

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer

**Das Hepatozelluläre Karzinom  
im chirurgischen Krankengut -  
Resultate operativer und  
palliativer Therapieverfahren  
und bei Spontanverlauf**

**Eine retrospektive Studie am Krankengut  
der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen**

**Von 1989 bis 1999**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Lucia Joel

aus

Tübingen

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Viebahn  
2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Lauer

*Für meinen Vater †*

If I have seen farther it is by standing on the shoulders of Giants.

- Isaac Newton

## Inhaltsverzeichnis

<b><u>1</u></b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b><u>1</u></b>
1.1	<b>Epidemiologie und Ätiologie</b>	<b>1</b>
1.2	<b>Therapie</b>	<b>3</b>
1.2.1	Kurative Verfahren	3
1.2.2	Palliative Verfahren	7
1.3	<b>Fragestellung</b>	<b>7</b>
<b><u>2</u></b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b><u>9</u></b>
2.1	<b>Allgemeines zum Patientengut dieser Studie</b>	<b>9</b>
2.2	<b>Vorgehen bei der Datenerhebung in dieser Studie</b>	<b>9</b>
2.2.1	Das Patientengut dieser Studie	9
2.2.2	Die Diagnose Hepatitis B und C in dieser Studie	10
2.2.3	Erhöhter Alkoholkonsum	12
2.2.4	Das Kriterium Leberzirrhose	12
2.2.5	Das HCC-Tumorstadium	13
2.2.6	Mailand-Kriterien	15
2.2.7	Therapieformen	15
2.3	<b>Statistische Auswertungsverfahren</b>	<b>15</b>
<b><u>3</u></b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b><u>16</u></b>
3.1	<b>Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten</b>	<b>16</b>
3.1.1	Geschlechtsverteilung der Patienten	16
3.1.2	Altersverteilung der Patienten	17
3.2	<b>Das Hepatozelluläre Karzinom und Hepatitisviren</b>	<b>21</b>
3.2.1	Das Hepatozelluläre Karzinom und das Hepatitis B Virus	21
3.2.2	Das Hepatozelluläre Karzinom und das Hepatitis C Virus	21
3.2.3	Das Hepatozelluläre Karzinom und eine Doppelinfektion mit Hepatitis B und Hepatitis C	22

<b>3.3</b>	<b>Das Hepatozelluläre Karzinom und Alkohol</b>	<b>23</b>
3.3.1	Vergleich der Patienten mit und ohne erhöhten Alkoholkonsum	23
<b>3.4</b>	<b>Das Hepatozelluläre Karzinom und Leberzirrhose</b>	<b>24</b>
3.4.1	Anteil der Patienten mit Leberzirrhose	24
<b>3.5</b>	<b>Hepatozelluläres Karzinom: UICC– Stadium</b>	<b>25</b>
3.5.1	Geschlechtsspezifische Verteilung des UICC– Stadiums auf das Gesamtpatientengut	25
3.5.2	UICC – Stadium und Leberzirrhose	26
<b>3.6</b>	<b>Therapieformen</b>	<b>27</b>
<b>3.7</b>	<b>Chirurgische Interventionen</b>	<b>28</b>
3.7.1	Patienten mit operativer Intervention im Gesamtpatientengut	28
3.7.2	Leberteileresektion und Lebertransplantation	29
<b>3.8</b>	<b>UICC – Stadium bei Erstdiagnose und therapeutischer Intervention</b>	<b>30</b>
3.8.1	UICC– Stadium bei Erstdiagnose vor operativem Ersteingriff	30
3.8.2	UICC – Stadium bei Erstdiagnose vor TACE	31
3.8.3	UICC – Stadium bei Erstdiagnose und zweizeitiger Chemoembolisation und Operation	32
<b>3.9</b>	<b>Überlebenszeit</b>	<b>33</b>
3.9.1	Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht	33
3.9.2	Überlebenszeit nach operativer Intervention	34
3.9.3	Überlebenszeit nach UICC– Stadium im Gesamtkollektiv	36
3.9.4	Überlebenszeit bei HCC und Chemoembolisation	42
3.9.5	Überlebenszeit nach Operation und Operation und Chemoembolisation	45
3.9.6	Überlebenszeit bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose	46
<b>3.10</b>	<b>Übersichtstabelle: Überlebenszeit in Monaten</b>	<b>49</b>
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>51</b>
<b>4.1</b>	<b>Allgemeines</b>	<b>51</b>
<b>4.2</b>	<b>Alters- und Geschlechtsverteilung der HCC-Patienten</b>	<b>51</b>
4.2.1	Geschlechtsverteilung der HCC-Patienten	51

