am gebräuchlichsten und wird in den Leitlinien der Fachgesellschaften AASLD und EASL verwendet. [1] [38] [39] Durch Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie und den somit zwischenzeitlich gebesserten Überlebenschancen und häufigeren früheren Tumorstadien hatten Llovet et. al 1999 das Ziel eine neue Klassifikation zu entwerfen, die gleichzeitig Therapieempfehlungen ermöglicht. Die Entwicklung des Scores erfolgte im Gegensatz zu den anderen beschriebenen Scores nicht anhand von Regressionsmodellen, sondern auf der Basis von Studien. Der Vorteil gegenüber anderen Klassifikationen ist, dass neben den Tumorcharakteristika sowohl die Leberfunktion über das Child-Pugh Stadium als auch der Allgemeinzustand über den Performance Status mitberücksichtigt werden. Zudem sind die Tumorcharakteristika vor allem in den früheren Stadien weitaus genauer definiert als vergleichsweise im Okuda oder CLIP-Score. Für jedes BCLC-Stadium kann eine prognostische Einschätzung erfolgen und eine Therapieoption abgeleitet werden. [40] In diesem Punkt wird die BCLC-Klassifikation aber auch kritisiert, da die BCLC-Stadien B und C einen Großteil der Patienten ausmachen, hierfür jedoch im Wesentlichen nur je eine Therapieoption vorgeschlagen wird. Zudem ergibt sich das Problem, dass gerade die Patienten im Stadium B eine sehr

heterogene Population darstellen. Hier werden Erweiterung der Indikationsstellung von z.B. Resektionen und TACE diskutiert. Auch ist im Stadium C beispielsweise die Prognose von Patienten mit Pfortaderinvasion besonders ungünstig. [36] Die Stadieneinteilung und der Therapiealgorithmus nach der aktualisierten BCLC-Klassifikation sind in Abbildung 2 dargestellt. [41] [42]

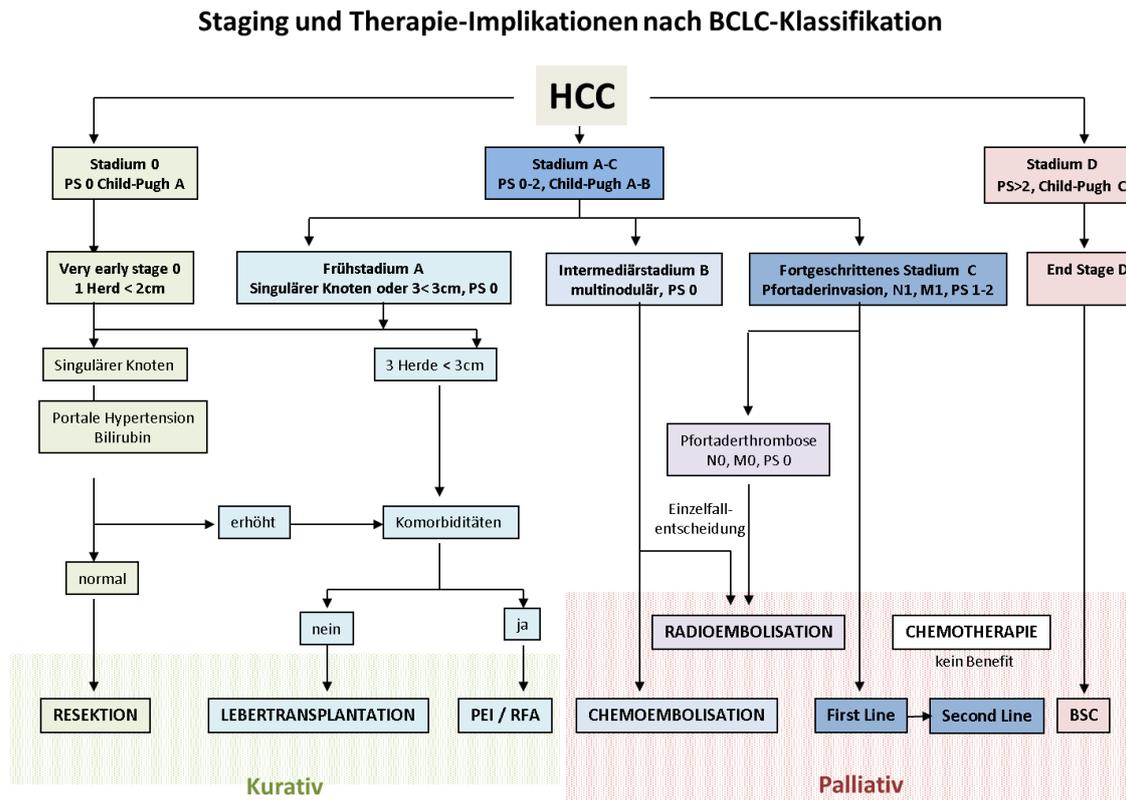


Abbildung 2: Überblick über den therapeutischen Algorithmus des HCC nach BCLC-Stadium, nach [42]

Ein prognostischer Score für Patienten mit HCC in Asien wurde 2014 von Yau et al. mit dem Hong Kong Liver Cancer Staging System vorgeschlagen. Der Score wurde anhand einer prospektiven Patientenkohorte von 3856 Patienten entwickelt. Die verwendeten Parameter gleichen dem des BCLC-Scores, jedoch gibt es mehr Stadien (5 Gruppen und 9 Subgruppen) und die Therapieempfehlungen sind insgesamt aggressiver (z.B. erweiterte Indikationen von chirurgischer Therapie und TACE). [43]

1.1.6. Kurative Therapieansätze

Für die Frühstadien BCLC 0 und A bestehen kurative Therapieoptionen. Neben chirurgischen Therapien wie der Resektion und Lebertransplantation, besteht auch die Möglichkeit von lokal-ablativen Verfahren wie der Radiofrequenzablation.

Resektion

Bei Patienten in frühen Tumorstadium ohne Leberzirrhose stellt die Resektion die Therapie der Wahl dar. Beim Vorliegen einer Leberzirrhose besteht ein erhöhtes Risiko für ein postoperatives Leberversagen. [44] Um geeignete Kandidaten für eine Resektion zu identifizieren, ist die Betrachtung der hepatischen Grunderkrankung, der Leberfunktion, des portalen Drucks und des Lebervolumens nötig. [45] Die Leberfunktion kann mit dem Child-Pugh-Score abgeschätzt werden; eine Resektion sollte nur im Stadium A durchgeführt werden. [22, 46] Der LiMAX-Test ist ein Atemtest zur Evaluation der Leberfunktion. Dieser beruht auf dem hepatischen Abbau von i.v. applizierten ^{13}C -Methacetin und Messung seines Metabolits $^{13}\text{C}\text{O}_2$ in der Ausatemluft. [47] Eine portale Hypertension kann als portocavaler Druckgradient >10 mmHg direkt bestimmt werden oder indirekt über klinische Zeichen wie Splenomegalie, Ösophagusvarizen und die Thrombozytenkonzentration. [5] Mittels CT-Volumetrie kann das Leberrestvolumen bestimmt werden, unterschreitet dieses 50% kann z.B. mittels einer Embolisation oder Ligatur der Portalvene eine Zunahme des Restvolumens erreicht werden. [45]

Die Resektion kann anatomisch, d.h. den durch die Gefäße gebildeten anatomischen Segmenten entsprechend, oder atypisch, d.h. unabhängig der anatomischen Segmente, erfolgen. Da mittels der anatomischen Resektion eventuelle unerkannte Gefäßeinbrüche oder Satellitenherde entfernt werden könnten, wird diese nach Möglichkeit empfohlen. [48]

Bei adäquater Selektion der Patienten liegt die perioperative Mortalität $<3\%$ und die 5-Jahresüberlebensrate bei $>50\%$. [49] Jedoch kommt es in bis zu 70% innerhalb von 5 Jahren zu einem Rezidiv in Form eines frühen „echten“ Rezidivs oder als de novo Tumor. Die Entstehung von de novo Tumoren ist im Zusammenhang mit dem nach der Resektion fortbestehendem karzinogenem Potential der hepatischen Grunderkrankung zu sehen. [8]

Lebertransplantation

Bei fehlender Eignung für eine Resektion bzw. Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose besteht die Option einer Lebertransplantation. Im Vergleich zur Resektion kann bei der Transplantation neben dem HCC auch die gleichzeitig vorliegende Leberzirrhose therapiert werden. Die Rezidivraten nach einer Lebertransplantation liegen bei unter 25%. [5] Zur Auswahl von geeigneten Patienten sind die Milan-Kriterien etabliert, d.h. die Tumorausbreitung beschränkt sich auf 1 Herd mit einem Maximaldurchmesser von <5cm oder max. 3 Herde von jeweils maximal <3cm Durchmesser ohne Pfortadereinbruch oder extrahepatische Manifestation. [1] [50] In der deutschen Richtlinie der Bundesärztekammer gelten die Milan-Kriterien für die Listung der Patienten, außerdem wird über den MELD-Score die Dringlichkeitsstufe eingeschätzt. Neben dem berechneten MELD-Score (labMELD) gibt es den zugewiesenen MELD-Score (matchMELD). Letzterer kann bei Erfüllung der sogenannten Standard-Exceptions (u.a. Erfüllung der Milan-Kriterien, keine singuläre Läsion <2cm) zugewiesen werden, um die Dringlichkeit einer Transplantation adäquater darzustellen als der labMELD. Alle 3 Monate hat laut den Richtlinien eine Reevaluation des Patienten zu erfolgen, je nach Ergebnis erfolgt eine Höherstufung des matchMELD in 3-Monats-Schritten. [51] Durch steigende Wartezeiten im Rahmen der Organknappheit - in Deutschland ist die Bereitschaft zur postmortalen Organspende in den letzten Jahren gesunken - besteht das Risiko der Tumorprogression und einer Entlistung bzw. Versterben vor Verfügbarkeit eines Organs. [52] Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Transplantation liegen bei über 70%, bei Betrachtung nach dem intention-to-treat Prinzip sind die Überlebensraten jedoch aufgrund der Dropouts niedriger. [49, 53]

Lokal-ablative Verfahren

Das Prinzip der lokal-ablativen Verfahren ist eine (perkutane) bildgesteuerte chemische bzw. thermische Therapie, durch die eine Tumornekrose induziert werden soll.

Bei der Perkutanen Ethanol-Injektion (PEI) wird meist in mehreren Sitzungen Ethanol in den Tumor injiziert. [1] Hierbei kann bei kleinen Tumoren <3cm in bis zu 90% eine Complete Response erreicht werden. Limitierend, vor allem bei Tumoren >3cm, ist die hohe Lokalrezidivrate von bis zu 43%. [54, 55]

Mittlerweile wird die PEI in der Leitlinie des EASL nur noch als Option bei Tumoren (vor allem <2cm), bei denen eine thermische Ablation technisch nicht möglich ist, empfohlen. [1]

Die Radiofrequenzablation basiert auf der Erzeugung einer Tumornekrose durch Hyperthermie, welche durch die Applikation von Hochfrequenzstrom entsteht. In den Leitlinien des EASL wird die Radiofrequenzablation für die Behandlung von Tumoren in den Stadien 0 und A empfohlen, wenn die Patienten für ein operatives Vorgehen ungeeignet sind; seit 2018 auch als mögliche Erstlinientherapie im Stadium 0. Eine Limitation der RFA ergibt sich aus dem Durchmesser des Tumors, ab 3cm Durchmesser ist das Erreichen einer kompletten Tumornekrose und ein somit kurativer Ansatz nicht gesichert. [1] [56]

Eine weitere, zunehmend angewandte thermale Ablation ist die Mikrowellenablation, die auf elektromagnetischer Energie basiert. Bezüglich des Gesamtüberlebens und den Lokalrezidivraten erscheint die Mikrowellenablation in den bisherigen Studien vergleichbar zur RFA. [1] [57]

1.1.7. Palliative Therapieansätze

Der Anteil der Patienten in den Stadien mit palliativer Therapieintention liegt bei ca. 70%. Das mediane Überleben reicht von weniger als 3 Monaten im BCLC-Stadium D bis hin zu 7,5 bzw. 16 Monaten im BCLC-Stadium C und B. [1] Als palliative Therapieoptionen gibt es sowohl interventionelle Verfahren wie die Transarterielle Chemoembolisation und Radioembolisation als auch systemische Therapien und letztendlich die Best Supportive Care.

TACE

Die TACE wird in den Leitlinien des EASL als Therapie für Patienten mit multifokalem HCC ohne vaskuläre Invasion/Fernmetastasen (BCLC B) und kompensierter Leberfunktion empfohlen. [1] In einer Metaanalyse konnte ein Überlebensvorteil für Patienten, bei welchen kein kuratives Vorgehen möglich war, durch die TACE gegenüber konservativem Vorgehen gezeigt werden. [58] In einer randomisierten Studie von Llovet et. al betrug das mediane Überleben im TACE-Arm 28,7 Monate im Vergleich zu 17,9 Monaten in der Kontrollgruppe. [59] Das Verfahren nutzt die überwiegend arterielle Vaskularisation des HCC und erfolgt durch die hochselektive angiographische

Applikation von Chemotherapeutika (z.B. Doxorubicin) und Embolisat (z.B. Gelatinepartikel bzw. Gelfoam) in den Tumor. [60] Hierdurch wird eine Tumornekrose induziert, welche sich in einer Minderung von vitalem Tumorgewebe zeigt. [61]

Das Vorgehen der Katheterisierung und Embolisation wird in Abbildung 3 dargestellt. [60]

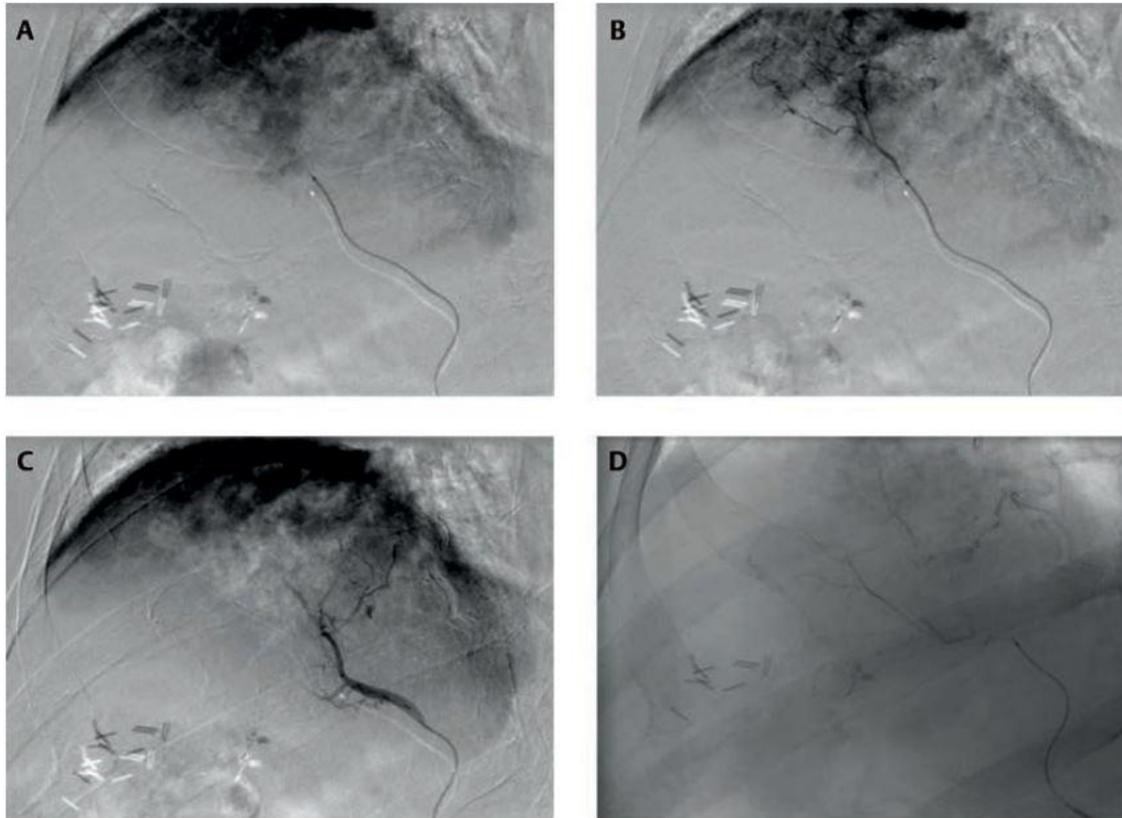


Abbildung 3: Superselektives Vorgehen mit dem Mikrokatheter und Embolisation mit DC-Beads + Epirubicin (70–150 μm). (A) Kontrolle des Mikrokatheters. (B) Durchführung der DEB-TACE. (C) Kontrolle nach DEB-TACE mit Tumordevaskularisation. (D) TACE im Rückzug bis zur Stase. [60], mit freundlicher Genehmigung von Dr. Maruschke, Uniklinik Freiburg.

Mögliche Nebenwirkungen sind das Postembolisations-Syndrom (v.a. bei der Behandlung von großen Tumoren), die hepatische Dekompensation oder Infektionen. [60] Neben der konventionellen TACE (c-TACE) gibt es auch die TACE mit Drug eluting beads (DEB-TACE), welche möglicherweise mit einer reduzierten Lebertoxizität und Nebenwirkungsraten einhergeht. Die DEB-TACE nutzt winzige Partikel, die mit Chemotherapeutika beladen sind, sodass eine kontrollierte lokale Abgabe und niedrigere

systemische Konzentrationen des Chemotherapeutikums erreicht werden können. [61, 62]

SIRT

Bei der selektiven internen Radiotherapie werden angiographisch radioaktive Mikrosphären, welche mit Yttrium 90 (Betastrahler) beladen sind, in die tumorversorgenden Arterien appliziert und führen so zu einer lokalen Tumorbestrahlung mit gutem Sicherheitsprofil. [63] Die Empfehlungen zum Einsatz der SIRT sind aufgrund der noch unzureichenden Datenlage von Studien im Vergleich zu etablierten Verfahren wie der TACE oder systemischer Therapie nicht eindeutig. [1] In der Phase 3-Studie SARAH wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem HCC als auch Patienten im intermediärem Stadium nach erfolgloser TACE mit Sorafenib oder SIRT therapiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Gruppen, jedoch war die Lebensqualität und das Sicherheitsprofil in der SIRT-Gruppe signifikant besser. [64, 65] Die SIRT kann bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor ohne oder mit Pfortaderthrombose zum Einsatz kommen. Für Patienten mit Pfortaderthrombose ist die SIRT durch ihre minimal embolisierende Wirkung eine sichere Therapieoption im Gegensatz zur TACE – bei der die Pfortaderthrombose wegen des Komplikationsrisikos einer ausgeprägte Embolisierung eine Kontraindikation darstellt. [63, 66]

Als Nebenwirkungen kann es bei der SIRT u.a. zu Fatigue, Schmerzen und Übelkeit/Erbrechen kommen. [67] Als seltene, aber schwere Komplikation kann in den ersten Monaten nach SIRT ein Radioembolization-Induced Liver Disease (REILD) auftreten, welches zu Aszites und einem Bilirubinanstieg führt (ohne Tumorprogress oder Obstruktion der Gallenwege). Prophylaktisch kann z.B. Ursodesoxycholsäure oder Kortison verabreicht werden. [68, 69]

Systemische Therapie

Das HCC gilt als eine der chemoresistentesten Tumorarten, sodass bis zum Jahr 2007 keine systemische Therapie für das fortgeschrittene HCC in den Leitlinien empfohlen wurde. [1] In zahlreichen durchgeführten randomisiert kontrollierten Studien konnte kein Überlebensvorteil durch die Therapie z.B. mit Tamoxifen und systemischen

Chemotherapien nachgewiesen werden. [58, 70] Mittlerweile sind zwei Erstlinien- und zwei Zweitlinientherapien verfügbar. [1]

Im Jahr 2007 konnte in der SHARP-Studie (Phase-III) ein Überlebensvorteil von knapp 3 Monaten für Patienten mit fortgeschrittenem HCC durch die Therapie mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib gezeigt werden. [71] Sorafenib inhibiert verschiedene Tyrosinkinaserzeptoren, u.a. VEGFR 2/3, PDGFRbeta und c-Kit, welche an der Neovaskularisierung und Progression von Tumoren beteiligt sind. [72]

In der SHARP-Studie konnte gezeigt werden, dass Sorafenib die mediane Zeit bis zur radiologischen Progression um ca. 3 Monate verlängert. Das mediane Gesamtüberleben betrug 10,7 Monate in der Sorafenib Gruppe gegenüber 7,9 Monaten in der Placebogruppe. Typische Nebenwirkungen waren u.a. Durchfall, Blutdruckanstieg, Gewichtsverlust und das Hand-Fuß-Syndrom. [71]

In den Leitlinien des EASL wird Sorafenib als Standard-Systemtherapie bei Patienten mit guter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A) im BCLC Stadium C bzw. nach Progress unter lokalen Therapieverfahren empfohlen. [1] In der GIDEON-Studie konnte gezeigt werden, dass es für Patienten im Child-Pugh-Stadium B bei der Anwendung von Sorafenib nicht zu Veränderungen im Sicherheitsprofil bzw. der Verträglichkeit kommt, sodass die Anwendung von Sorafenib in dieser Patientengruppe in Betracht gezogen werden könnte. [73]

Seit August 2018 besteht in Deutschland eine Zulassung für eine weitere Erstlinientherapie, den oralen Multikinase-Inhibitor Lenvatinib. Dieser inhibiert u.a. VEGF-, FGF- und PDGF-Rezeptoren. In der Phase III-Studie REFLECT konnte die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu Sorafenib nachgewiesen werden. [74] Im Nebenwirkungsprofil hat sich gezeigt, dass es unter Lenvatinib seltener zum Hand-Fuß-Syndrom, aber häufiger zu einem Blutdruckanstieg und Proteinurie kommt als unter Sorafenib. [75]

Als Zweitlinientherapie sind aktuell die oralen Multikinase-Inhibitoren Regorafenib und Cabozantinib zugelassen, in den Zulassungsstudien RESORCE und CELESTIAL konnte bei Patienten nach Progress unter Sorafenib jeweils ein signifikant längeres Gesamtüberleben nachgewiesen werden. [76] [77]

Die Anwendung von weiteren systemischen Therapien, auch Immuntherapeutika, wird aktuell in verschiedenen Studien geprüft. Durch die FDA ist in den USA z.B. bereits das Immuntherapeutikum Nivolumab als Zweitlinientherapie zugelassen. [1]

Best Supportive Care

Die Prognose von Patienten im Endstadium BCLC D wird neben dem fortgeschrittenen Tumorleiden vor allem von der eingeschränkten Leberfunktion limitiert. Es gibt keine Therapieoptionen, sodass die Patienten nach dem Prinzip der Best Supportive Care behandelt werden sollen. [42]

1.2. Fragestellung

Das HCC gehört zu den weltweit häufigsten Tumorentitäten und unterliegt auch in den westlichen Ländern einer steigenden Inzidenz. Verschiedene Staging-Systeme, wie die oben erwähnten, versuchen eine Prognoseabschätzung und somit eine bessere Therapiesteuerung zu ermöglichen. Am gebräuchlichsten in der westlichen Welt ist das BCLC Staging System. Damit ist für das HCC eine Staging-Klassifikation etabliert, aus welcher sich sowohl therapeutische Empfehlungen als auch prognostische Einschätzungen ziehen lassen. Die Patienten im BCLC Stadium B stellen jedoch eine breite und inhomogene Patientengruppe dar, für die verschiedene Therapieoptionen denkbar sind. [78] Gerade bei diesen Patienten, die sowohl im Hinblick auf die Tumorlast als auch auf die Leberfunktion sehr heterogen sein können, bedarf es einer weiteren Differenzierung. Hier wäre dann gegebenenfalls auch die Möglichkeit gegeben, anhand der Prognose aggressivere Therapieverfahren zu wählen, oder aber von einer Therapie Abstand zu nehmen hin zu einer Best Supportive Care.