4.2.2	Altersverteilung der HCC-Patienten	51
<b>4.3</b>	<b>Das Hepatozelluläre Karzinom und Hepatitisviren</b>	<b>52</b>
4.3.1	Das Hepatitis B Virus	52
4.3.2	Das Hepatitis C Virus	53
4.3.3	Das Hepatozelluläre Karzinom und eine Doppelinfection mit Hepatitis B und Hepatis C	54
<b>4.4</b>	<b>Das Hepatozelluläre Karzinom und Alkohol</b>	<b>55</b>
<b>4.5</b>	<b>Das Hepatozelluläre Karzinom und Leberzirrhose</b>	<b>55</b>
<b>4.6</b>	<b>Hepatozelluläres Karzinom: UICC-Stadium</b>	<b>56</b>
4.6.1	Geschlechtsspezifische Verteilung des UICC-Stadiums auf das Gesamtpatientengut	56
4.6.2	UICC-Stadium und Leberzirrhose	57
<b>4.7</b>	<b>Therapieformen</b>	<b>57</b>
<b>4.8</b>	<b>Chirurgische Interventionen</b>	<b>58</b>
4.8.1	Patienten mit operativer Intervention im Gesamtpatientengut	58
<b>4.9</b>	<b>UICC-Stadium bei Erstdiagnose und therapeutischer Intervention</b>	<b>59</b>
4.9.1	UICC-Stadium bei Erstdiagnose vor operativem Ersteingriff	59
4.9.2	UICC-Stadium bei Erstdiagnose vor Chemoembolisation	59
4.9.3	UICC-Stadium bei Erstdiagnose und zweizeitiger Chemoembolisation und Operation	60
<b>4.10</b>	<b>Überlebenszeit</b>	<b>60</b>
4.10.1	Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht	60
4.10.2	Überlebenszeit nach operativer Intervention	61
4.10.3	Überlebenszeit nach Chemoembolisation	68
4.10.4	Überlebenszeit nach Spontanverlauf	73
4.10.5	Überlebenszeit nach UICC-Stadium unabhängig von der Therapie	74
4.10.6	Überlebenszeit bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose	75
<b><u>5</u></b>	<b><u>SCHLUSSFOLGERUNG</u></b>	<b><u>79</u></b>
<b><u>6</u></b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b><u>82</u></b>

<u>7</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>86</u>
<u>8</u>	<u>ANHANG</u>	<u>100</u>



# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste maligne Lebertumor, es macht 80% aller primären Lebermalignome aus und steht weltweit bei den bösartigen Tumorerkrankungen an fünfter Stelle (11,88). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einem HCC hat eine zugrunde liegende Leberzirrhose (55), welche als Präkanzerose zu werten ist und damit den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung eines Hepatozellulären Karzinoms darstellt (2). Die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose sind die Infektion mit Hepatitis B und C, weiterhin die alkoholbedingte Leberzirrhose bzw. andere Erkrankungen wie die Hämochromatose, Antitrypsinmangel, die hereditäre Tyrosinämie, chronische hepatische Porphyrie, Glykogenspeicherkrankheiten Typ 1a und Noxen wie Aflatoxin B1 und Androgene (14,25).

Chronische Hepatitis B- und C – Infektionen sind weltweit die häufigsten Ursachen der hepatozellulären Karzinomentstehung.

Die ausgeprägten geographischen Unterschiede mit einer Inzidenz von 1-2 HCC-Fällen pro 100 000 in Europa und bis zu 100 pro 100 000 Einwohner in Nord-/ Süd-/ und Zentralafrika und Südostasien korrelieren mit der Prävalenz dieser Virusinfektionen in den jeweiligen Populationen. Die Latenz zwischen Beginn der chronischen Virusinfektion und Ausbildung eines HCC liegt zwischen 20 und 60 Jahren (37,48,110).

Je nach Noxe beträgt das Risiko eines Patienten mit Leberzirrhose, ein HCC zu entwickeln, zwischen 2 und 60 % (107). Auffällig niedrig ist das Risiko bei Morbus Wilson und primärer biliärer Zirrhose, besonders hoch ist das Risiko bei Hepatitis B und C sowie bei der Hämochromatose bedingten Leberzirrhose, ein HCC zu entwickeln: Chronische Hepatitis C ca. 60 % Lebenszeitrisiko, chronische Hepatitis B ca. 50% Lebenszeitrisiko, Hämochromatose ca. 40%

Lebenszeitrisiko und bei alkoholinduzierter Leberzirrhose ca. 30% Lebenszeitrisiko, primär biliäre Zirrhose bzw. Morbus Wilson <10% Lebenszeitrisiko (107).

Das Leberzellkarzinom kommt bei Männern bis zu viermal häufiger als bei Frauen vor. In westlichen Ländern ist die Häufigkeit des Auftretens eines hepatozellulären Karzinoms im Lebensalter von 40-60 Jahren am höchsten, jedoch in den Regionen Asien und Afrika mit jeweils hoher Prävalenz des Leberkarzinoms zehn bis zwanzig Jahre früher (70).

Alle exogenen Noxen und genetischen Dispositionen, die zu einer Hepatopathie mit chronischer Zerstörung von Hepatozyten führen, können über einen vermehrten Zellumsatz mit entsprechend erhöhter Mitoserate eine maligne Transformation der Hepatozyten auslösen (107).

Das Risiko einer malignen Entartung ist abhängig von dem auslösenden Agens und von der Dauer der Schädigung. Die Kombination einzelner Noxen wirkt teilweise kumulativ (70).

Die Chirurgie stellt den Grundpfeiler in der Therapie des HCC dar, unabhängig davon, ob dieses in einer zirrhotisch veränderten Leber oder ohne zugrunde liegende Zirrhose aufgetreten ist. Die chirurgische Therapie bietet die Möglichkeit der Kuration (6,37,55).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom ohne Behandlung, beträgt nach einem Jahr 54%, nach zwei Jahren 40% und nach drei Jahren 28% (2), dagegen werden nach chirurgischer Therapie 5-Jahres-Überlebensraten von 50 bis 70% erreicht (107).

Als chirurgische Therapieverfahren kommen die partielle Hepatektomie (Leberteilresektion) und die Hepatektomie mit anschließender Lebertransplantation in Betracht. Bei der Wahl des chirurgischen Vorgehens müssen das Vorliegen einer Zirrhose, die klinische Präsentation des Patienten sowie die Größe und die Zahl und die Lokalisation der Tumorknoten berücksichtigt werden.

Zur lokalen ablativen Therapie des Leberzellkarzinoms (HCC) stehen mehrere interventionelle Verfahren zur Verfügung, die bei kleinen bis mittelgroßen Tumorknoten in einer zirrhotischen Leber und Fehlen chirurgischer Optionen zum Einsatz kommen können (80). Hierzu gehören die perkutane Radiofrequenz-Thermoablation (RFTA), die perkutane Alkoholinjektion (PEI) und die transarterielle Chemoembolisation (TACE).

Das HCC zeichnet sich durch eine unbefriedigende Prognose aus.

Die Mehrheit der Patienten wird in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert, das einer kurativen Operation nicht mehr zugänglich ist.

Operative Verfahren sind nur in weniger als 20% aller Fälle möglich (125).

Chemotherapeutische Behandlungsansätze zeigen ein meist ungenügendes Ansprechen.

## **1.2 Therapie**

### **1.2.1 Kurative Verfahren**

Nach bisheriger Datenlage können derzeit drei potentiell langfristig-kurative Behandlungsstrategien beim HCC eingesetzt werden: die Leberteilresektion (96,101), die Lebertransplantation (48,123) und in Einzelfällen die intratumorale Alkoholinjektion (22). Diese unterschiedlichen Therapiestrategien sind nur bei speziellen Patientengruppen erfolgversprechend und unterscheiden sich erheblich in ihrer Invasivität. Bei der Wahl des Therapieverfahrens muss die eingeschränkte Lebenserwartung aufgrund der meist vorliegenden Leberzirrhose berücksichtigt werden.

#### **1.1.1.1 Leberteilresektion**

Die Leberteilresektion gilt als Verfahren der ersten Wahl.