Hier könnte ein ergänzendes Scoring-System, mit welchem diese intermediäre Subgruppe prognostisch weiter zu diskriminieren wäre, für den klinischen Alltag hilfreich sein.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen solchen Score zu entwickeln. Hierzu wurde in mehreren Schritten vorgegangen:

Zunächst stellte sich die Frage, ob die Würzburger Kohorte in ihrer Kohortencharakterisierung und Mortalität vorbeschriebenen Daten zu westeuropäischem Patientengut entspricht.

Das nächste Ziel war es dann, herauszufinden, welche alltäglich verfügbaren klinischen und laborchemischen Parameter eine prognostische Wertigkeit besitzen.

Folgend sollte ein in der Berechnung und Anwendung simpler Score entwickelt werden, anhand dessen die Prognose von Patienten mit HCC bei Erstdiagnose unabhängig bzw. ergänzend zu vorbekannten Scores eingeschätzt werden kann. Hier sollte wenn möglich eine gute Diskriminierung gerade der intermediären Stadien erreicht werden.

Zur Prüfung der externen Validität des Scores sollte dieser an einer vergleichbaren Patientenkohorte angewendet werden mit möglichst größerer Patientenzahl und prospektiver Datenanalyse.

Die Wiener Kohorte mit ebenfalls westeuropäischem Patientengut und vergleichbarem epidemiologischen, ätiologischen und genetischen Background erschien als geeignete Kohorte für die externe Validierung. Zudem besteht eine gute Vergleichbarkeit bezüglich diagnostischer und therapeutischer Standards.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkohorte

Vor Durchführung der retrospektiven Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Würzburg ein positives Ethikvotum (Ethikantrag Zeichen 167/14) eingeholt. Die retrospektive Patientenkohorte umfasst 299 Patienten mit HCC, die im Zeitraum von 2005-2014 im Universitätsklinikum Würzburg ambulant in der chirurgischen oder internistischen Ambulanz bzw. stationär behandelt wurden. Es wurden die Patientennummern mit der ICD-Diagnose „Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallenwege“ (C22.-) im Zeitraum von 2005-2014 vom Servicezentrum Medizin-Informatik des Universitätsklinikums Würzburg angefordert.

Die Anzahl der Patienten betrug insgesamt 400. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose HCC, die sich mindestens einmal ambulant oder stationär vorgestellt hatten und von denen ausreichend Daten für die Erhebung vorhanden waren.

2.2. Datenerhebung

Die Daten wurden im SAP-Programm aus Arztbriefen, Ambulanznotizen, Dokumenten der Tumorboards, radiologischen und pathologischen Befunden erhoben. Die Datenerhebung erfolgte numerisch kodiert vgl. Tabelle 3.

Basisdaten	Klinische Parameter	Staging/Therapie	Laborparameter
Geschlecht	Nikotin	Datum Staging	GOT [U/l]
Alter	Alkohol	Staging	GPT [U/l]
Grunderkrankung	BMI	Datum Therapie	Bilirubin [mg/dl]
Zirrhose	BCLC	Therapieform	INR
Datum Erstdiagn.	Aszites		Creatinin [mg/dl]
Ereignis Tod	Varizen		Albumin [g/dl]
Todesdatum	CHILD-Pugh		Natrium [mmol/l]
Überlebenszeit	MELD		Thrombozyten[n*1000/ μ l]

			Leukozyten [n*1000/ μ l] Hämoglobin [g/dl] AFP [ng/ml]
--	--	--	--

Basisdaten

Die Basisdaten wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose aus den elektronischen Patientenakten im SAP entnommen.

Die hepatische Grunderkrankung ebenso wie das Vorliegen einer Leberzirrhose wurde aus den Diagnosen in Arztbriefen bzw. Tumorboard übernommen. Sofern das Todesdatum nicht dokumentiert war wurden die Hausärzte der Patienten telefonisch kontaktiert, um eventuelle Todesdaten zu ermitteln. Als Überlebenszeit wurde die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des HCC und Todesdatum definiert. Das Ende des Beobachtungszeitraumes wurde auf den 15.11.2016 festgesetzt. Die Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht verstorben waren, wurden zum 15.11.16 zensiert. Früher im Beobachtungszeitraum ausgeschiedene Patienten durch z.B. Umzug wurden zum Datum ihrer letzten Vorstellung zensiert.

Die weitere Erfassung der Daten wurde in drei Teilbereiche gegliedert: Klinische Parameter, Staging/Therapie und Laborparameter. Diese Parameter wurden im zeitlichen Verlauf der Erkrankung wiederholt erhoben: beginnend mit der Erstdiagnose, vor jeder nachfolgenden Therapie und bei der letzten Vorstellung des Patienten im Universitätsklinikum Würzburg.

Klinische Parameter

Bezüglich des Nikotinkonsums wurde unterschieden in aktive Raucher (mehr als eine Zigarette pro Tag) und Nichtraucher bzw. ehemalige Raucher. Als Grenzwert für das Merkmal Alkoholkonsum wurden der tägliche Konsum von 20 g Alkohol bei Frauen und 40 g Alkohol bei Männern festgelegt.

Das BCLC-Stadium wurde, falls nicht dokumentiert, aus den Befunden anhand von Abbildung 2 ermittelt.

Der BMI wurde berechnet als Körpergewicht in kg dividiert durch die quadrierte Körpergröße in m (kg/m^2). Gemäß der Adipositas-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (Stand 2008) wird unterschieden in Untergewicht ($\text{BMI} <$

18,5), Normalgewicht ($18,5 \leq \text{BMI} < 25,0$), Präadipositas ($25,0 \leq \text{BMI} < 30,0$ und Adipositas Grad I/II/III ($30,0 \leq \text{BMI} < 35,0$ / $35,0 \leq \text{BMI} < 40,0$ / $\text{BMI} \geq 40,0$).

Für die Beurteilung des Aszites wurde in Aszites vorhanden (minimal, Therapie mit Diuretika oder Parazentese) und nicht vorhanden (ohne oder mit Diuretikatherapie) unterschieden. Bei der Erfassung des Varizenstatus wurde unterschieden in vorhanden (keine Therapie, Ligatur oder Z.n. Blutung) und nicht vorhanden.

Der Child-Pugh Score wurde, wenn aktuell berechnet und dokumentiert, übernommen oder gemäß Tabelle 4 berechnet.

Der Child-Pugh Score modifiziert nach Pugh et al. 1973 ist im klinischen Alltag etabliert zur Beurteilung des Schweregrads einer Leberzirrhose. Als Laborparameter werden für die Werte von INR, Bilirubin und Albumin anhand festgelegter Bereiche Punkte vergeben. Außerdem gehen als klinische Parameter der Grad der hepatischen Enzephalopathie und des Aszites ein. Mit der Summe der Punktwerte werden die drei Gruppen A-C unterschieden, mit denen Rückschluss auf die 1-Jahres Überlebenschance gezogen werden kann. [22]

Tabelle 4: CHILD-Pugh Score modifiziert nach Pugh et al. 1973			
Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serum-Bilirubin (gesamt) [mg/dl]	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Serum-Albumin [g/dl]	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Aszites	Kein	Wenig	Mittelgradig
Hepatische Enzephalopathie	Kein	I-II	III-IV

Der MELD-Score wurde ebenfalls aus den Arztbriefen oder Beschlüssen des Tumorboards übernommen bzw. selbst berechnet mithilfe eines Online-Rechners. (http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Leberzentrum/de/meld_score_rechner/, Stand 11.02.2018). Der MELD-Score gibt eine Einschätzung über das 3-Monats-Überleben von Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und wird zur Einschätzung der

Transplantationsdringlichkeit eingesetzt. In die Berechnung eingehende Laborparameter sind das Creatinin, Bilirubin und die INR:

$$MELD\ Score = 10 * (0,957 * \ln(Kreatinin) + 0,378 \ln(Bilirubin) + 1,12 \ln(INR) + 0,643)$$

Es können Werte von 6 bis 40 erreicht werden, je höher der Wert, desto höher die 3-Monats-Mortalität. [19, 23]

Staging/Therapie

Alle bei den Patienten durchgeführte Therapien wurden dokumentiert. Das Staging wurde aus den internen radiologischen Befunden (RECIST-Kriterien) bzw. bei extern durchgeführter Bildgebung aus Tumorboard oder Arztbrief entnommen.

Laborparameter

Die Laborparameter wurden aus den Laborergebnissen des Zentrallabors des Universitätsklinikum Würzburg im SAP entnommen. Es wurden die Laborergebnisse verwendet, welche bei der ersten Vorstellung der Patienten im Rahmen der Erstdiagnose erhoben wurden. Als maximaler Zeitabstand wurden hier 4 Wochen nach Erstdiagnose toleriert. War diese Zeit überschritten und lagen externe Vorbefunde vor wurden diese verwendet.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten und die Erstellung von Grafiken erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 24. Die Erstellung von Tabellen erfolgte direkt im Programm Microsoft Word 2019.

Zur Unterstützung von Planung und Durchführung der statistischen Auswertung wurde die studentische statistische Beratung des Lehrstuhls für klinische Epidemiologie und Biometrie in Anspruch genommen.

In der deskriptiven Statistik erfolgte eine Aufarbeitung der kontinuierlichen Daten mittels Mittelwert, Median und Standardabweichung und der kategorialen Daten mittels absoluter und relativer Häufigkeit.

Im univariaten Ansatz wurde zur Berechnung von Überlebenszeiten Kaplan-Meier-Analysen verwendet, die Signifikanz wurde anhand des Log-Rank Tests beurteilt. Als Signifikanzniveau wurde allgemein $p < 0,05$ festgelegt.

Die multivariate Analyse erfolgte mit dem Cox-Regressionsmodell, die Wichtung der Variablen wurde anhand der Hazard Ratios beurteilt wie im Folgenden beschrieben.

2.4. Score

Um anhand der multiplen Parameter des erhobenen Datensatzes eine Risikostratifizierung mit möglichst einfacher Berechnung und Anwendung zu erreichen sollte ein Score entwickelt werden.

Im Folgenden wird auf die Definition eines Scores im Allgemeinen und die angewandte Entwicklung/Validierung eingegangen.

2.4.1. Definition

Der Pschyrembel definiert einen Score als „Punktwert, Bewertungszahl oder klinisches Punktebewertungssystem zur Einschätzung von Gesundheitsstörungen hinsichtlich Behandlungsbedarf, [...] Outcome, Prognose oder Risiken.“ [79] Es erfolgt nach einer Score-spezifischen Formel die Verrechnung von Parametern, die gemäß ihres Einfluss auf den Endpunkt unterschiedlich gewichtet werden. Auf diese Weise können komplexe Zustände objektiviert werden und die Aussagekraft von Einzelparametern durch den multivariaten Ansatz gesteigert werden. [80]

Bezüglich der qualitativen Bewertung eines Scores spielt die Reliabilität und Validität eine Rolle. Ein reliabler bzw. zuverlässiger Score reproduziert unter den gleichen Bedingungen konstante Ergebnisse. Hierfür ist eine klare Definition der Parameter (Zeitpunkt, Untersuchungsbedingungen- und Technik) und Vorgehen bei fehlenden Parametern nötig. Die Validität beschreibt die inhaltliche Gültigkeit. Diese kann z.B. durch Anwendung des Scores mit einem anderen Datensatz als dem der Score-Entwicklung zu Grunde liegenden getestet werden. [80]

2.4.2. Entwicklung des Scores

Zuerst wurde in einer univariaten Analyse getestet, ob ein signifikanter Einfluss der erhobenen klinischen und laborchemischen Parameter auf das Überleben besteht. Hierfür wurden die Parameter verwendet, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben wurden. Metrische Variablen wurden mittels klinisch sinnvoll festgelegter Grenzwerte

kategorisiert. Die Variablen wurden in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und die Signifikanz wurde anhand des Log-Rank Test beurteilt.

Für die Erstellung des Scores wurde eine multivariate Analyse im Cox-Regressions-Modell verwendet. Zur Adjustierung bezüglich Alter und Geschlecht wurde ein Basismodell erstellt. Dieses umfasste neben Alter und Geschlecht auch das BCLC-Stadium, welches erwiesenermaßen das Überleben signifikant abbildet und somit als Kontrolle in dem Modell fungieren konnte.

Zu diesem Basismodell wurden weitere Parameter, die sich in der univariaten Analyse als signifikant gezeigt hatten, als kategoriale Variablen hinzugefügt und das entstandene Modell auf Signifikanz geprüft. Aus dem Endmodell der Cox-Regression wurde die Wichtung der Score-Parameter anhand der Hazard Ratios beurteilt. Als Hazard wird das Risiko für den Eintritt eines Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt t bezeichnet, in diesem Fall das Ereignis Tod. Das Hazard Ratio ist der Quotient der Hazards zweier Gruppen.

Tabelle 5: Ereignisrisiko gemäß Hazard Ratio	
Hazard Ratio < 1	Ereignisrisiko Gruppe 1 > 2
Hazard Ratio = 1	Ereignisrisiko Gruppe 1 = 2
Hazard Ratio > 1	Ereignisrisiko Gruppe 2 > 1

Die Punktevergabe für die einzelnen Parameter wurde an die Absolutwerte der Hazard Ratios angelehnt. Für die Patienten wurde der individuelle Punktwert des Scores berechnet und Gruppen für unterschiedliche Punktbereiche gebildet. Diese wurden in einer Kaplan-Meier-Kurve auf signifikante Unterschiede der Überlebensraten getestet.

2.4.3. Validierung des Scores an einer externen Kohorte

Die externe Validität des Scores wurde an einer Kontrollkohorte mit 1050 Patienten aus dem Universitätsklinikum Wien geprüft. Hierfür wurden die für die Auswertung relevanten Daten aus einer Datenbank des Universitätsklinikums Wien zur Verfügung gestellt. Die Datenbank umfasste eine prospektive Kohorte von 1050 Patienten mit der Diagnose HCC und enthielt unter anderem die Parameter, die bei der retrospektiven Kohorte aus Würzburg erhoben wurden.

Die Wiener Patientenkohorte erschien als geeignete Validierungskohorte, da sich bei den beiden Kohorten ein Patientengut ergibt, welches hinsichtlich geografischer und genetischer Herkunft als auch medizinischer Standards vergleichbar erscheint. Des Weiteren erfolgte die Datenerhebung prospektiv und die Patientenzahl war mehr als dreimal so groß wie in der Würzburger Kohorte.

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit wurden die Mittelwerte verschiedener Parameter verglichen. Ein Vergleich mittels T-Test erschien bei der deutlich unterschiedlichen Größe der beiden Kohorten nicht sinnvoll, da hierdurch von vorneherein signifikante Unterschiede zu erwarten wären.

Bei den Patienten wurde ebenfalls der individuelle Punktwert berechnet und Gruppen nach den Punktwerten gebildet. Die Subgruppen wurden in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und im Log-Rank Test auf Signifikanz geprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Kohortencharakterisierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

3.1.1. Geschlechterverteilung

Die Patientenkohorte umfasste 299 Patienten, davon waren 249 (83,3%) männlich und 50 (16,7%) weiblich.

3.1.2. Alter bei Diagnose

Das mittlere Alter der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 66,0 Jahren, wobei der jüngste Patient 27 und der älteste 89 Jahre alt war. In der Altersgruppe von 60-80 Jahren waren 196 Patienten (65,6%) vgl. Abbildung 4.

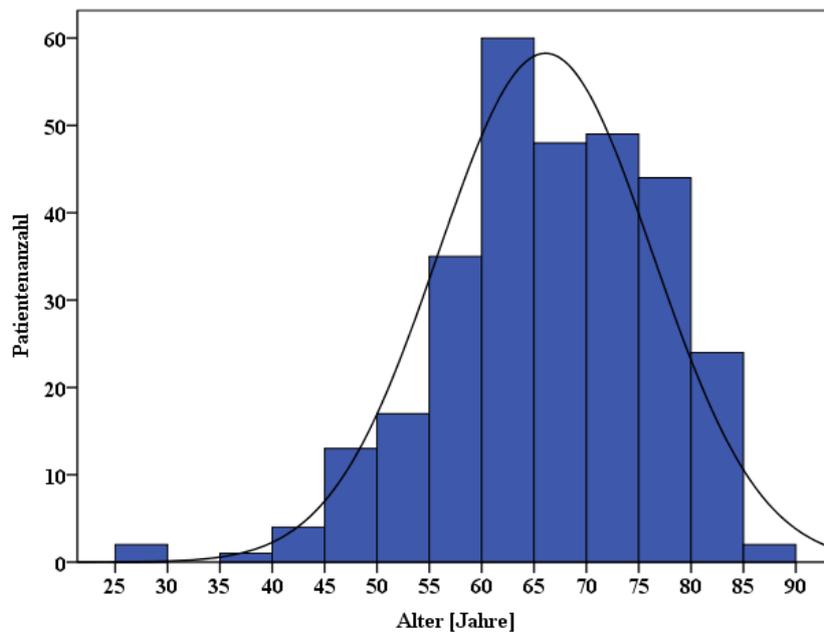


Abbildung 4: Altersverteilung der Patientenkohorte (n=299)

3.1.3. BMI

Der BMI konnte bei 230 Patienten (76,9%) erhoben werden, der Mittelwert betrug 28,1 kg/m² bei einem Range von 17,9-49,0 kg/m². Im prä-adipösen Bereich lagen 104 Patienten (45,2%), normalgewichtig waren 58 Patienten (25,2%) und untergewichtig waren 2 Patienten (0,9%). Im adipösen Bereich waren 66 Patienten (28,7%), davon

entsprachen 48 Patienten einer Adipositas I, 14 einer Adipositas II und 4 einer Adipositas III.

3.1.4. Nikotin- und Alkoholkonsum

Der Nikotinkonsum konnte bei 164 Patienten (54,8%) erhoben werden. Hiervon waren 59 aktive Raucher (36,0%) und 105 Nichtraucher (64,0%). Einen ehemaligen Nikotinkonsum wiesen 42 (40%) der aktuellen Nichtraucher auf.

Der Alkoholkonsum konnte bei 185 (61,9%) Patienten erhoben werden. Kein Konsum bzw. ein täglicher Konsum von weniger als 20 g Alkohol bei Frauen und 40 g bei Männern lag bei 151 Patienten (81,6%) vor. Bei 34 Patienten (18,4%) war ein den Grenzwert überschreitender Konsum erhoben worden.

3.1.5. Zirrhose

Eine Leberzirrhose war bei 216 Patienten (72,2%) diagnostiziert, bei 61 Patienten (20,4%) lag keine Leberzirrhose vor und bei 22 Patienten (7,4%) war der Status unklar.

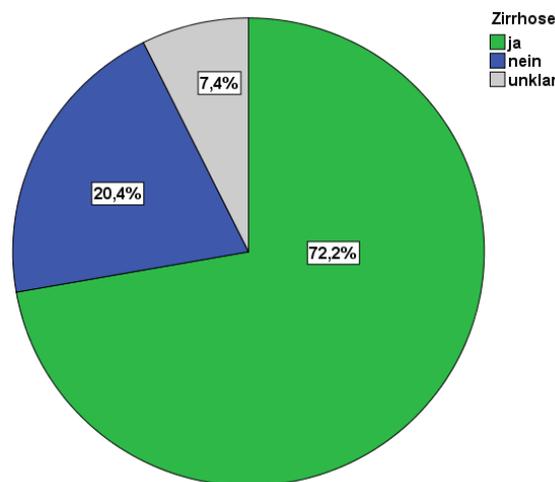


Abbildung 5: Vorliegen einer Leberzirrhose in der Patientenkohorte (n=299)

Der Parameter Aszites konnte bei 274 Patienten erhoben werden. Bei 159 Patienten (58,0%) lag kein Aszites (ohne Diuretikatherapie) vor, bei 59 Patienten (21,5%) lag kein Aszites unter Diuretikatherapie vor und bei 56 Patienten (20,5%) lag Aszites vor. Von den 56 Patienten mit Aszites hatten 15 nur minimal Aszites, 23 wurden mit Diuretika therapiert und bei 18 wurde eine Parazentese durchgeführt.

Der Varizenstatus war bei 171 Patienten dokumentiert, davon hatten 82 Patienten (48,0%) keine Varizen. Bei 89 Patienten waren Varizen nachgewiesen, davon hatten 16 Patienten bereits eine Ligatur erhalten und 17 Patienten eine Varizenblutung in der Anamnese.

3.1.5.1. Child-Pugh Stadium und MELD Score

Bei 204 Patienten mit Leberzirrhose konnte das Child-Pugh Stadium erhoben werden. Davon befanden sich 134 (65,7%) im Stadium A, 61 (29,9%) im Stadium B und 9 (4,4%) im Stadium C.

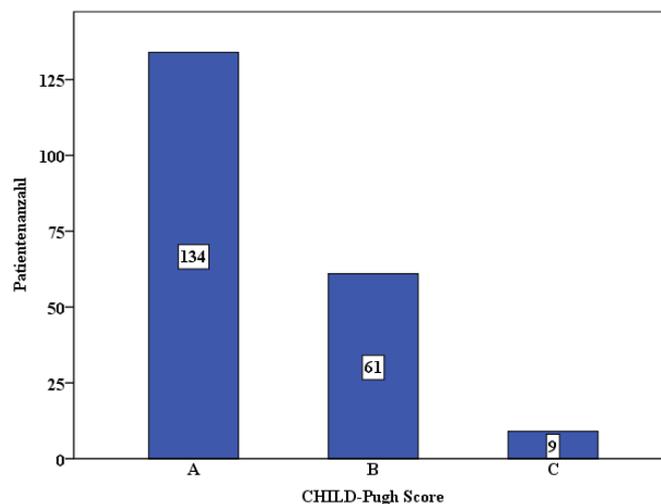


Abbildung 6: CHILD-Pugh Stadien der Patientenkohorte (n=204)

Der MELD-Score konnte bei 187 Patienten mit Leberzirrhose erhoben werden. Der Mittelwert lag bei 11,3 mit einer Range von 6-40.

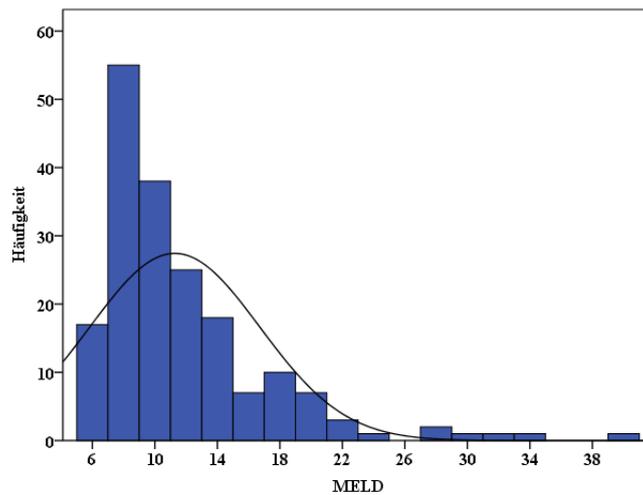


Abbildung 7: MELD Score der Patientenkohorte (n=187)

3.1.5.2. Ursachen der Zirrhose

Bei 101 Patienten (33,8%) war keine der Zirrhose/dem HCC zugrunde liegende Erkrankung dokumentiert oder bekannt. Betrachtet man die restlichen 198 Patienten mit bekannter Grunderkrankung (66,2%), lag mit 82 Patienten (41,4%) am häufigsten der Alkoholabusus vor vgl. Abbildung 8.

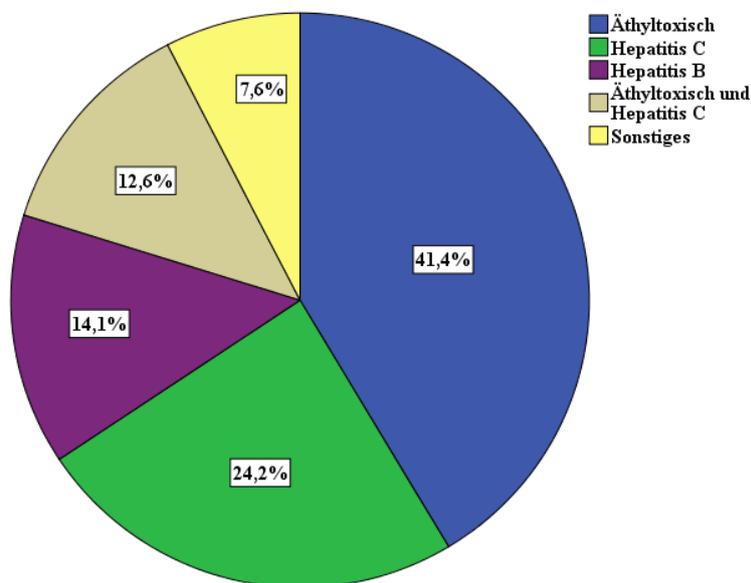


Abbildung 8: Grunderkrankungen der Patientenkohorte (n=198)

Am zweithäufigsten war die Hepatitis C mit 48 Patienten (24,2%), gefolgt von der Hepatitis B mit 28 Patienten (14,1%) und Alkoholabusus in Kombination mit Hepatitis C

mit 25 Patienten (12,6%). Von den 15 Patienten unter „Sonstiges“ hatten 7 eine Hämochromatose, 5 eine NASH, 2 eine AIH und 1 eine PBC.

3.1.6. BCLC-Stadium

Bei 255 Patienten konnte die Anzahl der Tumorherde erhoben werden. Ein singulärer Tumorherd lag initial bei 122 Patienten (47,8%) vor. Bei 50 Patienten (19,6%) lagen zwei bis drei Tumorherde vor und bei 83 Patienten (32,5%) vier oder mehr.

Der Durchmesser des (größten) Tumorherdes war bei 226 Patienten dokumentiert und betrug im Mittel 6,1 cm mit einer Range von 0,6-22,0 cm.

Die Verteilung der Patienten in die BCLC-Stadien wird in der Abbildung 9 dargestellt. Die meisten Patienten befanden sich im Stadium B (n=121; 40,6%), gefolgt von Stadium A (n=77; 25,8%) und Stadium C (n=72; 24,2%). Am wenigsten Patienten befanden sich im Stadium D (n=17; 5,7%) und Stadium 0 (n=11; 3,7%).

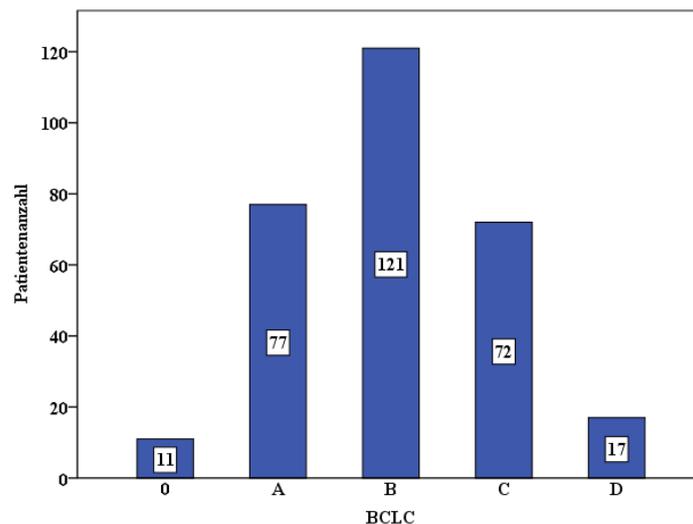


Abbildung 9: BCLC-Stadien der Patientenkohorte (n=298)

Die Verteilung der BCLC-Stadien bei Patienten mit und ohne Zirrhose ist in Tabelle 6 dargestellt; es zeigten sich im Chi-Quadrat Test keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Stadien im Vergleich der zwei Gruppen.

Tabelle 6: Vergleich der Verteilung der BCLC-Stadien bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose

BCLC	Zirrhose	Keine Zirrhose
0	9 (4,2%)	2 (3,3%)
A	58 (26,9%)	15 (24,6%)
B	84 (38,9%)	31 (50,8%)
C	50 (23,1%)	13 (21,3%)
D	15 (6,9%)	0
	216	61

3.1.7. AFP

Der AFP-Wert war bei 228 Patienten (76,3%) dokumentiert. Der Mittelwert betrug 10.488,2 ng/ml, der Median lag bei 50,0 ng/ml. Es erfolgte eine Einteilung des AFP-Werts in Untergruppen. Die meisten Patienten (n=90, 39,5%) waren „AFP-negativ“ mit einem Wert von <20 ng/ml. Ein erhöhtes AFP zwischen 20-400 ng/ml lag bei 73 Patienten (32,0 %) vor. Bei 65 Patienten (28,5%) war das AFP mit >400 ng/ml deutlich erhöht.

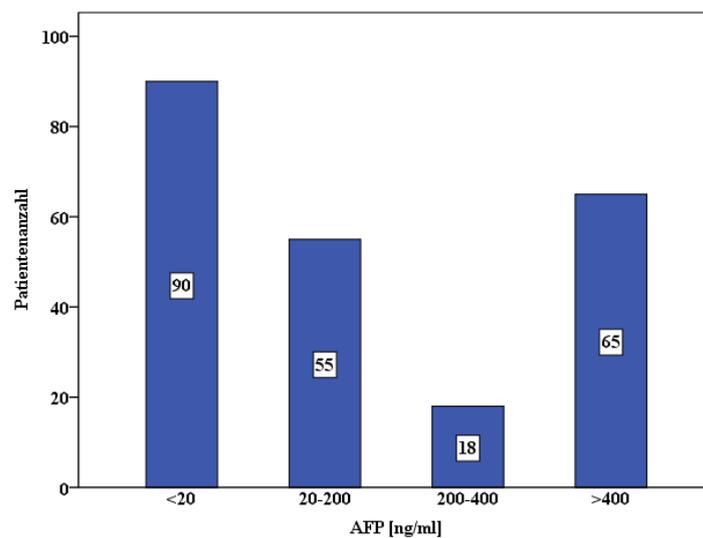


Abbildung 10: AFP-Wert [ng/ml] der Patientenkohorte (n=228)

3.1.8. Therapieformen

Die Verteilung der durchgeführten Therapieformen als Erstlinientherapie bei Diagnose des HCC ist in Abbildung 11 dargestellt. Am häufigsten wurde primär eine Resektion (n=82; 27,4%) oder TACE (n=85; 28,4%) durchgeführt, gefolgt von keiner Therapie (n=58; 19,4%) bzw. der Therapie mit Sorafenib (n=38; 12,7%). Am seltensten wurde eine Lebertransplantation (n=14; 4,7%), RFA (n=12; 4,0%) oder SIRT (n=10; 3,3%) durchgeführt.

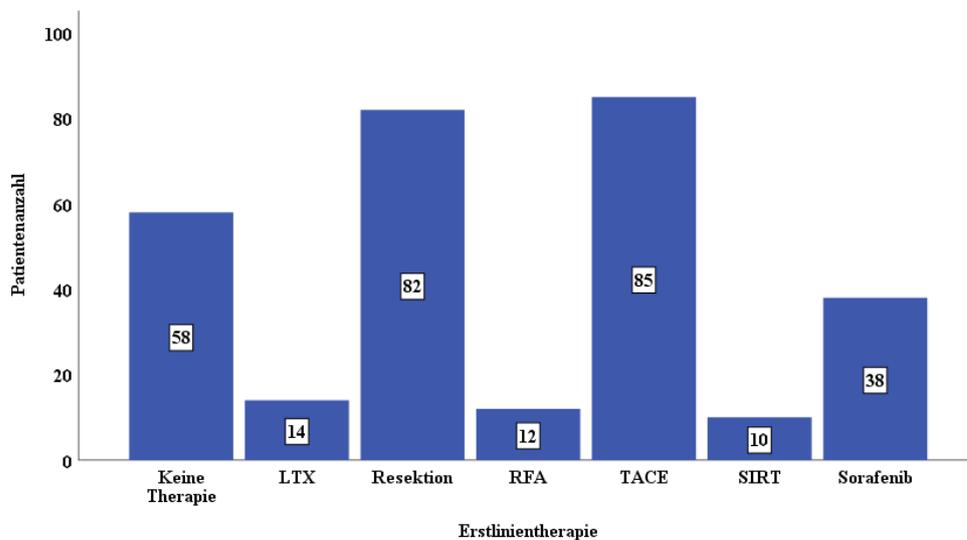


Abbildung 11: Erstlinientherapie der Patientenkohorte (n=299)

Insgesamt erhielten 123 Patienten eine einzige, 74 Patienten zwei unterschiedliche und 34 Patienten drei oder vier unterschiedliche Therapieformen. Bei 50 Patienten wurde im erhobenen Krankheitsverlauf weiterhin keine Therapie durchgeführt und bei 18 Patienten konnte die genaue Anzahl an durchgeführten Therapien nicht ermittelt werden.

3.1.9. Laborparameter

Einen Überblick über die erhobenen Laborparameter und deren Verteilung gibt Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhobene Laborparameter mit jeweils gültiger Patientenzahl, Einheit, Mittelwert ± Standardabweichung, Median, Range und Häufigkeitsverteilung abhängig vom Normbereich

Laborparameter	n	Einheit	Mittelwert± Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Verteilung		
							<	Normbereich	>
GOT	254	U/l	110,0 ± 198,0	60,3	16,0	2463,0		0-50 n=97; 38,2%	> n=157; 61,8%
GPT	278	U/l	65,7 ± 69,0	44,8	8,0	542,0		0-50 n=159; 57,2%	> n=119; 42,8%
Bilirubin	272	mg/dl	1,8 ± 3,1	0,9	0,2	30,9		0-1,1 n=168; 61,8%	> n=104; 38,2%
INR	274		1,2 ± 0,3	1,1	0,8	3,6	< n=4; 1,5%	0,9-1,3 n=216; 78,8%	> n=54; 19,7%
Creatinin	275	mg/dl	1,0 ± 0,6	0,9	0,3	6,1		0-0,95 n=159; 57,8%	> n=116; 42,2%

Fortsetzung Tabelle 7: Erhobene Laborparameter mit jeweils gültiger Patientenzahl, Einheit, Mittelwert \pm Standardabweichung, Median, Range und Häufigkeitsverteilung abhängig vom Normbereich

Laborparameter	n	Einheit	Mittelwert \pm Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Verteilung		
							<	Normbereich	>
Albumin	262	g/dl	3,8 \pm 0,7	3,9	1,8	5,1	< n=84; 32,1%	3,5-5,5 n=178; 67,9%	>
Hämoglobin	277	g/dl	13,1 \pm 2,2	13,5	5,6	18,1	< n=79; 28,5%	12-17 n=197; 71,1%	> n=1; 0,4%
Thrombozyten	277	n*1000/ μ l	180,8 \pm 111,9	156,0	29	801	< n=135; 48,7%	150-350 n=127; 45,8%	> n=15; 5,4%
Leukozyten	277	n*1000/ μ l	6,8 \pm 3,1	6,3	2,3	24,1	< n=77; 27,8%	5-10 n=171; 61,7%	> n=29; 10,5%
Natrium	276	mmol/l	138,0 \pm 3,6	138	127	147	< n=59; 21,4%	135-145 n=214; 77,5%	> n=3; 1,1%

3.2. Überlebenszeiten

3.2.1. Gesamtüberleben

Es verstarben 213 der 299 Patienten im Beobachtungszeitraum, 86 Patienten (28,8%) wurden zensiert. Das mittlere Überleben der Gesamtkohorte lag bei 46,0 Monaten (95% CI; 37,4-54,6) mit einer Range von 0-191 Monaten. Der Median des Gesamtüberlebens betrug 17,5 Monate (95% CI; 12,6-22,5). Die Überlebensraten betragen nach einem Jahr 59,4%, nach 3 Jahren 37,0% und nach 5 Jahren 27,1%.

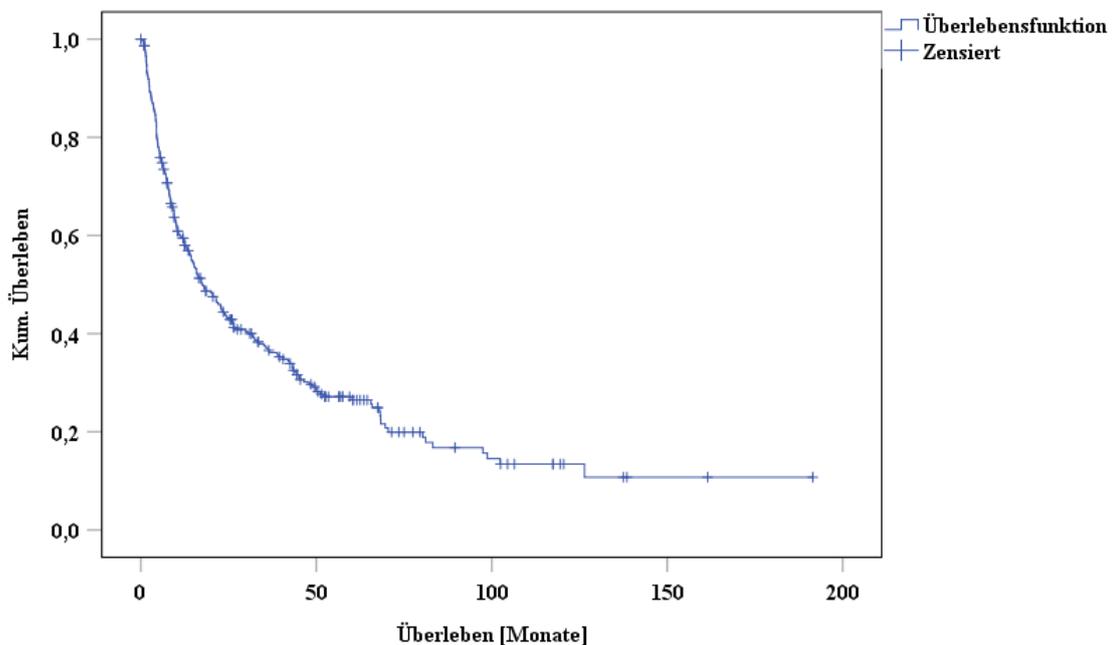


Abbildung 12: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Gesamtkohorte (n=299)

3.2.2. Geschlechterspezifisches Überleben

Das mediane Überleben der männlichen Patienten betrug 17,3 Monate (95% CI; 12,1-22,5) und das der weiblichen Patienten 21,4 Monate (95% CI; 7,3-35,5). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den beiden Patientengruppen ($p=0,47$). Von den männlichen Patienten verstarben 179 von 249, von den weiblichen Patienten 34 von 50.

3.2.3. Überleben in Abhängigkeit von Zirrhose und Child-Pugh Score

Das mediane Überleben der Patientengruppe mit Leberzirrhose lag mit 15,9 Monaten (95% CI; 12,8-18,9) unter dem Gesamtüberleben. In der Patientengruppe ohne

Leberzirrhose lag das mediane Überleben bei 48,8 Monaten; der Standardfehler konnte bei einer Sterberate von <50% im Beobachtungszeitraum nicht ermittelt werden. Die Patienten mit unklarem Zirrhosestatus wiesen das kürzeste mediane Überleben mit 9,4 Monaten (95% CI; 4,0-14,8) auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Patienten ohne Zirrhose und den anderen beiden Patientengruppen ($p<0,01$). Es gab keinen signifikanten Unterschied der Überlebenszeit zwischen den Patienten mit Zirrhose und unklarem Zirrhosestatus ($p=0,083$).

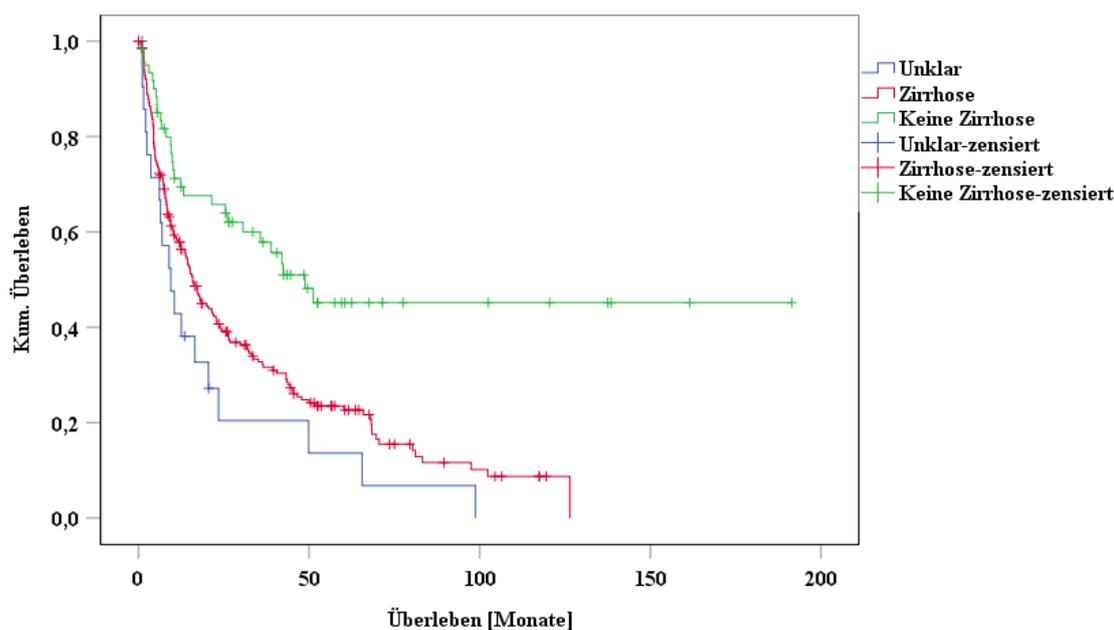


Abbildung 13: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zirrhosestatus (n=299)

Die Patientengruppe im Child-Pugh Stadium A hatte eine mediane Überlebenszeit von 26,3 Monaten (95% CI; 16,5-36,0), im Stadium B betrug diese 5,4 Monate (95% CI; 3,5-7,3) und im Stadium C 4,2 Monate (95% CI; 3,6-4,8) vgl. Abbildung 14. Es gab einen signifikanten Unterschied in den Überlebenszeiten zwischen Child-Pugh Stadium A im Vergleich zum Stadium B und C ($p<0,01$). Zwischen den Patientengruppen im Stadium B und C zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten. Einen Überblick über die Jahresüberlebensraten und das mediane Überleben in Abhängigkeit vom Zirrhose-Status und der Child-Pugh Stadien gibt Tabelle 8.

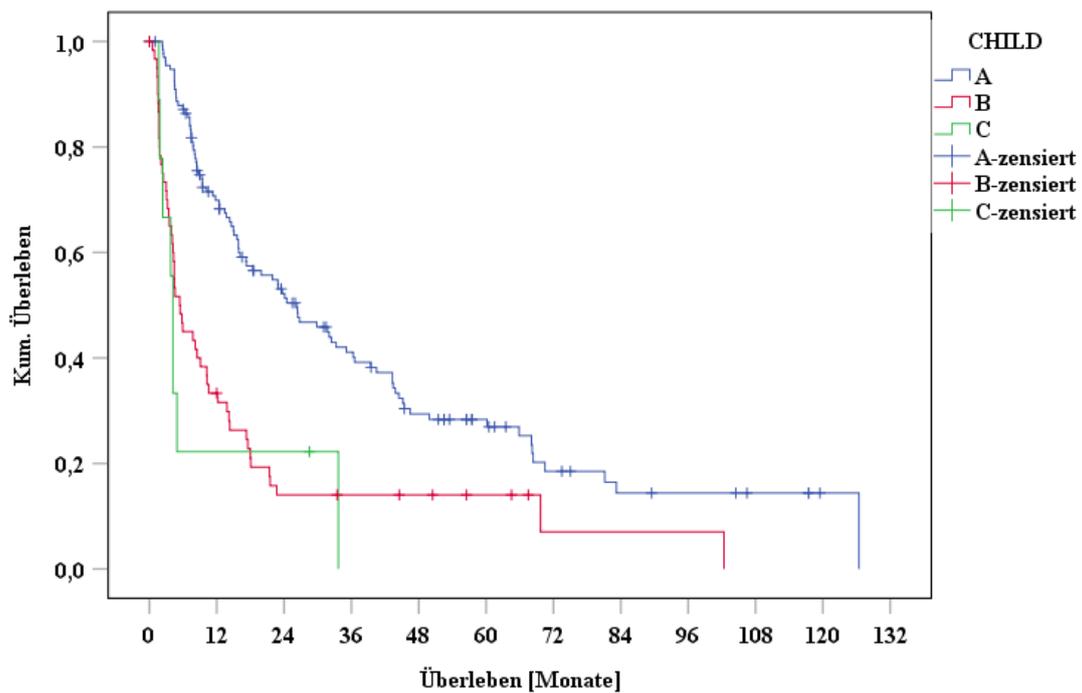


Abbildung 14: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patientengruppen abhängig von den Child-Pugh Stadien (n=204)

Tabelle 8: 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten und medianes Überleben bei Patienten in Abhängigkeit von Zirrhosestatus und der Child-Pugh Stadien

Patientengruppe	n	1-JÜ	3-JÜ	5-JÜ	Median [Monate]
Gesamtkohorte	299	59,4%	37,0%	27,1%	17,5
Keine Zirrhose	61	71,2%	57,9%	45,1%	48,8
Zirrhose	216	57,8%	32,7%	23,5%	15,9
CHILD A	134	69,9%	41,1%	28,4%	26,3
CHILD B	61	33,3%	14,0%	14,0%	5,4
CHILD C	9	22,2%	0%	0%	4,2
Zirrhosestatus unklar	22	42,9%	20,4%	13,6%	9,4

3.2.4. Überleben in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium und der Therapieform

Die Patienten im Stadium BCLC 0 haben mit einem Gesamtüberleben von 59,7% den Median im Beobachtungszeitraum nicht erreicht; das mittlere Überleben betrug 73,4 Monate (95% CI; 47,7-99,0). In der Patientengruppe im Stadium BCLC A lag das mediane Überleben bei 68,1 Monaten (95% CI; 44,3-91,8), während es im Stadium BCLC B 22,9 Monate (95% CI; 16,0-29,8) betrug. Im Stadium BCLC C lag das mediane Überleben bei 5,9 Monaten (95% CI; 4,4-7,5) und im Stadium BCLC D bei 1,9 Monaten (95% CI; 1,2-2,5). Die Überlebenszeiten der BCLC Stadien waren gesamt betrachtet signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich im Vergleich von Stadium 0 mit Stadium A ($p = 0,39$).