Bei einer gesunden Leber können bis zu drei Viertel des Organs ohne gravierende Probleme reseziert werden, da die verbliebene Restleber

hypertrophiert (64). Bei einer ausgeprägten Leberzirrhose kann unter Umständen die Funktion der Restleber unzureichend sein, so dass eine adäquate präoperative Abschätzung der Leberfunktion erforderlich ist. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose erfolgt allerdings keine Heilung des Grundleidens, da sich in der zirrhotischen Restleber nach einigen Monaten bis Jahren neue HCC entwickeln können.

Es werden atypische- und anatomiegerechte Leberteilresektionen unterschieden:

1. Die atypische, nicht anatomiegerechte Resektion:

Entfernung eines kleineren umschriebenen Leberbefundes mit entsprechendem Parenchymsaum ohne die vorgegebenen Segmentgrenzlinien zu berücksichtigen (s.Abb.); bei oberflächlicher Lage des Prozesses auch laparoskopisch durchführbar.

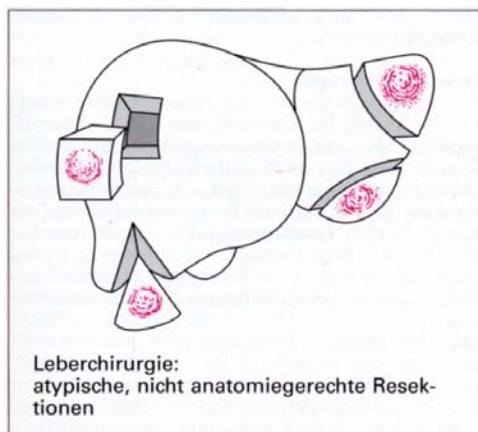


Abb. 1: Leberchirurgie: atypische, nicht anatomiegerechte Resektionen (aus Pschyrembel therapeutisches Wörterbuch)

2. Die anatomiegerechte Resektion:

Auf der Lappen- und Segmenteinteilung der Leber basierend (s. Abb. 1): Hemihepatektomie rechts (Segmente V-VIII), erweiterte Hemihepatektomie rechts (Segmente IV-VIII), Hemihepatektomie links (Segmente II-IV), erweiterte Hemihepatektomie links (Segmente I, IV, V, VIII) bzw. Segmentresektionen.

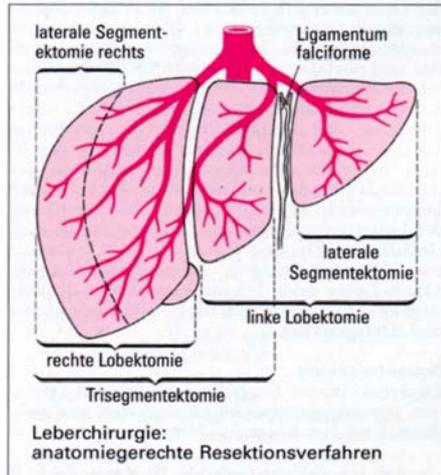


Abb. 2: Leberchirurgie: anatomiegerechte Resektionsverfahren (aus Pschyrembel therapeutisches Wörterbuch)

Segmentresektionen entsprechen dem Verlauf der Lebervenen und der portalen Astverzweigungen (s. Abb. 2): Segmentektomie (z.B. Segment VI), Bisegmentektomie (z.B. Segmente II/III oder IVb/V), Plurisegmentektomie (z.B. Segmente IVa und V-VIII)

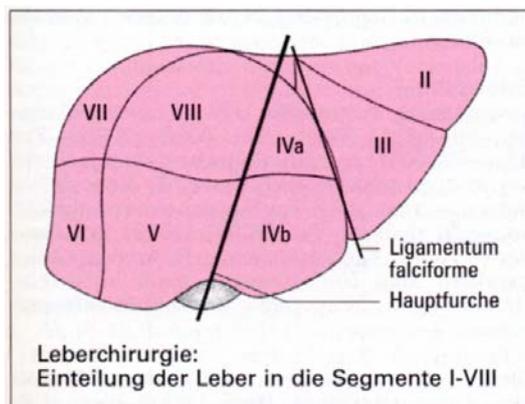


Abb. 3: Leberchirurgie: Einteilung der Leber in die Segmente I-VIII (aus Pschyrembel therapeutisches Wörterbuch)

### 1.1.1.2 Lebertransplantation

Bei der Lebertransplantation wird die komplette Leber einschließlich des HCC entfernt.