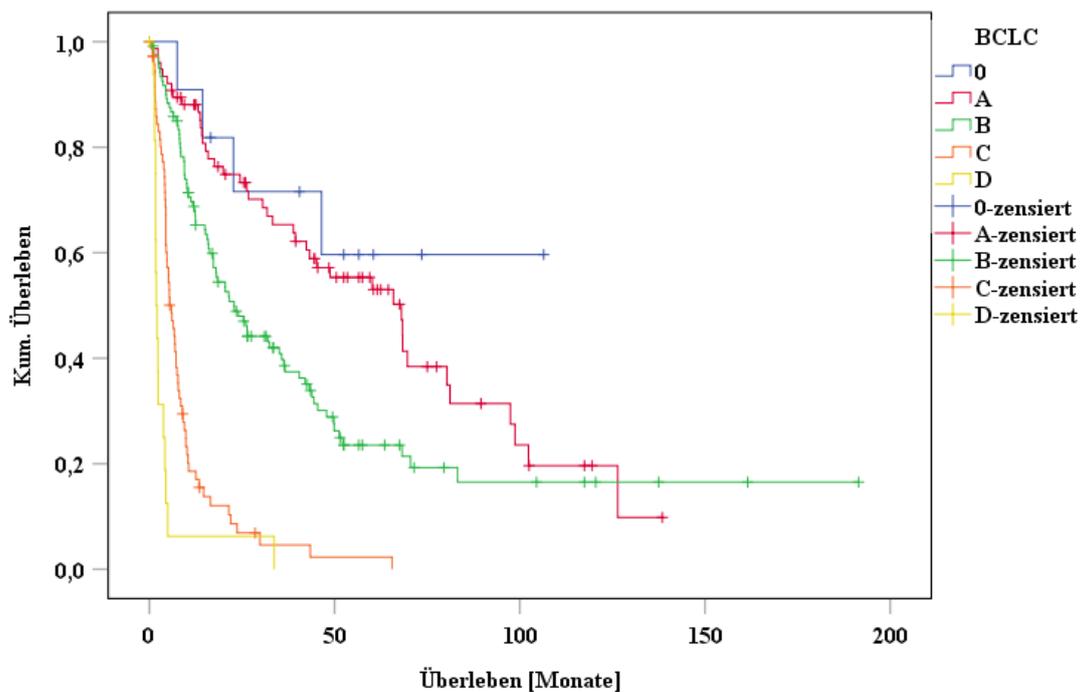


Abbildung 15: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patientengruppen abhängig von den BCLC-Stadien (n=298)

Einen Überblick über die Jahresüberlebensraten und das mediane Überleben in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten und medianes Überleben in den BCLC-Stadien

Patientengruppe	n	1-JÜ	3-JÜ	5-JÜ	Median [Monate]
Gesamtkohorte	299	59,4%	37,0%	27,1%	17,5
BCLC					
0	11	90,9%	71,6%	59,7%	-
A	77	88,1%	65,3%	55,3%	68,1
B	121	68,8%	39,7%	23,5%	22,9
C	72	18,6%	4,6%	2,3%	5,9
D	17	6,3%	0,0%	0,0%	1,9

Das mediane Überleben der verschiedenen Therapiegruppen ist in Tabelle 10 dargestellt. In der Gruppe, die eine Lebertransplantation erhalten hat, war nur ein Patient verstorben, sodass der Median nicht erreicht wurde. Das mittlere Überleben in dieser Gruppe betrug 123,7 Monate (95% CI; 99,4-147,9).

Tabelle 10: Medianes Überleben in Monaten in Abhängigkeit der Erstlinientherapien

Therapie	LTX	Resektion	RFA	TACE	SIRT	Sorafenib	Keine
Median [Monate]	-	60,2	44,5	20,5	7,2	5,9	4,5
95% CI		37,9-82,4	28,5-60,4	16,2-24,8	3,1-11,3	3,0-8,9	3,8-5,2

In gesamter Betrachtung der verschiedenen Therapien zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten ($p < 0,01$) sh. Abbildung 16. Zwischen den Gruppen mit einer Sorafenib- vs. keiner Therapie gab es z.B. keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,46$). In Abbildung 17 ist allerdings zu erkennen, dass es erst nach 12 Monaten zu einem Überschneiden der beiden Kaplan-Meier Kurven kommt; bis dahin ist ein Überlebensvorteil der Sorafenib-Gruppe zu sehen.

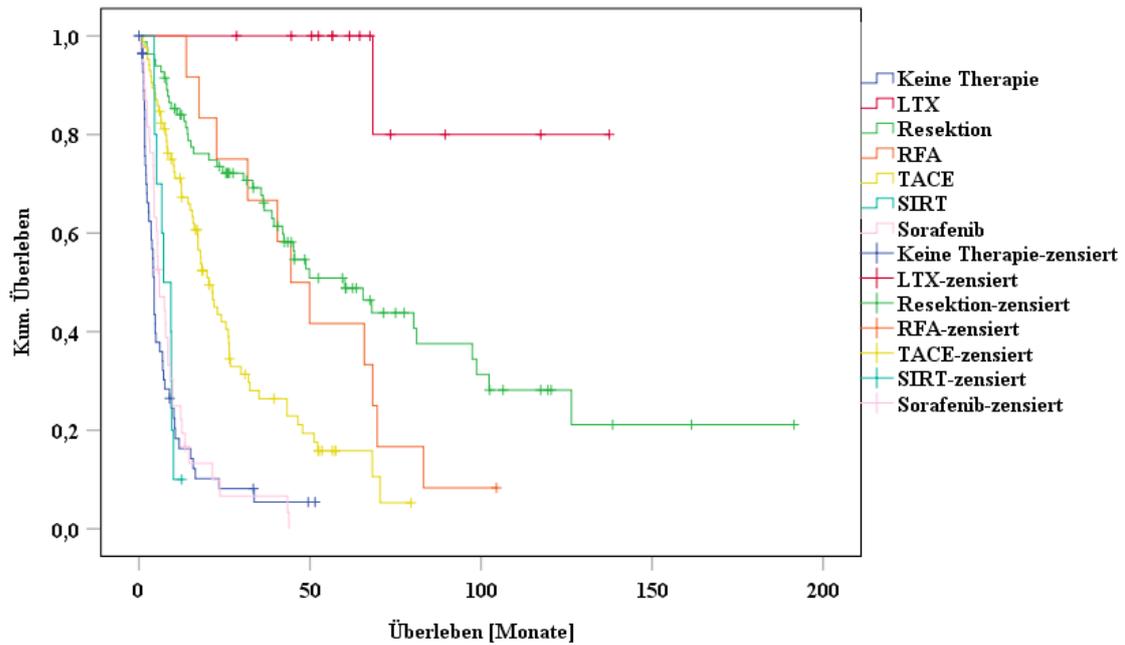


Abbildung 16: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patientengruppen abhängig von der Erstlinientherapie (n=299)

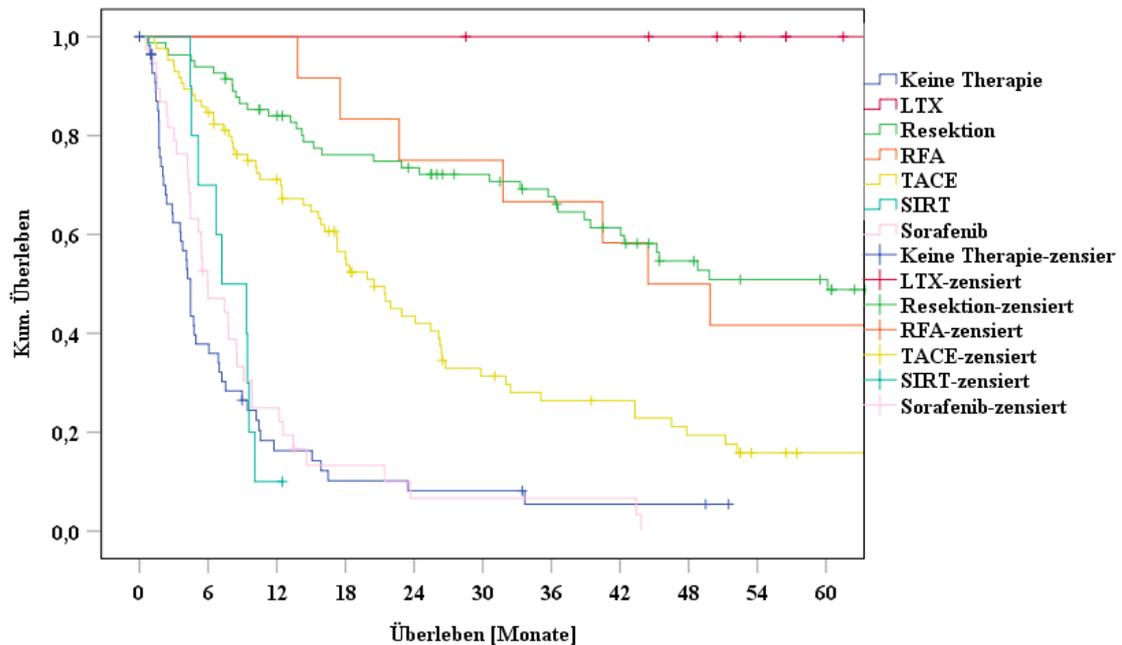


Abbildung 17: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patientengruppen abhängig von der Erstlinientherapie (n=299) über 60 Monate

3.2.5. Überleben in Abhängigkeit vom AFP-Wert

Die Patientengruppe mit einem initialen AFP-Wert von ≤ 20 ng/ml zeigte das längste mediane Überleben mit 25,5 Monaten (95% CI; 10,1-40,8) vgl. Abbildung 18. Bei einem AFP-Wert von 20-200 ng/ml lag das mediane Überleben bei 18,4 Monaten (95% CI; 9,5-27,2), bei 200-400 ng/ml war das mediane Überleben 14,6 Monate (95% CI; 6,2-23,1). Das niedrigste mediane Überleben hatten die Patienten mit einem AFP ≥ 400 ng/ml mit 8,3 Monaten (95% CI; 6,0-10,6). Diese Patientengruppe zeigte im Vergleich zu den Patientengruppen mit einem AFP-Wert von < 20 ng/ml als auch 20-200 ng/ml ein signifikant niedrigeres Überleben ($p < 0,01$). Zwischen den anderen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Überlebenszeiten.

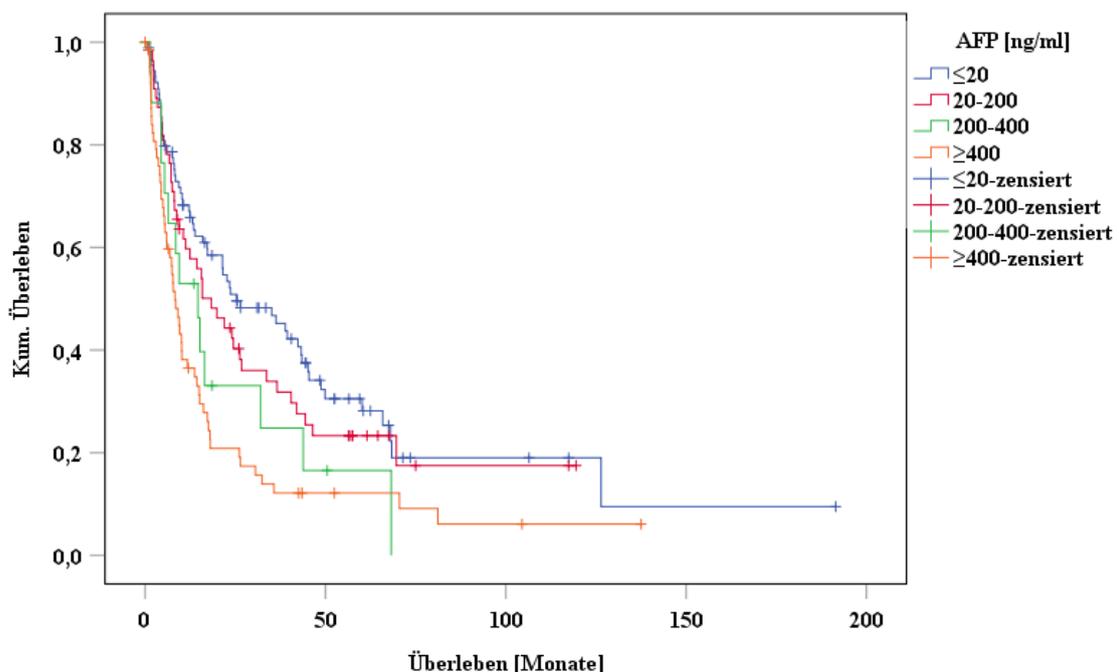


Abbildung 18: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier abhängig vom AFP-Wert. Die Patienten wurden in Gruppen aufgeteilt mit Werten in ng/ml von ≤ 20 , 20-200, 200-400 und ≥ 400 (n=228)

3.2.6. Überleben in Abhängigkeit der erhobenen Laborparameter

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen in Abhängigkeit der erhobenen Laborparameter sind in Tabelle 11 und den Abbildungen 19-28 dargestellt.

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit für den Parameter **GOT**, bei Werten >50 U/l war die Überlebenszeit signifikant niedriger ($p<0,01$).

Der Parameter **GPT** zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($p=0,41$).

Die Patientengruppe mit einem erhöhten **Bilirubin** ($>1,1$ mg/dl) zeigte ein signifikant niedrigeres Überleben ($p=0,02$) als die Gruppe mit normwertigem Bilirubin.

Die Patientengruppe mit einem erhöhten **INR** ($>1,3$) zeigte ein signifikant niedrigeres Überleben als die Vergleichsgruppe ($p<0,01$).

Kein signifikanter Unterschied im Überleben zeigte sich zwischen den beiden Subgruppen (Cut-Off $0,95$ mg/dl) des Parameters **Creatinin**.

Die Patientengruppe mit einem erniedrigten **Albumin** ($\leq 3,5$ g/dl) überlebte signifikant kürzer als die Vergleichsgruppe im Normbereich ($p<0,01$).

Bei dem Laborparameter **Hämoglobin** wurden nur die Gruppen von ≤ 12 und $12-17$ g/dl betrachtet, da nur ein einzelner Patient der Kohorte einen Wert über der Norm aufwies.

Es zeigte sich ein signifikant niedrigeres Überleben in der Gruppe mit einem erniedrigten Hämoglobin-Wert ($p<0,01$).

Bei den Subgruppen der **Thrombozyten**-Werte zeigte sich ein signifikant niedrigeres Überleben bei Werten von $>350.000/\mu\text{l}$ im Vergleich zu den Gruppen mit niedrigeren Werten ($p<0,01$ im Vergleich zur Gruppe $<150.000/\mu\text{l}$ und $p=0,01$ im Vergleich zur Gruppe $150.000-350.000/\mu\text{l}$). Zwischen den beiden Untergruppen mit Werten $<150.000/\mu\text{l}$ und $150.000-350.000/\mu\text{l}$ zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben ($p=0,89$).

Die Patientengruppe mit erhöhten **Leukozyten** ($>10.000/\mu\text{l}$) überlebte signifikant kürzer als die Gruppen mit normwertigen oder erniedrigten Leukozyten ($p<0,01$). Zwischen den Gruppen mit normalen und erniedrigten Leukozyten zeigte sich kein signifikanter Überlebensunterschied ($p=0,26$).

In der Gesamtkohorte hatten nur 3 Patienten Werte von **Natrium** über der Norm. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied dieser Gruppe zu den Patienten mit normwertigem oder erniedrigten Natriumwerten. Zwischen letzteren zwei Gruppen zeigte sich ein signifikanter Überlebensunterschied, die Patienten mit erniedrigten Natriumwerten (≤ 135 mmol/l) lebten signifikant kürzer ($p<0,01$).

Tabelle 11: Überblick über die erhobenen Laborparameter mit deren Cut-Off-Werten, Anzahl n der Patienten und dem medianen Überleben mit 95% Konfidenzintervall. Der Log-Rank entspricht dem p-Wert bei Gesamtvergleich der Subgruppen.

Laborparameter	Cut-Off	n	Median [Monate]	95% CI	Log-Rank
GOT [U/l]	≤50	97	26,3	14,0-38,5	p<0,01
	>50	157	9,8	7,1-12,6	
GPT [U/l]	≤50	159	17,2	10,7-23,8	p=0,41
	>50	119	16,2	9,9-22,5	
Bilirubin [mg/dl]	≤1,1	168	23,5	16,8-30,1	p=0,02
	>1,1	104	9,4	6,4-12,4	
INR	≤1,3	220	21,9	15,3-28,6	p<0,01
	>1,3	54	8,2	6,2-10,2	
Creatinin [mg/dl]	≤0,95	159	17,5	10,8-24,3	p=0,31
	>0,95	116	14,6	7,2-22,0	
Albumin [g/dl]	≤3,5	84	5,1	3,8-6,4	p<0,01
	3,5-5,5	178	26,4	17,0-33,9	
Hämoglobin [g/dl]	≤12	79	5,4	3,3-7,5	p<0,01
	12-17	197	26,3	18,9-33,6	
Thrombozyten [n*1000/μl]	≤150	135	17,2	11,7-22,8	p=0,01
	150-350	127	19,9	10,9-29,0	
	≥350	15	5,4	3,8-7,1	
Leukozyten [n*1000/μl]	≤5	77	15,9	9,4-22,3	p<0,01
	5-10	171	21,4	11,2-31,6	
	≥10	29	4,5	0,9-8,1	
Natrium [mmol/l]	≤135	59	7,4	3,0-11,8	p<0,01
	135-145	214	23,5	14,3-32,6	
	≥145	3	14,3	0,0-33,9	

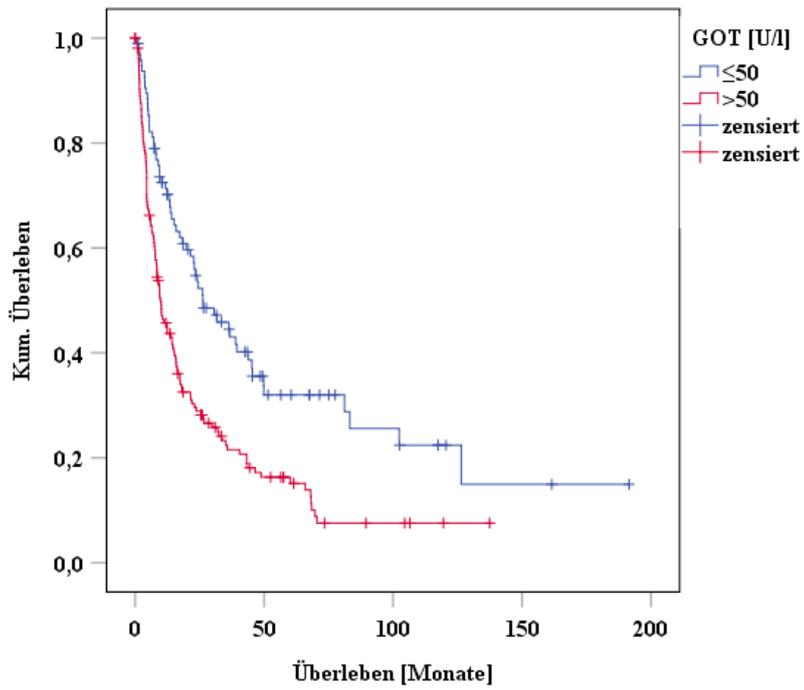


Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes der GOT (Cut-Off 50 [U/l])

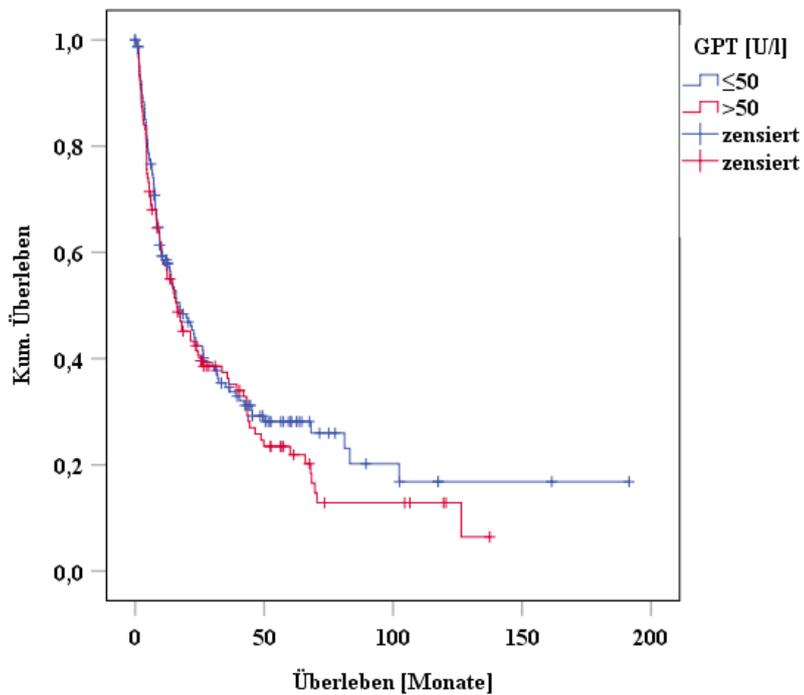


Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes der GPT (Cut-Off 50 [U/l])

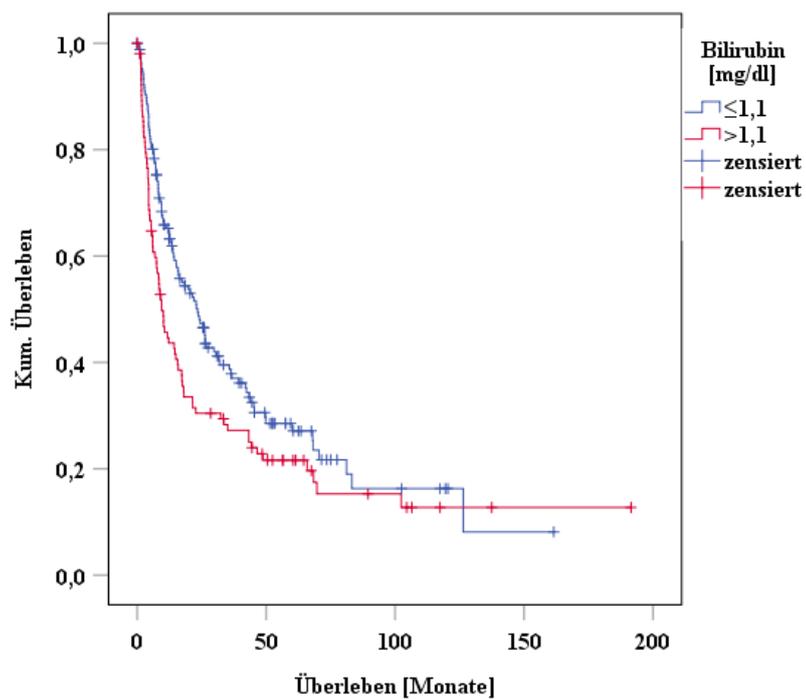


Abbildung 21: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes des Bilirubin (Cut-Off 1,1 [mg/dl])

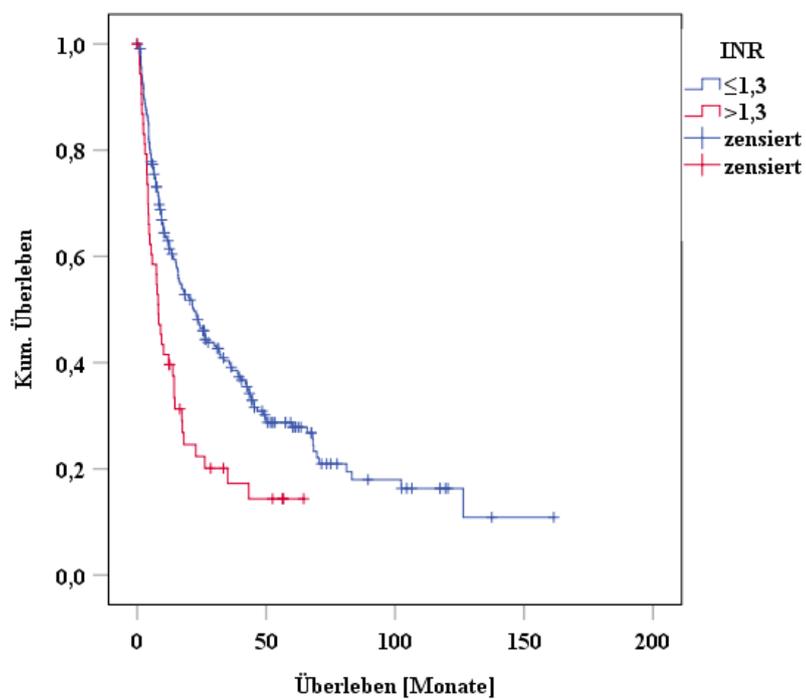


Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der INR (Cut-Off 1,3)

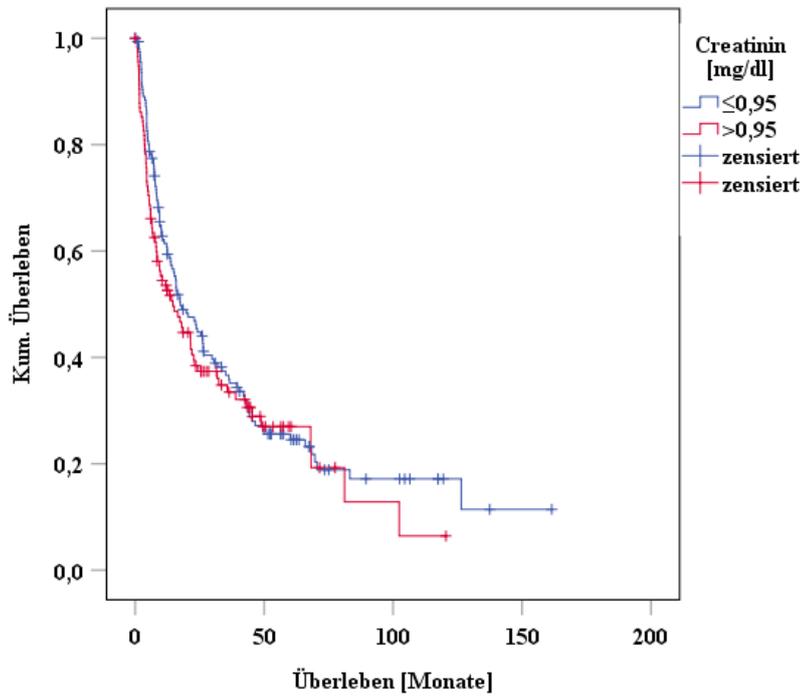


Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes des Creatinin (Cut-Off 0,95 [mg/dl])

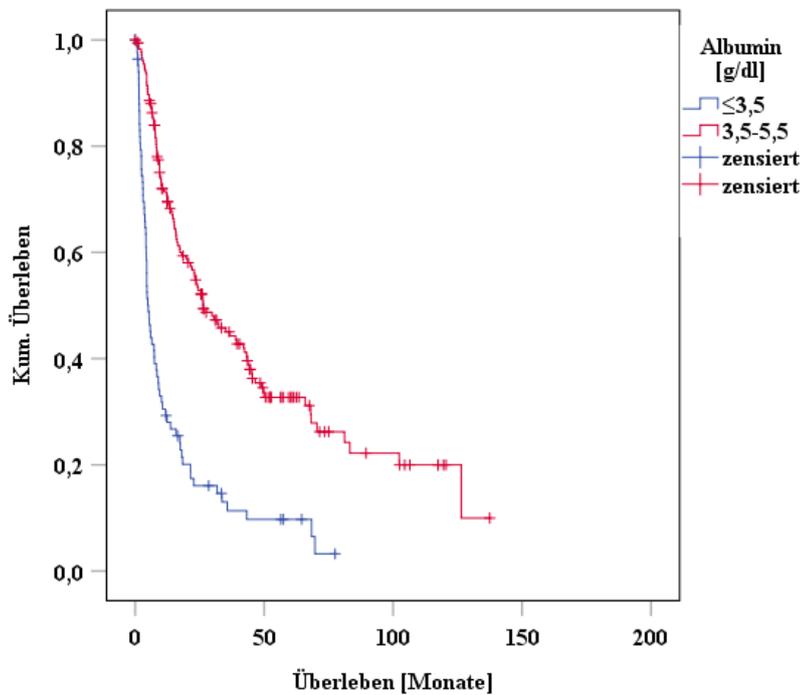


Abbildung 24: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes des Albumin (Cut-Off 3,5 [g/dl])

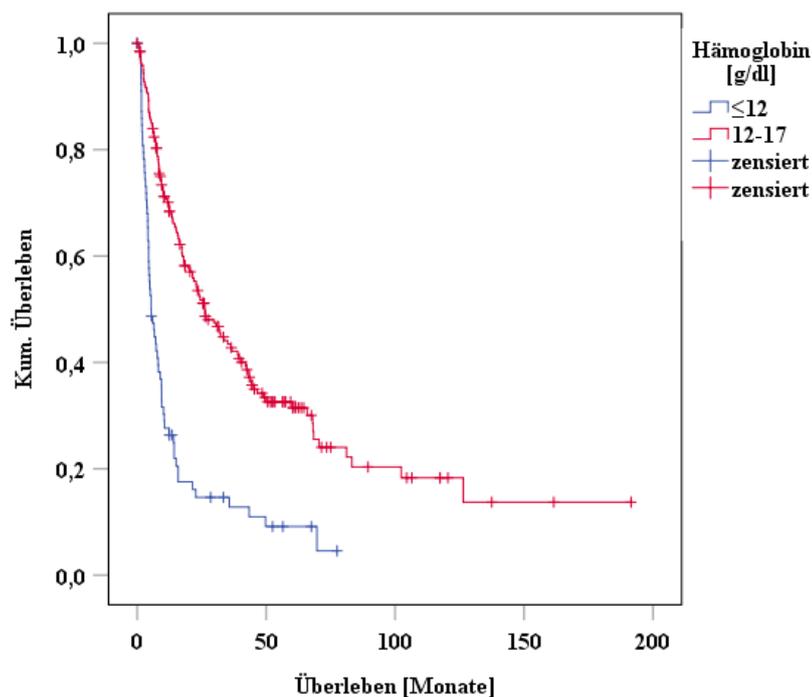


Abbildung 25: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes des Hämoglobin (Cut-Off 12 [g/dl])

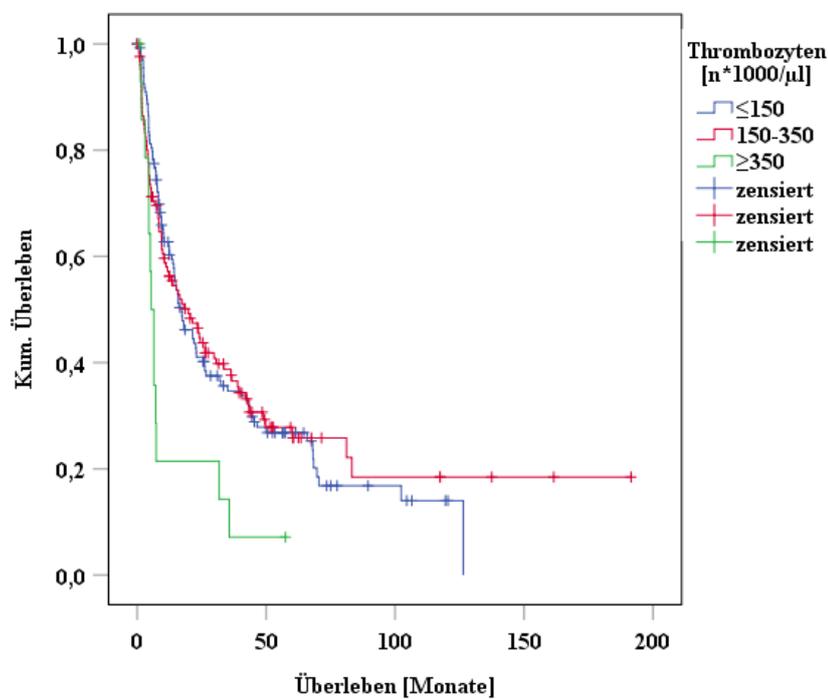


Abbildung 26: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes der Thrombozyten (Cut-Off 150/350 [n*1000/μl])

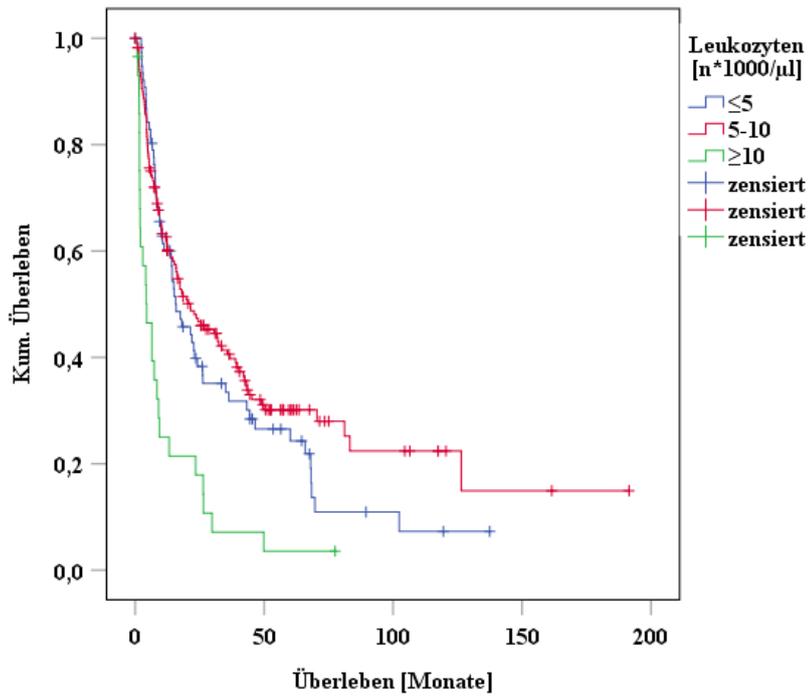


Abbildung 27: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes der Leukozyten (Cut-Off 5/10 [n*1000/μl])

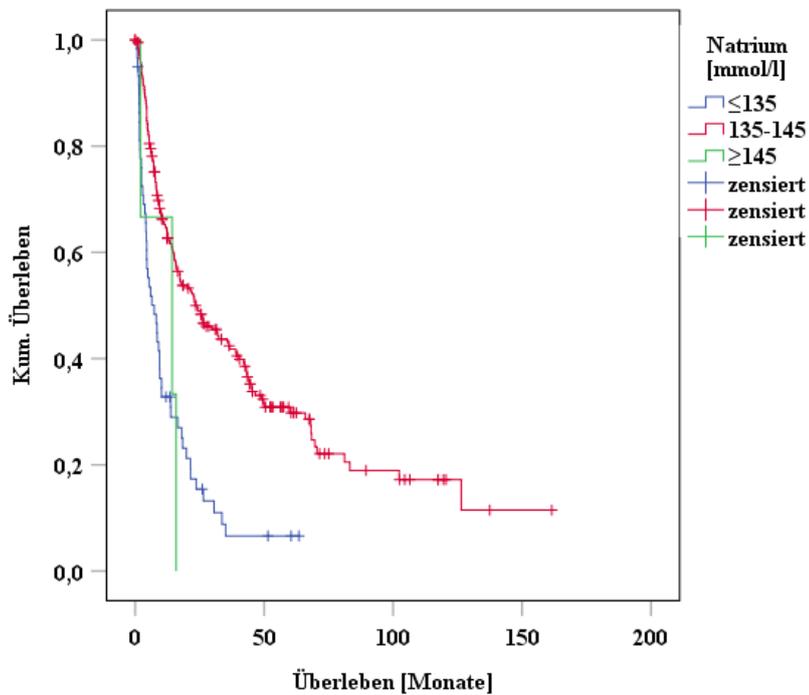


Abbildung 28: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes von Natrium (Cut-Off 135/145 [mmol/l])

3.3. Entwicklung eines Scores zur Prognoseeinschätzung

3.3.1. Berechnung des Scores

Zusammen mit dem Basismodell aus BCLC-Stadium, Geschlecht und Alter erwies sich in der Cox-Regression die Kombination aus den Parametern Zirrhose/GOT/INR/Thrombozyten als signifikant im Gesamtmodell.

Es wurde unterschieden in Zirrhose vorhanden oder nicht vorhanden. Für die Entwicklung des Scores wurden die Patienten mit unklarem Status als Patienten mit vorhandener Zirrhose gewertet, da sich in Betrachtung der Überlebenskurven der drei Gruppen (Zirrhose Ja/Nein/Unklar) kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Zirrhose und unklarem Status, wohl aber jeweils zu den Patienten ohne Zirrhose zeigte (s. 3.2.3).

Für die GOT wurde als Cut-off 50 [U/l] gewählt.

Der Cut-Off für die INR wurde bei 1,5 gesetzt, hier zeigte sich ein signifikant ($p < 0,01$) kürzeres medianes Überleben von 7,5 Monaten (95% CI; 1,1-13,8) für die 27 Patienten oberhalb des Cut-Offs gegenüber 20,5 Monaten (95% CI; 14,7-26,3) für die restlichen 247 Patienten sh. Abbildung 29.

Für die Thrombozytenzahl wurde als Cut-off 300.000/ μ l gewählt, hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten der zwei Gruppen ($p < 0,01$) sh. Abbildung 30. Die Gruppe mit Thrombozyten $> 300.000/\mu$ l umfasste 36 Patienten und wies ein medianes Überleben von 5,4 Monaten (95% CI; 4,2-6,7) auf. Die Gruppe unterhalb des Cut-Offs umfasste 241 Patienten mit einem medianen Überleben von 20,5 Monaten (95% CI; 15,1-25,9).

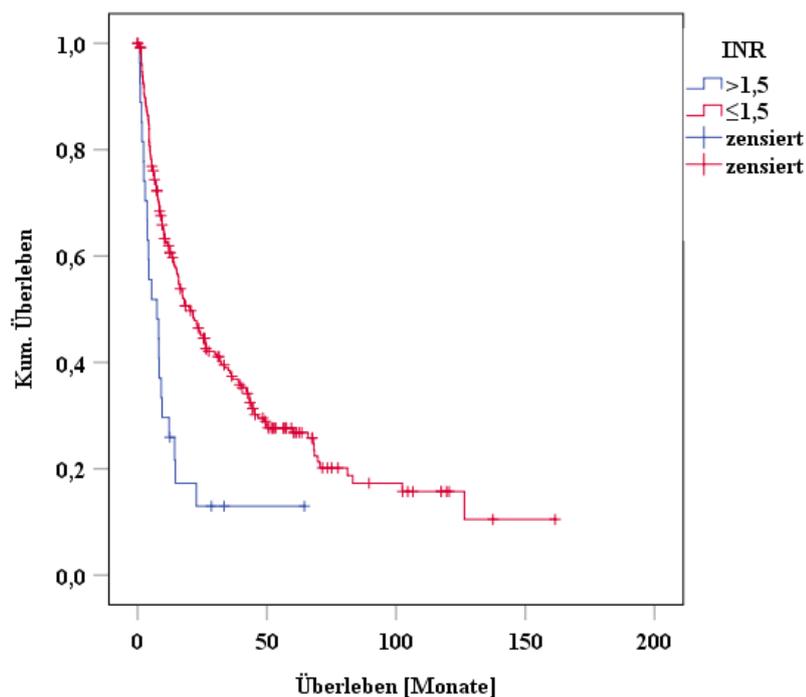


Abbildung 29: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der INR (Cut-Off 1,5)

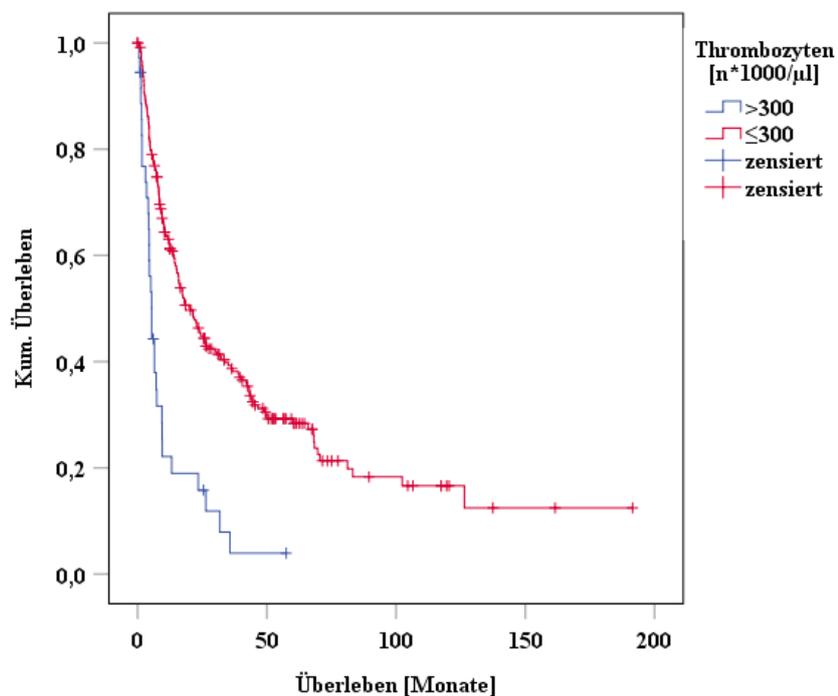


Abbildung 30: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes der Thrombozyten (Cut-Off 300 [n*1000/µl])

Die Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Ergebnisse des Cox-Regressionsmodell. Insgesamt wurde das Modell auf der Basis von 247 Fällen analysiert, bei welchen alle der verwendeten Parameter in der Datenerhebung vorhanden waren.

Tabelle 12: Signifikanzniveau und Hazard Ratios (mit 95% Konfidenzintervall) der Parameter BCLC, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Zirrhose (Ja/Nein), INR (Cut-Off 1,5), GOT (Cut-Off 50 U/l) und Thrombozyten (Cut-Off 300.000 μ l) im Cox-Regressionsmodell				
Variablen	Signifikanz	Exp (B)	95 % CI für Exp (B)	
BCLC	0,000			
BCLC [81]	0,000	0,063	0,020	0,197
BCLC [81]	0,000	0,099	0,052	0,189
BCLC (3)	0,000	0,147	0,082	0,264
BCLC [81]	0,002	0,397	0,223	0,707
Geschlecht	0,882	0,968	0,631	1,489
Alter bei ED	0,047	1,016	1,000	1,032
Zirrhose	0,005	2,013	1,236	3,278
INR	0,008	1,900	1,183	3,052
GOT	0,038	1,436	1,020	2,022
Thrombozyten	0,000	2,988	1,915	4,662

Die Punktevergabe für den Score wurde an die Hazard Ratios angelehnt:

Zirrhose vorhanden	2 Punkte
INR > 1,5	2 Punkte
GOT > 50 U/l	1,5 Punkte
Thrombozyten > 300.000/ μ l	3 Punkte

Somit betrug die Range 0-8,5 Punkten. Anhand der Punktwerte wurden vier Gruppen gebildet.

Gruppe 1	0 Punkte
Gruppe 2	≤ 2 Punkte
Gruppe 3	≤ 4 Punkte
Gruppe 4	> 4 Punkte

3.3.2. Die Ergebnisse des Scores in der Würzburger Kohorte

Die Verteilung der Score-Gruppen und deren mittleres und medianes Überleben in der Würzburger Kohorte sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Anzahl der Patienten in den jeweiligen Score-Gruppen und deren mittleres und medianes Überleben in Monaten mit 95% Konfidenzintervall			
Score-Gruppe	n	Mittelwert mit 95% CI	Median mit 95%CI
1	27	93,4 (63,5-123,4)	-
2	72	42,9 (31,1-54,7)	23,5 (15,0-32,0)
3	126	25,4 (19,4-31,4)	11,3 (5,9-16,7)
4	22	8,4 (4,5-12,3)	4,5 (1,4-7,7)
<i>Gesamt</i>	<i>247</i>	<i>36,3 (29,2-43,5)</i>	<i>15,0 (11,7-18,3)</i>

Die Überlebenszeitanalysen der Score-Gruppen sind in Abbildung 31 zu sehen. Zwischen den einzelnen Score-Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede im Überleben ($p < 0,01$). Die Patienten mit niedrigeren Score-Werten überlebten länger als die Patienten mit höheren Score-Werten.

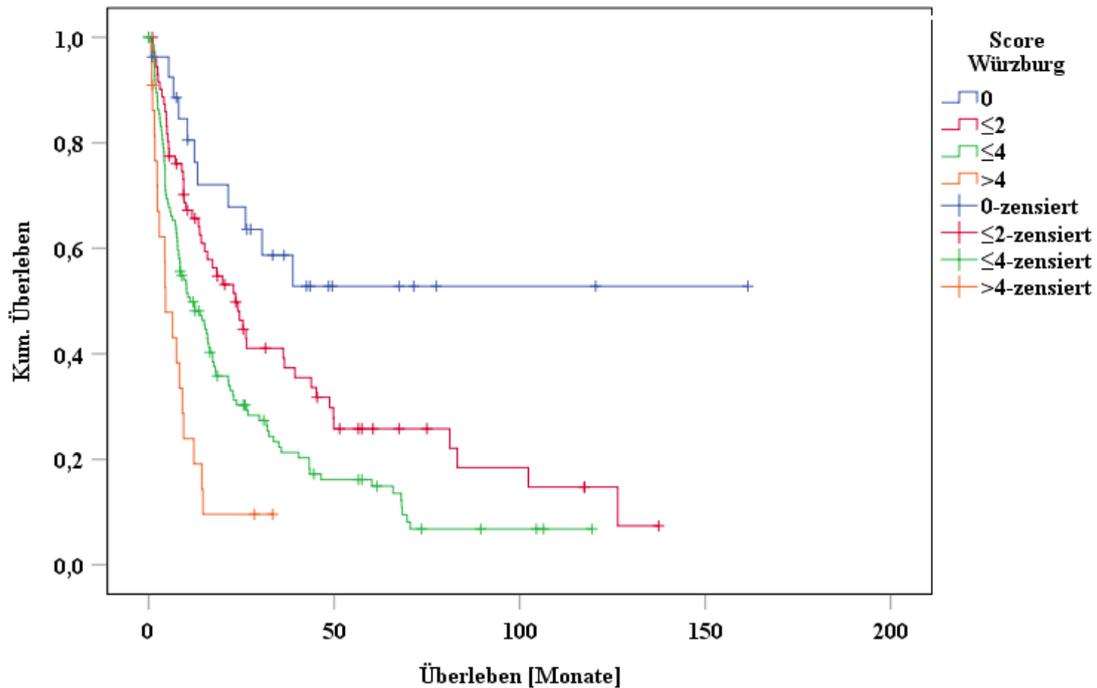


Abbildung 31: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit von den Score-Gruppen (n=247)

In den Abbildungen 32 und 33 werden die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den Score-Gruppen für die Patienten mit bzw. ohne Leberzirrhose getrennt betrachtet. Es

zeigten sich bei beiden Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den Score-Gruppen ($p < 0,01$ für die Patienten mit Zirrhose; $p = 0,025$ für die Patienten ohne Zirrhose).