Bei diesem invasiven, aber potentiell kurativen Therapieverfahren ist präoperativ der Ausschluss extrahepatischer Metastasen essentiell, da der Patient aufgrund der postoperativ notwendigen Immunsuppression mit dann

drastisch verkürzten Residual-Tumor-Verdopplungszeiten ansonsten von dem Eingriff nicht profitieren würde.

Vor allem bei kleineren HCC (< 3 cm) bzw. im Tumorstadium I und II sind die Ergebnisse und Überlebensraten nach Transplantation meist besser als die nach Leberteileresektion (22)

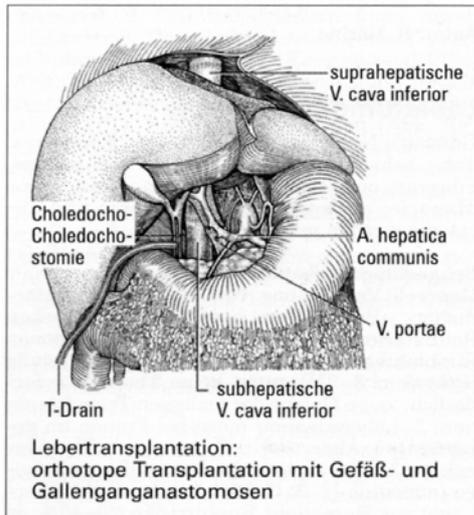


Abb. 4: Situs nach Lebertransplantation (aus Pschyrembel therapeutisches Wörterbuch)

#### 1.1.1.3 PEI

Die PEI ist weltweit die am meisten angewandte perkutane lokal-ablative HCC-Therapie. Unter Ultraschallkontrolle wird Alkohol direkt in das HCC, in der Regel im Rahmen mehrer Sitzungen injiziert. Das Verfahren ist bei ausgewählten Patienten (maximal 3 HCC-Herde, maximaler Durchmesser <3-5 cm) sicher und effektiv. Hier ist eine komplette Response (CR), nach WHO-Kriterien definiert als komplette Tumorablation nachgewiesen durch zwei bildgebende Untersuchungen im Abstand von mindestens 4 Wochen, bei etwa 80% der Patienten zu erreichen. Bei größeren HCCs (3-5cm) ist die CR etwa 50%, bei noch größeren deutlich geringer (24,28,37,128).

## **1.2.2 Palliative Verfahren**

### **1.2.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)**

Bei Hepatozellulären Karzinomen macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass sie im Gegensatz zum normalen Lebergewebe überwiegend arteriell vaskularisiert sind. Nach Einführen eines Katheters über die Leiste und Sondierung des tumorversorgenden Astes der Arteria hepatica wird ein Gemisch eines Kontrastmittels (Lipiodol Ultra Fluid) mit einem Zytostatikum (Anthrazykline, z.B. Epirubicin oder Dexorubicin; Mitomycin C; Cisplatin oder Carboplatin und andere) dort injiziert. Daran schließt sich eine temporäre Okklusion des Gefäßes durch Gelatineschwammartikel (Gelfoam) oder, mit kürzerer Ischämiezeit, Galaktosepartikel (Spherex) an. Hierdurch kommt es zur Verzögerung des Blutflusses im Tumorparenchym und somit zu einer verringerten Auswaschung des Chemotherapeutikums.

Nach zunächst hohen Erwartungen hat sich gezeigt, dass die TACE lediglich den Stellenwert eines palliativen Therapieverfahrens besitzt (24, 49,50,109).

## **1.3 Fragestellung**

Bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) ist die Therapieform, v.a. bei fortgeschrittenen Befunden, gelegentlich schwierig festzulegen.

Kann eine weniger invasive Methode wie die Chemoembolisation identische Resultate bezüglich der Überlebensrate im Vergleich zum operativen Vorgehen erzielen oder zeigt die Kombination von Operation und Chemoembolisation günstigere Daten? Welchen Stellenwert hat die Transplantation?

Anhand dieser retrospektiven Analyse am Patientengut der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen sollen die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der kurativen bzw. palliativen Therapieform erhoben werden. Als Therapieform wurden ausgewertet die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die Leberteileresektion und die Lebertransplantation.