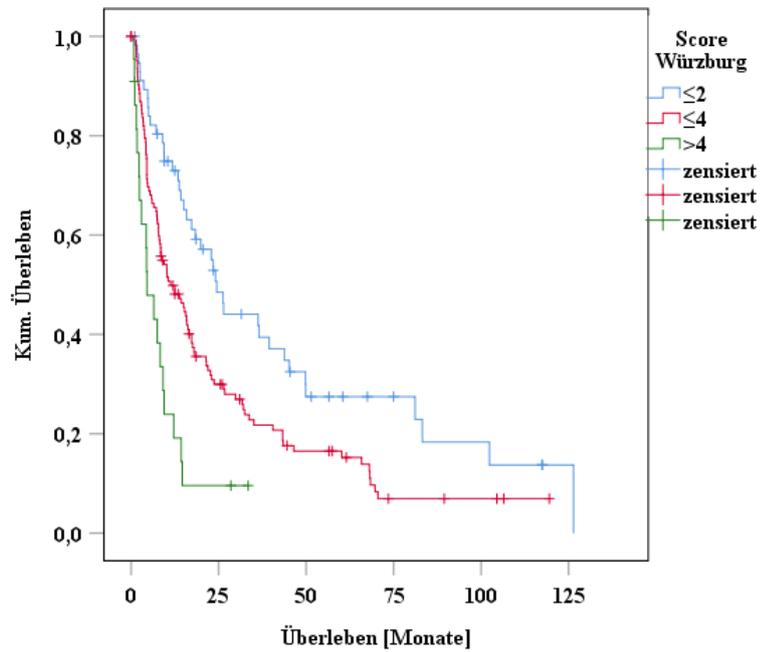


Abbildung 32: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patienten mit Zirrhose (n=203) in Abhängigkeit von den Score-Gruppen

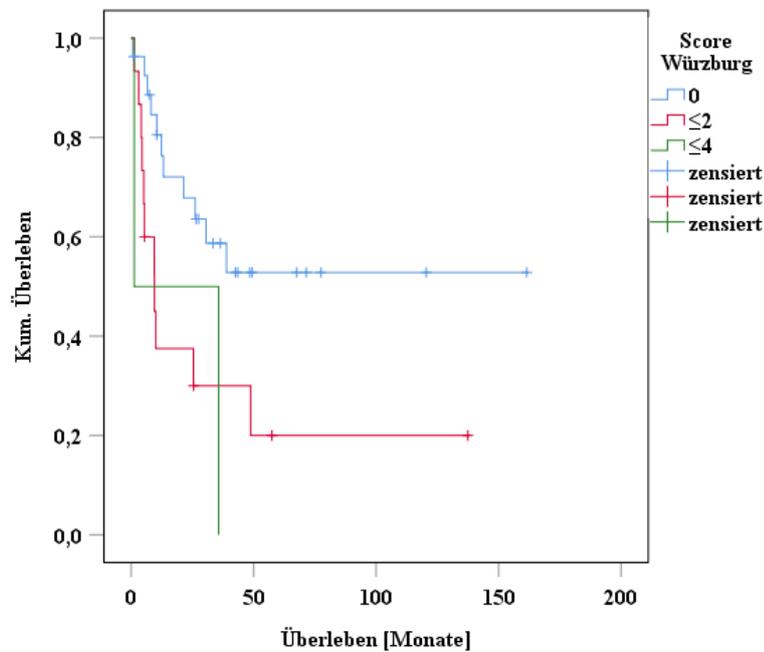


Abbildung 33: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patienten ohne Zirrhose (n=44) in Abhängigkeit von den Score-Gruppen

Betrachtet man die Überlebenszeiten separat für die BCLC-Stadien (vgl. Abbildungen 34-38) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Score-Gruppen im BCLC-Stadium 0 ($p=0,013$) und B ($p<0,01$), nicht aber für die restlichen BCLC-Stadien.

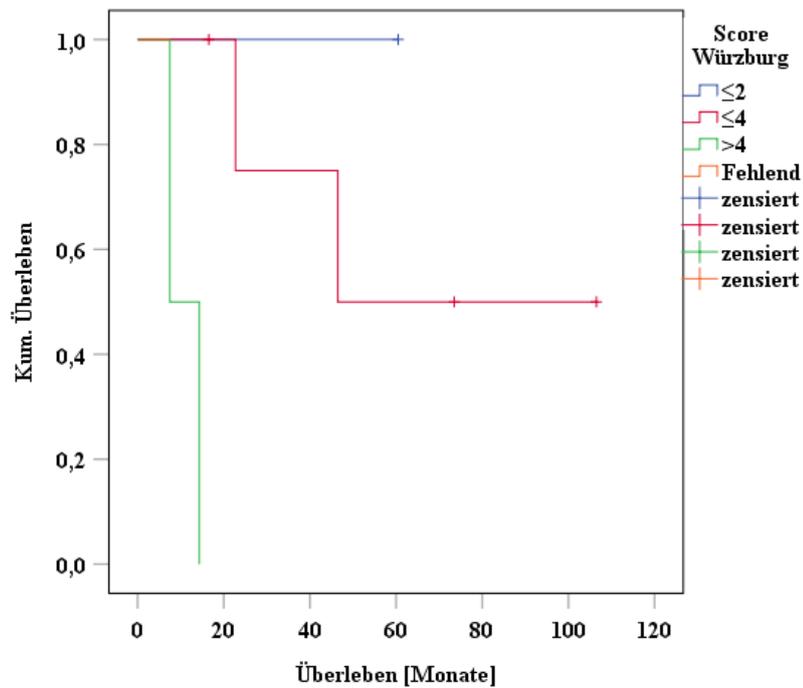


Abbildung 34: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Score-Gruppen in der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium 0 (n=8)

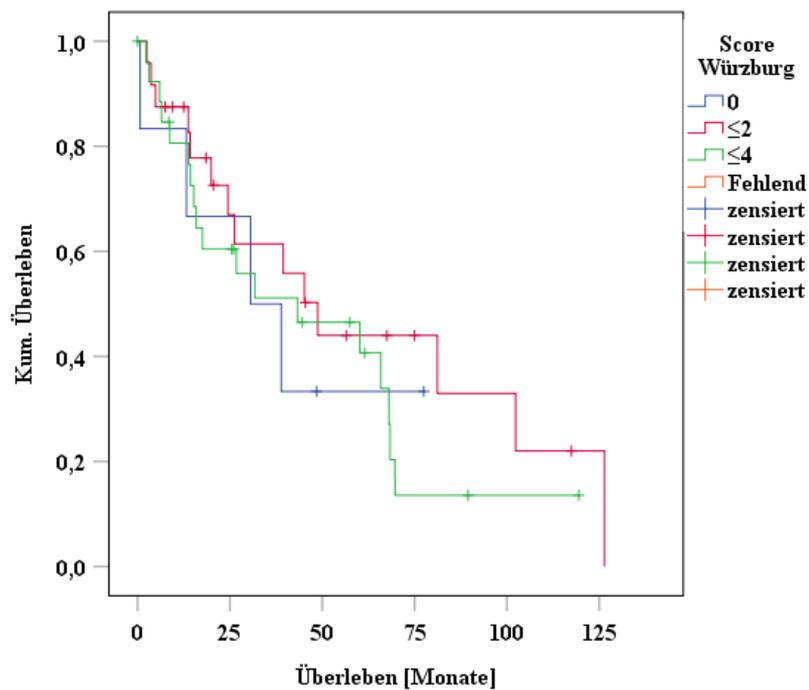


Abbildung 35: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Score-Gruppen in der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium A (n=57)

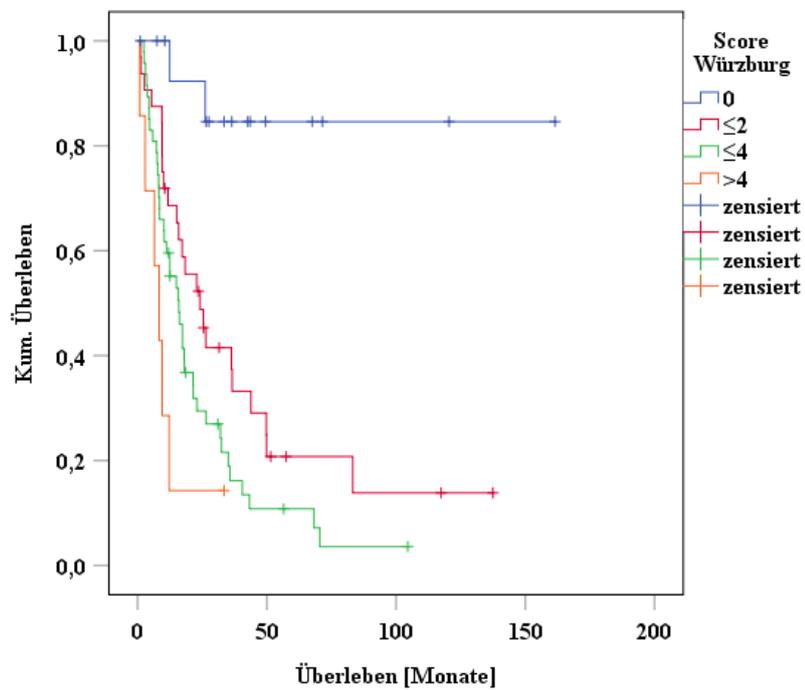


Abbildung 36: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Score-Gruppen in der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium B (n=102)

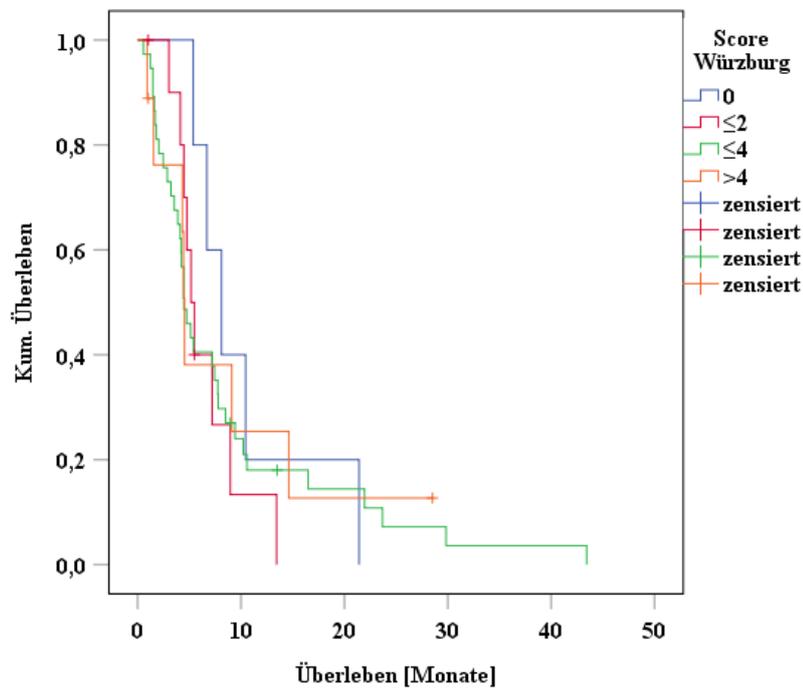


Abbildung 37: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Score-Gruppen in der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium C (n=62)

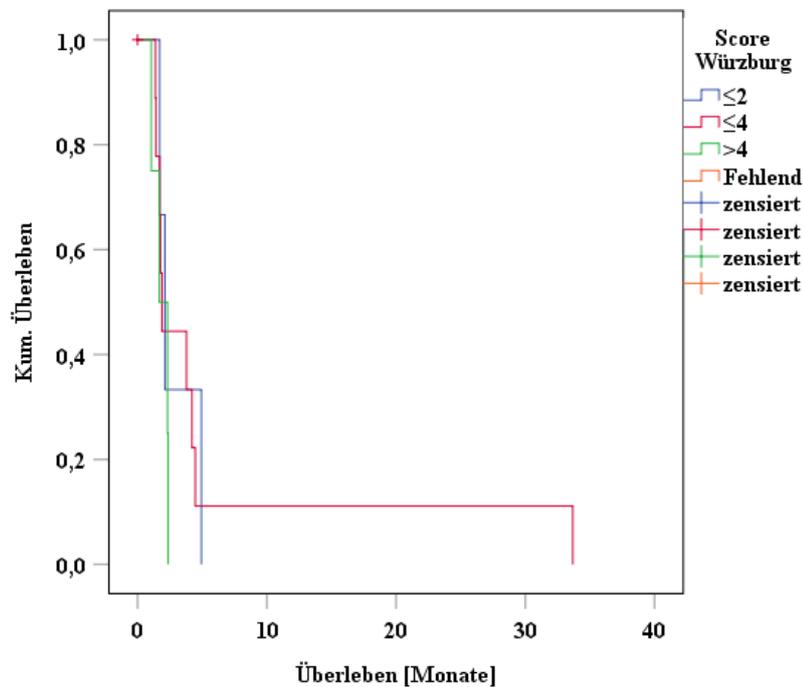


Abbildung 38: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Score-Gruppen in der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium D (n=17)

3.3.3. Validierung des Scores an der Wiener Kohorte

Die Kohorte des Uniklinikums Wien umfasste insgesamt 1050 Patienten mit mittlerem Alter von 62,8 Jahren, davon waren 82,5% männlich und 17,5% weiblich. Eine Zirrhose war bei 91,5% der Patienten diagnostiziert. Das mittlere Überleben der Gesamtkohorte betrug 28,8 Monate (95% CI; 26,0-31,7) und das mediane Überleben 13,2 Monate (95% CI; 11,7-14,7). Eine Gegenüberstellung der Würzburger und Wiener Kohorte in verschiedenen Charakteristika und Laborparameter ist in Tabelle 14 zu sehen.

Tabelle 14: Gegenüberstellung der Würzburger und Wiener Kohorte. Alter/MELD/Laborparameter wurden als Mittelwerte mit SD angegeben.		
	Würzburg	Wien
Patientenanzahl	299	1050
Alter	66,0 ± 0,6	62,8 ± 0,3
Geschlecht (m/w)	83,3% /16,7%	82,5% /17,5%
Zirrhose Ja/Nein/Unklar	72,2% / 20,4% / 7,4%	91,5% / 8,5%
CHILD A/B/C	65,7% / 29,9% / 4,4%	46,8% / 33,0% / 20,3%
MELD	11,3 ± 0,4	12,3 ± 0,2
BCLC		
0+A	29,5%	18,6%
B	40,6%	25,0%
C	24,2%	35,9%
D	5,7%	20,5%
Grunderkrankungen	41,4% Äthyltoxisch 24,2% Hepatitis C 12,6% Äthyltoxisch + Hep. C 14,1% Hepatitis B 2,5% NASH 5,1% Sonstiges	41,3 % Äthyltoxisch 30,4 % Hepatitis C 9,5 % Hepatitis B 3,8 % NASH 15,0 % Sonstiges
Überleben [Monate]		
Median	17,5 (95% CI; 12,6-22,5)	13,2 (95% CI; 11,7-14,7)
Mittelwert	46,0 (95% CI; 37,4-54,6)	28,8 (95% CI; 26,0-31,7)
Laborparameter		
GOT [U/l]	110,0 ± 198,0	81,8 ± 97,5
INR	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,4
Thrombozyten [n*1000/µl]	180,8 ± 112,0	154,0 ± 98,6
Bilirubin [mg/dl]	1,8 ± 3,1	2,6 ± 4,3
Albumin [g/dl]	3,8 ± 0,65	3,6 ± 0,7
AFP [ng/ml]	10.488,2 ± 80.509,4	7.414,6 ± 70320,0

Die Verteilung der Score-Gruppen und deren mittleres und medianes Überleben in der Wiener Kohorte wurden in Tabelle 15 dargestellt, die Überlebenszeiten in Abbildung 39. In Gesamtbetrachtung der Score-Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeiten ($p < 0,01$), die Patienten mit niedrigeren Score-Werten überlebten länger. Im Vergleich der Score-Gruppe 1 und 2 zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,184$).

Tabelle 15: Anzahl der Patienten in den jeweiligen Score-Gruppen und deren mittleres und medianes Überleben in Monaten mit 95% Konfidenzintervall			
Score-Gruppe	n	Mittelwert mit 95% CI	Median mit 95% CI
1	61	40,2 (27,2-53,2)	21,7 (9,9-33,5)
2	364	33,9 (29,2-38,4)	18,3 (15,1-21,6)
3	472	28,6 (24,1-33,2)	11,5 (9,3-13,8)
4	147	10,3 (7,3-13,2)	3,1 (2,2-4,1)
<i>Gesamt</i>	<i>1044</i>	<i>28,9 (26,1-31,7)</i>	<i>13,3 (11,8-14,8)</i>

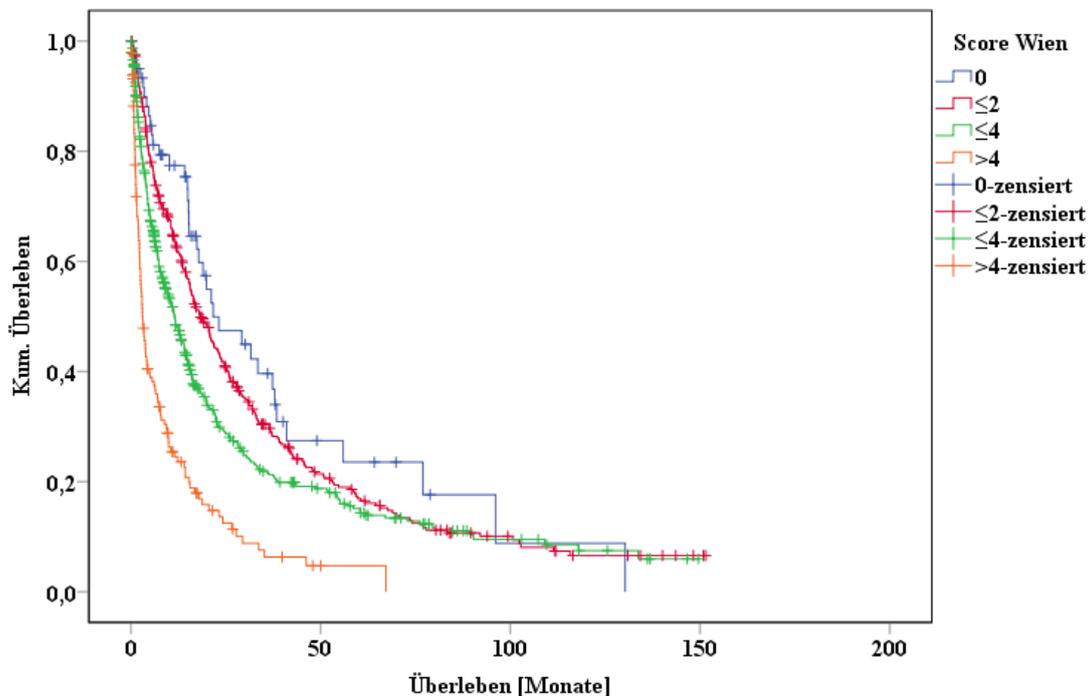


Abbildung 39: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Wiener Kohorte in Abhängigkeit von den Score-Gruppen (n=1044)

4. Diskussion

Das HCC unterliegt einer steigenden Inzidenz weltweit, in den westlichen Ländern auch durch zunehmende Prävalenzen von NAFLD/NASH. [9] Mehrere Scoring-Systeme zur prognostischen Einteilung und Ableitung von Therapieoptionen wurden in den letzten Jahren publiziert, im klinischen Alltag wird vorwiegend die BCLC-Klassifikation genutzt. Hier gibt es jedoch vor allem im Stadium B ein sehr heterogenes Patientengut, deren Prognoseeinschätzung weiter differenziert werden sollte, um die Therapieauswahl für die Patienten weiter zu optimieren. [78]

In dieser Arbeit wurden anhand einer retrospektiven Patientenkohorte von 299 Patienten mit HCC, die am Universitätsklinikum Würzburg behandelt wurden, zunächst laborchemische und klinische Parameter ausgewertet und auf ihre prognostische Wertigkeit untersucht. Es folgte die Entwicklung eines einfach zu berechnenden Scores, der auch im niedergelassenen Bereich unkompliziert anhand von Routinewerten (GOT, INR, Thrombozyten, Zirrhose Ja/Nein) ohne Kenntnis eines detaillierten Befundes der Bildgebung anwendbar ist.

Angelehnt an den Ergebnisteil wird zunächst die Kohortencharakterisierung und anschließend die Entwicklung und Ergebnisse des Scores auch in Zusammenschau mit vorbeschriebenen Scores, insbesondere des BCLC, diskutiert.

4.1. Patientencharakteristika

Die häufigsten hepatischen Grunderkrankungen in der Kohorte waren Alkoholabusus und Hepatitis C gefolgt von Hepatitis B und sonstigen Erkrankungen. Dies entspricht den in Deutschland beobachteten Häufigkeitsverteilungen. [4] Insgesamt konnte jedoch nur bei 66,8% der Patienten eine Grunderkrankung erhoben werden, was dem retrospektiven Design der Datenerhebung geschuldet ist. Hierbei fällt vor allem auf, dass die Diagnose NASH mit nur 2,5% der Patienten mit bekannter Grunderkrankung unterrepräsentiert ist. Bereits in der Normalbevölkerung liegt eine Prävalenz der NAFLD von 20-30% bzw. der NASH von 3% vor. [82] In der BRIDGE-Studie, in der multizentrisch retrospektive Daten von 18.031 Patienten mit HCC Erstdiagnose zwischen 2005 und 2012 erhoben wurden,

lag bei 10% der Patienten in der europäischen Kohorte (n=3466) eine NASH vor. [83] Gerade in den Industrieländern mit steigenden Prävalenzen von Adipositas und Diabetes mellitus spielt die NAFLD/NASH eine zunehmende Rolle für die Entwicklung von Leberzirrhosen und eines HCC. Außerdem kann ein HCC auch auf dem Boden einer NASH auf direktem Weg ohne Leberzirrhose entstehen. [84] Es gibt zunehmende Evidenz, dass ein großer Anteil der früheren „kryptogenen Zirrhosen“ auf eine NASH zurückzuführen ist. [9] [6] [85] Die Daten der Würzburger Kohorte wurden ab 2004 erhoben, zu diesem Zeitpunkt war die Sensibilität für das Thema noch geringer als heute. Des Weiteren erhielten nicht alle Patienten der Kohorte eine Leberbiopsie, welche zur Diagnose NASH hätte führen können. Es dürfte aber davon auszugehen sein, dass die Gruppe mit nicht klassifizierter Grunderkrankung einen deutlichen Anteil an NASH Erkrankungen enthält.

In der Würzburger Kohorte war eine Leberzirrhose nur bei 72,2% der Patienten diagnostiziert, bei 7,4% war die Diagnose aus der Krankenakte nicht eindeutig zu erheben. Betrachtet man jedoch die Überlebenskurven der drei Subgruppen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Zirrhose und denen mit unklarem Status. Die Patienten mit unklarem Status überlebten tendenziell sogar kürzer als die Patienten mit Zirrhose. Daher ist davon auszugehen, dass diese 7,4% der Kohorte ebenfalls eine Leberzirrhose aufwiesen. Diese Annahme würde sich auch mit den im allgemeinen beschriebenen Raten von 80-90% Zirrhosen bei HCC-Patienten decken. [8] Bei HCC-Patienten ohne Zirrhose ist bekannt, dass das Überleben vor allem von der Tumorlast und weniger von der Leberfunktion abhängt. Außerdem ist beschrieben, dass HCC-Patienten ohne Zirrhose sich bei Erstdiagnose aufgrund fehlender Screening-Maßnahmen häufig in späteren Stadien als die Patienten mit Zirrhose befinden. [86] [87] In der Würzburger Kohorte zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung der Tumorstadien bei den Patienten mit oder ohne Zirrhose. Allerdings ist die Anzahl der Patienten ohne Zirrhose mit 61 Patienten (20%), die auf 5 Tumorstadien verteilt werden, relativ klein. Im Überleben zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied; die Patienten ohne Zirrhose überlebten signifikant länger als Patienten mit Zirrhose oder unklarem Status.

Das im Vergleich längere Überleben der Patienten ohne Zirrhose in der Würzburger Kohorte wird sich somit nicht durch eine unterschiedliche Verteilung der Tumorstadien,

sondern vor allem durch die Abwesenheit der Zirrhose an sich erklären. Mit dem Vorliegen einer Zirrhose wird die Prognose von HCC-Patienten sowohl durch die Komplikationen der Zirrhose selbst, als auch durch eventuelle Einschränkungen der Indikationsstellung für Therapieverfahren (z.B. der Resektion) weiter limitiert.

4.2. Score

4.2.1. Entwicklung und Parameter

Als Parameter für den Score wurden der Zirrhose-Status und die Laborparameter INR, GOT und Thrombozytenzahl ausgewählt. Die Kombination dieser Parameter mit einigen Basisparametern zeigte eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben.

Wie beschrieben, wurde aufgrund der Überlebenszeiten die Vermutung gestellt, dass die Patienten mit unklarem Status an einer Zirrhose litten. Für die Entwicklung des Scores wurden die Patienten mit unklarem Status als Zirrhotiker gewertet. Dies erscheint aufgrund der Daten durchaus wahrscheinlich, kann aber aufgrund des retrospektiven Ansatzes nicht sicher validiert werden.

Der prognostisch negative Einfluss von INR-Werten oberhalb des Cut-Offs dürfte vermutlich auf der damit einhergehenden verminderten Synthesefunktion der Leber als Surrogatparameter für die Leberfunktion beruhen. Die prognostische Wertigkeit der INR bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen wurde bereits bei der Entwicklung des MELD- und CHILD-Pugh-Scores aufgezeigt. [22, 23, 88]

Auch GOT-Werte oberhalb des Cut-Offs waren mit einem kürzeren Überleben assoziiert. Die GOT liegt in den Hepatozyten überwiegend mitochondrial vor und wird beim Untergang von Hepatozyten freigesetzt, sie ist aber kein leberspezifisches Enzym. [89] Die GOT wurde bereits als prädiktiver Marker zusammen mit der Thrombozytenzahl im APRI-Score zur Diagnostik einer Fibrose bzw. Zirrhose bei Patienten mit chronischer Hepatitis C etabliert. [90] Auch eine prognostische Wertigkeit der AST/ALT Ratio wurde in einer Studie für Patienten mit Leberzirrhose und chronischer Hepatitis C nachgewiesen. [91] In der Würzburger Kohorte zeigten Patienten mit GOT-Werten von >50 U/l, also oberhalb des für Männer geltenden Normbereichs, ein signifikant kürzeres Überleben. Allerdings könnte der Einfluss der GOT überschätzt worden sein, denn der untere Wert des Konfidenzintervalls der Hazard Ratio in der multivariaten Analyse lag

mit 1,020 nahe der 1,0 – bei einem Hazard Ratio von 1,0 bestünde keine Korrelation mit dem Überleben.

Die Verteilung der Patienten bezüglich der Normwerte der Thrombozyten zeigte, dass fast die Hälfte (48,7%) unter der Norm lagen. Die Entstehung einer Thrombozytopenie im Rahmen von chronischen Lebererkrankungen ist von verschiedenen Faktoren geprägt, u.a. einer verminderten Synthese von Thrombopoetin, eines Hypersplenismus im Rahmen einer portalen Hypertension oder eines vermehrten Abbaus. [92] [93] Da erniedrigte Thrombozytenzahlen somit einen Hinweis auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung geben können, könnte man prinzipiell erwarten, dass diese mit einem kürzeren Überleben assoziiert sind. Im Vergleich der Überlebenskurven der Patienten in Abhängigkeit der Thrombozytenzahlen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Patienten mit Thrombozytopenie im Vergleich zu den Patienten mit normwertigen Thrombozyten. Wohl aber überlebte die kleine Gruppe von Patienten mit Werten oberhalb der Norm (n=15) signifikant kürzer als die beiden anderen Gruppen. Dies bestätigte sich weiterhin bei dem Cut-Off von 300.000/ μ l, welcher für die Cox-Regressionsanalyse für die Erstellung des Scores verwendet wurde. Hier zeigte sich im Modell ein Hazard Ratio von 2,988 – also ein rund 3-fach erhöhtes Risiko zu versterben für die Patienten mit Werten oberhalb des Cut-Offs. Es ist bekannt, dass Thrombozyten eine wichtige Rolle in der Biologie von malignen Tumoren spielen. [94] [95] In verschiedenen Studien wurde auch gezeigt, dass die tägliche Einnahme von Aspirin zu einer Senkung der Inzidenz unterschiedlicher maligner Tumoren und zu einer geringeren Metastasierungsrate bei vorliegender maligner Tumorerkrankung führt. [96] [97] Speziell für das HCC gibt es ebenfalls Hinweise, dass die Thrombozyten Einfluss auf Wachstum und Metastasierung haben. [98] [99] Eine Assoziation zwischen der Einnahme von Aspirin und einem geringeren Risiko, an einem HCC zu erkranken, zeigte sich in einer bevölkerungsbezogenen Studie der National Institutes of Health – AARP Diet and Health Study cohort. [100] Allerdings erhalten Patienten mit Leberzirrhose – die Hauptrisikogruppe für die Entwicklung eines HCC – aufgrund der Gefahr von Blutungskomplikationen nur restriktiv Aspirin. Jedoch bestätigte sich unter Ausschluss von Patienten, die innerhalb von fünf Jahren ein HCC entwickelt hatten, diese Assoziation weiterhin. [101] [100]

4.2.2. Ergebnisse des Scores an der Würzburger Kohorte

Die Verteilung der Patienten der Würzburger Kohorte auf die verschiedenen Score-Gruppen war relativ inhomogen. Die Mehrzahl der Patienten der Würzburger Kohorte wurden in die Score-Gruppe 2 und 3 eingeordnet (80,2%). Trotz der geringeren Anzahl von Patienten in den Gruppen 1 und 4 zeigten sich im Vergleich der einzelnen Gruppen miteinander durchweg signifikante Unterschiede im Überleben.

Der Score konnte sowohl für Patienten mit Zirrhose als auch ohne Zirrhose signifikante Unterschiede im Überleben der Score-Gruppen darstellen. Bei der Patientengruppe ohne Zirrhose überschneiden sich die Überlebenskurven der Score-Gruppe 2 und 3, was an der geringen Patientenanzahl in Gruppe 3 (n=2) liegen dürfte. Aufgrund der Punkteverteilung der Gruppen (Gruppe 1=0 Punkte, Gruppe 2 \leq 2 Punkte), befinden sich Patienten mit Zirrhose (Zirrhose vorhanden=2 Punkte) mindestens in Gruppe 2. Allerdings können gerade bei diesen Patienten durch das empfohlene Screening ggf. Tumoren in frühen Stadien diagnostiziert werden, sodass z.B. die Möglichkeit einer Lebertransplantation besteht. Die in Gruppe 2 prognostizierte 5-Jahres-Überlebensrate von 25,8% wird dem jedoch nicht gerecht, da Patienten nach einer Lebertransplantation 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 70% aufweisen. [49]

Nun stellt sich die Frage, ob der Score auch innerhalb der BCLC-Stadien Unterschiede im Überleben abbildet. In den BCLC-Stadien 0 und B war dies der Fall, in den restlichen BCLC-Stadien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Score-Gruppen. Die Patientengruppen in Stadium C und D befanden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Tumorerkrankung mit einem medianen Überleben von 5,9 bzw. 1,9 Monaten. In diesem Kollektiv konnte der Score keine signifikanten Unterschiede darstellen. Das mag an der insgesamt schlechten Prognose durch den fortgeschrittenen Tumor und durch die im Stadium D vorliegende dekompensierte Leberzirrhose liegen. Gerade im Stadium D ist bei der extrem schlechten Prognose eine weitere Differenzierung durch den Score kaum zu erwarten.

Im BCLC-Stadium A waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede durch den Score zu sehen, jedoch aber im Stadium 0. Die Patientenzahl im Stadium 0 war mit 8 Personen allerdings sehr gering.

Im Stadium BCLC B zeigten sich signifikante Unterschiede der Score-Gruppen. Das Stadium BCLC B als intermediäres Tumorstadium umfasst eine bezüglich der

Leberfunktion und Tumorlast heterogene Patientengruppe mit individuell verschiedenen Therapieoptionen. [78] Generell wird in der Leitlinie des EASL die TACE als Therapie für Patienten im BCLC-Stadium B empfohlen, jedoch kann eine Resektion in einem ausgewählten Patientengut eine bessere Alternative darstellen. [102] Gerade in diesem heterogenem Tumorstadium konnte der Score die Überlebenszeiten der Patienten in den unterschiedlichen Score-Gruppen signifikant unterscheiden und könnte somit künftig eine Hilfestellung für die Einschätzung der Prognose geben.

4.2.3. Kohortenvergleich und Validierung des Scores an der Wiener Kohorte

Zur Validierung des an der Würzburger Kohorte entwickelten Scores wurden die Daten einer prospektiven Kohorte von 1050 Patienten mit HCC aus dem Universitätsklinikum Wien genutzt. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Größe der beiden Kohorten, die von vorneherein statistisch signifikante Unterschiede erwarten lassen, wurde zum Vergleich kein T-Test durchgeführt, sondern die Mittelwerte verglichen.

Keine klinisch wesentlichen Unterschiede ergaben sich in der Betrachtung des Alters und des Geschlechterverhältnisses. Die Grunderkrankungen der Patienten sind in beiden Kohorten ebenfalls ähnlich verteilt, wobei sich Unterschiede durch die verschiedene Datenerhebung ergeben. In der Würzburger Kohorte konnte nur bei 66,8% der Patienten eine Grunderkrankung erhoben werden. In der Wiener Kohorte wurde bei 100,0% der Patienten eine Grunderkrankung erhoben, wobei hier der Anteil der Patienten unter „Sonstiges“ bei 15,0% im Vergleich zu 5,1% bei der Würzburger Kohorte liegt. Der Anteil von Patienten mit Leberzirrhose war in der Wiener Kohorte höher, außerdem befand sich ein höherer Prozentsatz in fortgeschrittenen Child-Pugh Stadien. Der MELD Score war allerdings bei beiden Kohorten vergleichbar. Bezüglich der BCLC-Stadien fällt auf, dass sich die Patienten der Wiener Kohorte prozentual in fortgeschrittenen Tumorstadien befanden. Während in der Würzburger Kohorte die meisten Patienten im Stadium BCLC B waren und nur 29,9% in BCLC C oder D, befanden sich 56,4% der Patienten der Wiener Kohorte im BCLC-Stadium C oder D. Dies spiegelt sich auch im Überleben wider: das mediane Gesamtüberleben der Wiener Kohorte war mit 13,2 Monaten um 4,3 Monate kürzer als das der Würzburger Kohorte. Die Mittelwerte der

betrachteten Laborparameter waren bei beiden Kohorten vergleichbar, lediglich der Mittelwert der GOT differierte um immerhin 28,2 [U/l].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwar die Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen) nicht wesentlich differierten. Es zeigten sich aber trotzdem deutliche Unterschiede zwischen den beiden Kohorten durch den höheren Anteil von Zirrhotikern mit prozentual höheren Child-Pugh-Stadien als auch durch einen höheren Anteil fortgeschrittenere BCLC-Stadien mit somit kürzerem Gesamtüberleben.

In der Würzburger Kohorte gab es zwischen allen Score-Gruppen signifikante Unterschiede im Überleben, in der Wiener Kohorte war das Überleben zwischen den Score-Gruppen ebenfalls signifikant unterschiedlich.

Allerdings bestätigte sich das signifikant längere Überleben der Gruppe 1 (Keine Zirrhose + keine erhöhten Laborparameter) im Vergleich zur Gruppe 2 (Keine Zirrhose + INR > 1,5 oder GOT > 50 ODER Zirrhose + keine erhöhten Laborparameter) hier nicht. Das könnte an der im Vergleich geringen Anzahl von Patienten in Gruppe 1 liegen, dies waren nur 5,8%.

Die Mehrheit der Patienten in der Wiener Kohorte lässt sich in die Score-Gruppen 2-4 einordnen. Hier bestätigten sich insbesondere in Gruppe 3 und 4 die in der Würzburger Kohorte erhobenen Überlebenszeiten.

Abgesehen von der Differenzierung der ersten zwei Gruppen hat sich der Score somit in der externen Validierungskohorte mit der dreifachen Patientenzahl und unterschiedlicher Zusammensetzung bzgl. Child-Pugh- und BCLC-Stadien bestätigt.

4.3. Kritische Betrachtung des Scores

Die retrospektive Datenerhebung ist als eine Schwäche der Arbeit zu sehen. Die Datenqualität ist durch zum Teil nicht vorhandene oder unzureichende Dokumentation relevanter Parameter eingeschränkt. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist relativ klein, die mögliche Patientenzahl ist jedoch in Anbetracht der Prävalenz des Krankheitsbildes und des Einzugsgebietes schlichtweg beschränkt.

Für eine kritische Betrachtung des Scores ist eine Evaluation von Reliabilität und Validität nötig. Die vier Score-Parameter sind mit den Cut-off-Werten und der Unterscheidung Ja/Nein klar definiert.

Bezüglich der Laborparameter stellt sich insbesondere die Frage nach dem Zeitpunkt der Bestimmung und ob es bei Abweichungen bzw. Bestimmung am Anfang/Ende des Zeitfensters zu relevanten Schwankungen kommt. Für die Entwicklung des Scores wurden Laborwerte verwendet, die innerhalb von 4 Wochen nach Erstdiagnose erhoben wurden. Inwieweit beispielsweise eine vorübergehende Thrombozytose im Rahmen eines Infekts zu Verzerrungen führt ist unklar.

Bei evtl. Fehlen eines der Parameter kann der Score nicht angewendet werden. Daher war bereits für die Auswahl der Parameter ein wichtiger Punkt, dass diese gebräuchlich und auch preisgünstig in der alltäglichen Praxis sind. Die Laborparameter sind auch im hausärztlichen Setting Routinewerte und das Vorhandensein einer Zirrhose dem behandelnden Arzt aufgrund der Klinik und Vorbefunde (Sonografie, Elastometrie, ÖGD) meist bekannt. Zudem ist kein detaillierter Befund der Bildgebung bzgl. Anzahl der Herde, Invasion usw. notwendig. Somit erscheint es – jedenfalls in den westlichen Ländern – unwahrscheinlich, dass dies ein größeres Problem darstellen sollte.

Die Validität des Scores konnte durch die Kontrollkohorte an einem westeuropäischen Patientengut primär bestätigt werden. Hervorzuheben ist hier, dass die Kohorte die dreifache Patientenzahl der Würzburger Kohorte aufweist und die Datenerhebung prospektiv erfolgte und hier Schwächen der retrospektiven Datenerhebung fehlen. Selbstverständlich muss für eine weiterführende Validierung eine weitere Anwendung des Scores auf prospektive Patientenkohorten mit ausreichenden Patientenzahlen durchgeführt werden. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob sich der Score auch in Kohorten aus dem nicht-westeuropäischen Raum bestätigt.

Zu beachten ist auch, dass die Würzburger Datenbank auf Patienten- und Behandlungsdaten seit 2004 beruht. Bei stetigem Wandel der Diagnostik und Therapien ist hier eine Betrachtung von aktuelleren, prospektiven Kohorten notwendig.

4.4. Vergleich mit vorbeschriebenen Scores

Seit den 80er Jahren wurden zahlreiche prognostische Scoring-Systeme für Patienten mit HCC publiziert, einige ausgewählte sind in Tabelle 16 zusammen mit dem Würzburger Score dargestellt.

Insgesamt ist der Würzburger Score mit 4 Routine-Parametern mit einfachen Kriterien (Cut-Off, Ja/Nein) kostengünstiger und mit weniger Aufwand zu berechnen als andere Scores, bei denen eine genaue Tumorausbreitung, der AFP-Wert oder das Child-Pugh-Stadium notwendig sind. Außerdem ist die Berechnung durch Addition und Zuordnung des Punktwertes zu einer Gruppe im Vergleich zu Scores mit logarithmischen Umformungen wie z.B. dem MELD-Score sehr simpel.

Durch die geringe Anzahl an verwendeten Parametern, von denen drei Laborwerte sind, ist jedoch auch das Risiko von Verzerrungen durch kurzfristige Schwankungen erhöht. Wobei dem behandelnden Arzt in der Regel Vorbefunde der häufig chronisch kranken, vorbekannten Patienten zum Vergleich vorliegen.

Es fällt auf, dass im Würzburger Score keine direkten Kriterien der Tumorausbreitung (z.B. Anzahl/Größe Herde) verwendet werden, daher sind keine differenzierten radiologischen Befunde notwendig. Aufgrund der fehlenden Tumormorphologie lassen sich mit dem Würzburger Score jedoch auch keine Therapieempfehlungen entwickeln, allerdings lässt sich wie beschrieben z.B. innerhalb des BCLC Stadiums B eine ergänzende prognostische Einteilung der Patienten treffen. Dies könnte eine Hilfestellung bzgl. einer erweiterten bzw. zurückhaltenden Therapie ergeben.

Ein Novum ist im Würzburger Score die Thrombozytenzahl, die hier statistisch sogar den größten Einfluss stellt.

Tabelle 16: Übersicht über die verwendeten Parameter im Okuda-, CLIP-, BCLC- und HKLC-Score (modifiziert nach Okuda et al. 1985, The CLIP-Investigators 1998, Llovet et al. 1999 und Yau et al. 2014) im Vergleich zum Würzburger Score

Prognose-score	Leberfunktion	Tumorausbreitung	Weiteres
Okuda	Albumin (Cut-off 3g/dl) Bilirubin (Cut-off 3 mg/dl) Aszites	Ausmaß des Leberbefalls (Cut-off 50%)	
CLIP	Child-Pugh-Stadium	Ausmaß des Leberbefalls (Cut-off 50%) Uni vs. multifokal Portalvenenthrombose	AFP (Cut-off 400 ng/ml)
BCLC	Child-Pugh-Stadium	Anzahl/Größe der Herde Portalvenenthrombose	Performance Status
HKLC	Child-Pugh-Stadium	Anzahl/Größe der Herde Portalvenenthrombose	Performance Status
Würzburger Score	GOT INR Thrombozyten Zirrhose (Ja/Nein)		

4.5. Ausblick

Für das klinische Management von Patienten im BCLC-Stadium B könnte die Anwendung des Scores in Zukunft eine Hilfestellung geben. In dieser heterogenen Patientengruppe konnte in dieser Arbeit eine prognostische Einteilung anhand des Scores erfolgen. Gerade für Patienten, bei denen eine Abweichung vom allgemeinen Therapiealgorithmus in Frage kommt, könnte mithilfe dieser ergänzenden prognostischen Einschätzung eine aggressivere bzw. zurückhaltendere Therapie diskutiert werden.

Ein Vorteil für die Anwendbarkeit des Scores ist, dass die abgefragten Parameter in aller Regel in der klinischen Routine erhoben werden und keinen Mehraufwand bzw. Mehrkosten verursachen. Zur Berechnung ist keine detaillierte bildgebende Diagnostik zur Bestimmung von Zahl und Größe der Tumorherde und Invasivität nötig. Sobald die Diagnose HCC gestellt ist, kann mit vier einfachen klinischen Parametern eine Einschätzung der Prognose erfolgen. Gerade für ärmere Länder – wo ein großer Teil der globalen HCC-Erkrankungen vorliegt - mit eingeschränktem Zugang zu hochmodernen radiologischen Geräten mag dieser Faktor interessant sein. [3] Allerdings wurde der Score an einer westlichen Kohorte entwickelt und validiert, womit sich die Frage stellt, ob der Score an Patienten aus anderen Regionen der Welt valide anwendbar ist. Sollte dies der Fall sein, wäre als Ausblick eine weitere Vereinfachung der Anwendbarkeit denkbar. Mit dem APRI (AST to platelet ratio index) Score wurde an Patienten mit chronischer Hepatitis C ein Tool zur nicht-invasiven Diagnostik der Leberzirrhose entwickelt. [90] Da die GOT und die Thrombozytenzahl sowohl im APRI-Score als auch in unserem Score verwendet werden, wäre denkbar, bei Patienten mit unklarem Zirrhosestatus den Score auf die drei Parameter INR, GOT und Thrombozyten zu vermindern. Mittels des APRI-Scores könnte mit der GOT und den Thrombozyten der Zirrhosestatus somit errechnet werden.

5. Zusammenfassung

Das HCC ist der fünfthäufigste maligne Tumor weltweit mit steigender Inzidenz. In den meisten Fällen liegt der Entstehung des HCC eine Leberzirrhose zugrunde, welche wiederum am häufigsten durch Alkoholabusus und chronische Hepatitis B/C verursacht wird. Zudem spielt die NASH, vor allem in den Industrienationen, eine immer größere Rolle. Bei entsprechender Frühdiagnose des HCC gibt es als kurative Therapieoptionen die Lebertransplantation, Resektion und lokal-ablative Verfahren. In der Mehrzahl der Fälle ist allerdings nur ein palliativer Therapieansatz mittels TACE, SIRT oder einer systemischen Therapie möglich. Zur Stadieneinteilung des HCC ist die BCLC-Klassifikation etabliert, sie gibt Aufschluss über Prognose und stadiengerechte Therapieoptionen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines einfachen klinischen Scores mit prognostischer Aussagekraft für Patienten mit HCC. Hierzu wurden retrospektiv Daten von 299 Patienten erhoben, welche am Universitätsklinikum Würzburg von 2005-2014 in Behandlung waren. Die Kohorte bestand zu 83,3% aus männlichen Patienten mit mittlerem Alter von 66,0 Jahren bei Erstdiagnose. In 72,2% lag eine Zirrhose vor, in 7,4% war der Zirrhosestatus in der Datenerhebung unklar. Als Ursachen der Zirrhose lag am häufigsten eine äthyltoxische Genese (41,4%) bzw. Hepatitis C (24,2%) vor. Der Großteil der Patienten befand sich im BCLC-Stadium B (40,6%). Das mediane Überleben der Gesamtkohorte lag bei 17,5 Monaten.

Die erhobenen Parameter wurden bzgl. ihres Einflusses auf das Überleben untersucht. Ein signifikanter Effekt auf das Überleben konnte in der univariaten Analyse u.a. für die Parameter Zirrhosestatus, CHILD-Pugh Stadien, BCLC-Stadien, GOT, INR, Albumin, Thrombozyten und Leukozyten nachgewiesen werden. Zusammen mit dem Basismodell aus BCLC-Stadium, Geschlecht und Alter erwies sich die Kombination aus den Parametern Zirrhose, GOT (Cut-Off 50 U/l), INR (Cut-Off 1,5) und Thrombozyten (Cut-Off 300.000/ μ l) als signifikant in der multivariaten Analyse. Abgeleitet von den Hazard Ratios wurden die einzelnen Parameter gewichtet (Zirrhose vorhanden: 2 Punkte; GOT>50 U/l: 1,5 Punkte; INR >1,5: 2 Punkte; Thrombozyten>300.000 / μ l: 3 Punkte) und anschließend vier Punktebereiche definiert. In den Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier waren signifikante Unterschiede im Überleben zwischen den Score-Gruppen zu sehen ($p<0,01$). Innerhalb der BCLC-Stadien konnten im Stadium 0 und B

signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten zwischen den Score-Gruppen gezeigt werden (BCLC 0: $p=0,013$; BCLC B $p<0,01$). Gerade für die heterogene Gruppen von Patienten im BCLC-Stadium B, für die diverse Therapieoptionen möglich sind, könnte diese weitere prognostische Einschätzung des Patientenguts von Nutzen sein.

Die externe Validierung des Scores erfolgte an einer Kohorte von 1050 Patienten des Universitätsklinikums Wien. Die Kohorte bestand zu 82,5% aus Männern mit einem mittleren Alter von 62,8 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. In 91,5% lag eine Leberzirrhose vor, die häufigsten Ursachen waren ebenfalls die äthyltoxische Genese (41,3%) und die Hepatitis C (30,4%). Die Patienten befanden sich am häufigsten im BCLC-Stadium C (35,9%) und der Median des Gesamtüberlebens betrug 13,3 Monate. Trotz der Unterschiede zwischen den beiden Kohorten hinsichtlich der Anteile an Zirrotikern, Child-Pugh und BCLC-Stadien konnte der Score auch in der Kontrollkohorte signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten darstellen ($p<0,01$). (abgesehen von Score-Gruppe 1 im Vergleich zu 2).

Insgesamt konnte in dieser Arbeit ein einfacher Score aus 4 Parametern entwickelt und extern validiert werden, welcher Patienten mit erstdiagnostiziertem HCC in verschiedene Prognosegruppen einordnen kann. Die benötigten Parameter sind in der Regel ohne großen Aufwand in der Routine bekannt – der genaue radiologische Befund bzgl. Größe und Invasivität des Tumors ist nicht nötig.

Zur weiteren Einschätzung der Anwendbarkeit wären die Validierung des Scores an einer prospektiven Patientenkohorte, als auch die Validierung in einem nicht-westeuropäischen Patientengut sinnvolle Ansatzpunkte.

Teile dieser Arbeit wurden im Rahmen des AASLD 2017 als Poster vorgestellt.

6. Literaturverzeichnis

1. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.* Journal of Hepatology, 2018. **69**(1): p. 182-236.
2. Global Burden of Disease Liver Cancer, C., *The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015.* JAMA Oncology, 2017. **3**(12): p. 1683-1691.
3. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.* Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
4. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.*
5. Forner, A., J.M. Llovet, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma.* The Lancet, 2012. **379**(9822): p. 1245-1255.
6. Starley, B.Q., C.J. Calcagno, and S.A. Harrison, *Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection.* Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1820-32.
7. Sherman, M., *Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Surveillance, and Diagnosis.* Semin Liver Dis, 2010. **30**(01): p. 003-016.
8. Hashem B. El-Serag, M.D., M.P.H., *Hepatocellular Carcinoma.* N Engl J Med, 2011. **365**: p. 1118-27.
9. Baffy, G., E.M. Brunt, and S.H. Caldwell, *Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace.* J Hepatol, 2012. **56**(6): p. 1384-91.
10. Farazi, P.A. and R.A. DePinho, *Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment.* Nat Rev Cancer, 2006. **6**(9): p. 674-87.
11. Teufel, A., *Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis.* World Journal of Gastroenterology, 2009. **15**(5): p. 578.
12. Chen CJ, Y.H., Su J, et al., *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level.* Jama, 2006. **295** (1): p. 65-73.

13. Kabbach, G., et al., *Hepatobiliary Tumors: Update on Diagnosis and Management*. J Clin Transl Hepatol, 2015. **3**(3): p. 169-81.
14. Morgan, T.R., S. Mandayam, and M.M. Jamal, *Alcohol and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2004. **127**(5, Supplement 1): p. S87-S96.
15. Zhou, W.C., Q.B. Zhang, and L. Qiao, *Pathogenesis of liver cirrhosis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(23): p. 7312-24.
16. Gressner, A.M. and R. Weiskirchen, *Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF- β as major players and therapeutic targets*. J. Cell. Mol. Med. , 2006. **10**(1): p. 76-99.
17. Wiegand, J. and T. Berg, *The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(6): p. 85-91.
18. Tsochatzis, E.A., J. Bosch, and A.K. Burroughs, *Liver cirrhosis*. The Lancet, 2014. **383**(9930): p. 1749-1761.
19. Peng, Y., X. Qi, and X. Guo, *Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(8): p. e2877.
20. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis*. The Lancet, 2008. **371**(9615): p. 838-851.
21. Castera, L. and M. Pinzani, *Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango?* Gut, 2010. **59**(7): p. 861-866.
22. Pugh, R.N.H., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. British Journal of Surgery, 1973. **60**(8): p. 646-649.
23. Kamath, P.S., et al., *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology, 2001. **33**(2): p. 464-470.
24. Ball, D., E. Rose, and E. Alpert, *Alpha-Fetoprotein Levels in Normal Adults*. The American Journal of the Medical Sciences, 1992. **303**(3): p. 157-159.
25. Di Bisceglie, A.M., et al., *Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: Results from the HALT-C Trial*. Journal of Hepatology, 2005. **43**(3): p. 434-441.
26. Oka, H., et al., *Prospective study of α -fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 1994. **19**(1): p. 61-66.

27. Giannini, E.G., et al., *Determinants of alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma: Implications for its clinical use*. *Cancer*, 2014. **120**(14): p. 2150-2157.
28. Song, P.P., et al., *Controversies regarding and perspectives on clinical utility of biomarkers in hepatocellular carcinoma*. *World J Gastroenterol*, 2016. **22**(1): p. 262-74.
29. Stefaniuk, P., J. Cianciara, and A. Wiercinska-Drapalo, *Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma*. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 2010. **16**(4): p. 418-424.
30. Zhang, B.-H., B.-H. Yang, and Z.-Y. Tang, *Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma*. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2004. **130**(7): p. 417-422.
31. Zhang, B. and B. Yang, *Combined α -fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer*. *Journal of Medical Screening*, 1999. **6**(2): p. 108-110.
32. Kim, J.-E., et al., *Hypervascular Hepatocellular Carcinoma 1 cm or Smaller in Patients With Chronic Liver Disease: Characterization With Gadoteric Acid-Enhanced MRI That Includes Diffusion-Weighted Imaging*. *American Journal of Roentgenology*, 2011. **196**(6): p. W758-W765.
33. Khalili, K., et al., *Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization*. *Journal of Hepatology*, 2011. **54**(4): p. 723-728.
34. Weiß, J., R. Kickuth, and A. Geier, *Übersicht – Hepatozelluläres Karzinom: Screening und Diagnostik*. *TumorDiagn u Ther*, 2016. **37**(05): p. 250-253.
35. Okuda, K., et al., *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients*. *Cancer*, 1985. **56**(4): p. 918-28.
36. Adhoute, X., et al., *Usefulness of staging systems and prognostic scores for hepatocellular carcinoma treatments*. *World J Hepatol*, 2016. **8**(17): p. 703-15.
37. Investigators, T.C.o.t.L.I.P., *A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients*. *Hepatology*, 1998. **28**(3): p. 751-755.

38. Kinoshita, A., et al., *Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives*. World Journal of Hepatology, 2015. **7**(3): p. 406-424.
39. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: An update*. Hepatology (Baltimore, Md.), 2011. **53**(3): p. 1020-1022.
40. Llovet, J.M., C. Brú, and J. Bruix, *Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification*. Semin Liver Dis, 1999. **19**(03): p. 329-338.
41. Forner, A., et al., *Current Strategy for Staging and Treatment: The BCLC Update and Future Prospects*. Semin Liver Dis, 2010. **30**(01): p. 061-074.
42. Bruix, J., M. Reig, and M. Sherman, *Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterology, 2016. **150**(4): p. 835-53.
43. Yau, T., et al., *Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System With Treatment Stratification for Patients With Hepatocellular Carcinoma*. Gastroenterology, 2014. **146**(7): p. 1691-1700.e3.
44. Dhir, M., et al., *A Review and Update of Treatment Options and Controversies in the Management of Hepatocellular Carcinoma*. Ann Surg, 2016. **263**(6): p. 1112-25.
45. Cauchy, F., O. Soubrane, and J. Belghiti, *Liver resection for HCC: Patient's selection and controversial scenarios*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2014. **28**(5): p. 881-896.
46. Belghiti, J., Regimbeau JM, Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B, et al., *Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases*. Hepatogastroenterology, 2002. **49**: p. 41-6.
47. Stockmann, M., et al., *The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery*. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2010. **12**(2): p. 139-146.
48. Morise, Z., et al., *Recent Advances in Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma*. Frontiers in Surgery, 2014. **1**: p. 21.
49. Llovet, J.M., M. Schwartz, and V. Mazzaferro, *Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma*. Semin Liver Dis, 2005. **25**(02): p. 181-200.

50. Mazzaferro, V., et al., *Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(11): p. 693-700.
51. Bundesärztekammer, *Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn.2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation*. Dtsch Arztebl, 2016(113): p. A-346.
52. Tacke, F., et al., *Liver transplantation in Germany*. Liver Transplantation, 2016. **22**(8): p. 1136-1142.
53. Llovet, J.M., J. Fuster, and J. Bruix, *Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation*. Hepatology, 1999. **30**(6): p. 1434-1440.
54. Khan, K.N., et al., *Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection*. Journal of Hepatology, 2000. **32**(2): p. 269-278.
55. Lencioni, R., *Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2010. **52**(2): p. 762-773.
56. Cucchetti, A., et al., *Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma*. Journal of Hepatology, 2013. **59**(2): p. 300-307.
57. Zhu, F. and H. Rhim, *Thermal ablation for hepatocellular carcinoma: what's new in 2019*. Chin Clin Oncol, 2019. **8**(6): p. 58.
58. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival*. Hepatology, 2003. **37**(2): p. 429-442.
59. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. The Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1734-1739.
60. Schultheiß, M. and L. Maruschke, *Transarterielle Chemoembolisation (TACE)*. Dtsch med Wochenschr, 2015. **140**(06): p. 418-421.
61. Lencioni, R., P. Petruzzi, and L. Crocetti, *Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma*. Seminars in Interventional Radiology, 2013. **30**(1): p. 3-11.

62. Vogl, T.J., et al., *Liver, Gastrointestinal, and Cardiac Toxicity in Intermediate Hepatocellular Carcinoma Treated With PRECISION TACE With Drug-Eluting Beads: Results From the PRECISION V Randomized Trial*. American Journal of Roentgenology, 2011. **197**(4): p. W562-W570.
63. Sangro, B., M. Iñarrairaegui, and J.I. Bilbao, *Radioembolization for hepatocellular carcinoma*. Journal of Hepatology, 2012. **56**(2): p. 464-473.
64. Wang, E.A., et al., *Treatment options for unresectable HCC with a focus on SIRT with Yttrium-90 resin microspheres*. International Journal of Clinical Practice, 2017. **71**(11): p. e12972-n/a.
65. Vilgrain, V., et al., *Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2017. **18**(12): p. 1624-1636.
66. Iñarrairaegui, M., et al., *Radioembolization with Use of Yttrium-90 Resin Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Vein Thrombosis*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2010. **21**(8): p. 1205-1212.
67. Salem, R., et al., *Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes*. Gastroenterology, 2010. **138**(1): p. 52-64.
68. Sangro, B., et al., *Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review*. Hepatology, 2017. **66**(3): p. 969-982.
69. Braat, M.N.G.J.A., et al., *Radioembolization-induced liver disease: a systematic review*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2017. **29**(2).
70. Lopez, P.M., A. Villanueva, and J.M. Llovet, *Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2006. **23**(11): p. 1535-1547.
71. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2008. **359**(4): p. 378-390.

72. Wilhelm, S.M., et al., *BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis*. *Cancer Research*, 2004. **64**(19): p. 7099-7109.
73. Marrero, J.A., et al., *Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study*. *Journal of Hepatology*, 2016. **65**(6): p. 1140-1147.
74. Kudo, M., et al., *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial*. *The Lancet*, 2018. **391**(10126): p. 1163-1173.
75. Bangaru, S., J.A. Marrero, and A.G. Singal, *Review article: new therapeutic interventions for advanced hepatocellular carcinoma*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020. **51**(1): p. 78-89.
76. Bruix, J., et al., *Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet*, 2017. **389**(10064): p. 56-66.
77. Abou-Alfa, G.K., et al., *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma*. *New England Journal of Medicine*, 2018. **379**(1): p. 54-63.
78. Piscaglia, F. and L. Bolondi, *The intermediate hepatocellular carcinoma stage: Should treatment be expanded?* *Digestive and Liver Disease*, 2010. **42**: p. S258-S263.
79. *Pschyrembel Online, Verlag Walter de Gruyter, Berlin, Artikel „Score“, Abruf am 09.01.2020*.
80. Fleig, V., et al., *Scoring-Systeme in der Intensivmedizin*. *Der Anaesthesist*, 2011. **60**(10): p. 963.
81. J. Ferlay, I.S., R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D.M. Parkin, D. Forman, F. Bray (2014). *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *International Journal of Cancer* doi:10.1002/ijc.29210 PMID:25220842 Published online 9 October 2014, *cancer-fact-sheets-7.pdf*

82. Weiss, J., M. Rau, and A. Geier, *Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(26): p. 447-52.
83. Joong-Won, P., et al., *Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study*. Liver International, 2015. **35**(9): p. 2155-2166.
84. Ertle, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis*. Int J Cancer, 2011. **128**(10): p. 2436-43.
85. Caldwell, S.H., et al., *Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease*. Hepatology, 1999. **29**(3): p. 664-669.
86. Trevisani, F., et al., *Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal*. Digestive and Liver Disease, 2010. **42**(5): p. 341-347.
87. Schütte, K., et al., *Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver*. BMC Gastroenterology, 2014. **14**(1): p. 117.
88. Malinchoc, M., et al., *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. Hepatology, 2000. **31**(4): p. 864-871.
89. Rej, R., *Aspartate aminotransferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues*. Clinical Chemistry, 1978. **24**(11): p. 1971-1979.
90. Wai, C.-T., et al., *A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(2): p. 518-526.
91. Giannini, E., et al., *Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase–alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis c virus–related chronic liver disease*. Archives of Internal Medicine, 2003. **163**(2): p. 218-224.
92. Giannini, E.G. and V. Savarino, *Thrombocytopenia in liver disease*. Current Opinion in Hematology, 2008. **15**(5): p. 473-480.
93. Mitchell, O., et al., *The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease*. Hepatic medicine : evidence and research, 2016. **8**: p. 39-50.

94. Gasic, G.J., T.B. Gasic, and C.C. Stewart, *Antimetastatic effects associated with platelet reduction*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1968. **61**(1): p. 46-52.
95. Menter, D.G., et al., *Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited*. Cancer and Metastasis Reviews, 2014. **33**(1): p. 231-269.
96. Algra, A.M. and P.M. Rothwell, *Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials*. The Lancet Oncology, 2012. **13**(5): p. 518-527.
97. Rothwell, P.M., et al., *Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials*. The Lancet, 2012. **379**(9826): p. 1591-1601.
98. Carr, B.I., et al., *Platelet extracts induce growth, migration and invasion in human hepatocellular carcinoma in vitro*. BMC Cancer, 2014. **14**(1): p. 43.
99. Chhagan, B., et al., *Platelets contribute to growth and metastasis in hepatocellular carcinoma*. APMIS, 2016. **124**(9): p. 776-786.
100. Sahasrabudhe, V.V., et al., *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, Chronic Liver Disease, and Hepatocellular Carcinoma*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2012. **104**(23): p. 1808-1814.
101. Singh, S., et al., *Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2013. **11**: p. 45.
102. Yin, L., et al., *Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: A RCT*. Journal of Hepatology, 2014. **61**(1): p. 82-88.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American association for the study of liver diseases
AFP	Alpha-Fetoprotein
AIH	Autoimmunhepatitis
BCLC-Klassifikation	Barcelona clinic liver cancer - Klassifikation
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
EASL	European association for the study of the liver
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model of endstage liver disease
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease
NASH	Non alcoholic steatohepatitis
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PEI	Perkutane Ethanol Injektion
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Standarddeviation
SF	Standardfehler
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Charakteristisches Kontrast-Verhalten eines HCC. MRT T1 VIBE Sequenzen mit früharterieller Kontrastanreicherung, portalvenösem „wash out“ und Hypointensität in der leberspezifischen Phase. [34].....	5
Abbildung 2: Überblick über den therapeutischen Algorithmus des HCC nach BCLC-Stadium, nach [42].....	8
Abbildung 3: Superselektives Vorgehen mit dem Mikrokatheter und Embolisation mit DC-Beads + Epirubicin (70–150 µm). (A) Kontrolle des Mikrokatheters. (B) Durchführung der DEB-TACE. (C) Kontrolle nach DEB-TACE mit Tumordevaskularisation. (D) TAC im Rückzug bis zur Stase. [60], mit freundlicher Genehmigung von Dr. Maruschke, Uniklinik Freiburg.	12
Abbildung 4: Altersverteilung der Patientenkohorte (n=299).....	24
Abbildung 5: Vorliegen einer Leberzirrhose in der Patientenkohorte (n=299).....	25
Abbildung 6: CHILD-Pugh Stadien der Patientenkohorte (n=204).....	26
Abbildung 7: MELD Score der Patientenkohorte (n=187).....	27
Abbildung 8: Grunderkrankungen der Patientenkohorte (n=198).....	27
Abbildung 9: BCLC-Stadien der Patientenkohorte (n=298).....	28
Abbildung 10: AFP-Wert [ng/ml] der Patientenkohorte (n=228).....	29
Abbildung 11: Erstlinientherapie der Patientenkohorte (n=299).....	30
Abbildung 12: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Gesamtkohorte (n=299).....	33
Abbildung 13: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Zirrhosestatus (n=299).....	34
Abbildung 14: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patientengruppen abhängig von den Child-Pugh Stadien (n=204).....	35
Abbildung 15: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patientengruppen abhängig von den BCLC-Stadien (n=298).....	36
Abbildung 16: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patientengruppen abhängig von der Erstlinientherapie (n=299).....	38
Abbildung 17: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patientengruppen abhängig von der Erstlinientherapie (n=299) über 60 Monate.....	38

Abbildung 18: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier abhängig vom AFP-Wert. Die Patienten wurden in Gruppen aufgeteilt mit Werten in ng/ml von ≤ 20 , 20-200, 200-400 und ≥ 400 (n=228).....	39
Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes der GOT (Cut-Off 50 [U/l]).....	42
Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes der GPT (Cut-Off 50 [U/l])	42
Abbildung 21: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes des Bilirubin (Cut-Off 1,1 [mg/dl])	43
Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der INR (Cut-Off 1,3)	43
Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes des Creatinin (Cut-Off 0,95 [mg/dl]).....	44
Abbildung 24: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes des Albumin (Cut-Off 3,5 [g/dl])	44
Abbildung 25: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes des Hämoglobin (Cut-Off 12 [g/dl]).....	45
Abbildung 26: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes der Thrombozyten (Cut-Off 150/350 [$n \cdot 1000/\mu l$]).....	45
Abbildung 27: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes der Leukozyten (Cut-Off 5/10 [$n \cdot 1000/\mu l$]).....	46
Abbildung 28: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes von Natrium (Cut-Off 135/145 [mmol/l])	46
Abbildung 29: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der INR (Cut-Off 1,5)	48
Abbildung 30: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit des Wertes der Thrombozyten (Cut-Off 300 [$n \cdot 1000/\mu l$])	48
Abbildung 31: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit von den Score-Gruppen (n=247)	50
Abbildung 32: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patienten mit Zirrhose (n=203) in Abhängigkeit von den Score-Gruppen	51

Abbildung 33: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Patienten ohne Zirrhose (n=44) in Abhängigkeit von den Score-Gruppen	51
Abbildung 34: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Score-Gruppen in der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium 0 (n=8).....	52
Abbildung 35: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Score-Gruppen in der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium A (n=57).....	53
Abbildung 36: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Score-Gruppen in der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium B (n=102).....	53
Abbildung 37: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Score-Gruppen in der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium C (n=62).....	54
Abbildung 38: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Score-Gruppen in der Würzburger Kohorte in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium D (n=17).....	54
Abbildung 39: Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier der Wiener Kohorte in Abhängigkeit von den Score-Gruppen (n=1044)	56

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien und Stadieneinteilung des Okuda-Scores (modifiziert nach Okuda et al. 1985).....	6
Tabelle 2: Kriterien und Punktevergabe des CLIP-Scores (modifiziert nach The CLIP-Investigators 1998)	7
Tabelle 3: Überblick über die erhobenen Daten.....	17
Tabelle 4: CHILD-Pugh Score modifiziert nach Pugh et al. 1973	19
Tabelle 5: Ereignisrisiko gemäß Hazard Ratio.....	22
Tabelle 6: Vergleich der Verteilung der BCLC-Stadien bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose.....	29
Tabelle 7: Erhobene Laborparameter mit jeweils gültiger Patientenzahl, Einheit, Mittelwert \pm Standardabweichung, Median, Range und Häufigkeitsverteilung abhängig vom Normbereich.....	31
Tabelle 8: 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten und medianes Überleben bei Patienten in Abhängigkeit von Zirrhosestatus und der Child-Pugh Stadien	35
Tabelle 9: 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten und medianes Überleben in den BCLC-Stadien	37
Tabelle 10: Medianes Überleben in Monaten in Abhängigkeit der Erstlinientherapien	37
Tabelle 11: Überblick über die erhobenen Laborparameter mit deren Cut-Off-Werten, Anzahl n der Patienten und dem medianen Überleben mit 95% Konfidenzintervall. Der Log-Rank entspricht dem p-Wert bei Gesamtvergleich der Subgruppen.....	41
Tabelle 12: Signifikanzniveau und Hazard Ratios (mit 95% Konfidenzintervall) der Parameter BCLC, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Zirrhose (Ja/Nein), INR (Cut-Off 1,5), GOT (Cut-Off 50 U/l) und Thrombozyten (Cut-Off 300.000 μ l) im Cox-Regressionsmodell.....	49
Tabelle 13: Anzahl der Patienten in den jeweiligen Score-Gruppen und deren mittleres und medianes Überleben in Monaten mit 95% Konfidenzintervall	50
Tabelle 14: Gegenüberstellung der Würzburger und Wiener Kohorte. Alter/MELD/Laborparameter wurden als Mittelwerte mit SD angegeben.	55
Tabelle 15: Anzahl der Patienten in den jeweiligen Score-Gruppen und deren mittleres und medianes Überleben in Monaten mit 95% Konfidenzintervall	56

Tabelle 16: Übersicht über die verwendeten Parameter im Okuda-, CLIP-, BCLC- und HKLC-Score (modifiziert nach Okuda et al. 1985, The CLIP-Investigators 1998, Llovet et al. 1999 und Yau et al. 2014) im Vergleich zum Würzburger Score 66

IV. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei allen, die mich unterstützt haben, insbesondere bei meinem Ehemann und meinen Eltern.

Vielen Dank an meinen Betreuer Herrn Dr. Dr. Weiss, meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Geier und dem dritten Mitglied des Betreuungskomitees Herrn Prof. Dr. Klein.

Für die Bereitstellung der Rohdaten zum Kohortenvergleich bedanke ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Pinter und Herrn Prof. Dr. Trauner aus Wien.