Mit einbezogen werden die aus den Krankenakten entnommenen Angaben zu Alter und Geschlecht, einem Alkoholkonsum, einer Leberzirrhose, einer chronischen Hepatitis B und C Infektion und des TNM-Stadiums.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie sollen mit den Ergebnissen in der Literatur verglichen werden und bezüglich ihrer Relevanz und Varianz diskutiert werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Allgemeines zum Patientengut dieser Studie**

Für diese Arbeit wurden retrospektiv Daten aus den Krankenakten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen erhoben. Es wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die sich im Zeitraum vom 01.01.1989 bis 31.12. 1999 in der Universitätsklinik Tübingen aufgrund eines Hepatozellulären Karzinoms in Behandlung befanden.

Von den insgesamt 309 Patienten konnten 92 Patienten aufgrund unzureichender Datenlage nicht berücksichtigt werden. 217 Patienten bilden somit das Patientenkollektiv dieser Studie.

### **2.2 Vorgehen bei der Datenerhebung in dieser Studie**

#### **2.2.1 Das Patientengut dieser Studie**

Aus dem Patientengut der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wurden 309 Patienten ausgewählt, die im Zeitraum von 1989 bis 1999 wegen eines Hepatozellulären Karzinoms behandelt wurden.

Kriterium für die Aufnahme eines Patienten in die Studie war die gesicherte Diagnose „Primäres Hepatozelluläres Karzinom“, welche die Angaben über histologische und/ oder zytologischen Probeentnahmen und/ oder in apparativ-diagnostischen Befunden beschrieben sein musste.

Letztlich war aber die Diagnose „Hepatozelluläres Karzinom“ bei 92 Patienten nicht gesichert, die Kriterien für die Aufnahme in diese Studie konnten nicht erfüllt werden und die Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Somit bildeten 217 Patienten das Patientengut dieser Studie.

Das histologische bzw. zytologische Ergebnis lag hier bei 169 Patienten vor, bei 48 Patienten hingegen lag kein histologischer bzw. zytologischer Bericht vor. Die Diagnose Hepatozelluläres Karzinom wurde bei diesen Patienten durch

apparativ-diagnostisch eindeutige Befunde einschließlich der Resultate von Kontrolluntersuchungen beschrieben.

Eine tragende Rolle spielten hierbei die Erhöhung des Laborparameters Alphafetoprotein auf Werte von mindestens 500 ng/ml bei Patienten mit konservativem Therapieverlauf in Verbindung mit bildgebenden Verfahren, welche die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit erlaubten.

Anhand der Krankenakten der Studienpatienten wurden Angaben zur Person, Daten über den Tumor, die Diagnose und die Behandlung, die Laborwerte, die Lebensgewohnheiten des Patienten, eventuelle Vorerkrankungen und Medikamente sowie der Allgemeinzustand des Patienten erfasst.

Die Erhebungsbögen wurden anonymisiert und aus dem Datenmaterial Dateien erstellt, welche eine elektronische Datenauswertung ermöglichten.

Die Definitionskriterien , welche für die Datenerfassung bezüglich der für diese Studie relevanten Parameter angewandt wurden, sollen im Folgenden dargestellt werden.

### **2.2.2 Die Diagnose Hepatitis B und C in dieser Studie**

Als „Patienten mit Hepatitis B Infektion“ werden in dieser Studie Patienten bezeichnet, für welche gemäß der Krankenakte die Diagnose einer chronischen Hepatitis B Infektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose anhand einer Verlaufskontrolle durch die serologische Persistenz von Hepatitis - B – surface Antigen (HbsAg) über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten belegt werden konnte. Eingeschlossen wurden hier auch HbsAg negative Patienten , bei welchen im Rahmen einer Verlaufskontrolle über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten serologisch Hepatitis B Virus-DNA (HBV-DNA) nachgewiesen werden konnte, und Patienten, für welche die Diagnose chronische Hepatitis B anhand von eindeutigen Ergebnissen der in Einzelfällen

erfolgten histo-/molekularpathologischen Untersuchungen der Leberbiopsie belegt werden konnte. Diese Befunde mussten entweder selbst vorliegen oder eindeutig durch einen vorbehandelnden Arzt beschrieben worden sein.

Von der Diagnose ausgeschlossen wurden hier Patienten, welche die oben genannten Kriterien laut Krankenakte nicht erfüllten sowie Patienten mit fehlenden bzw. nicht eindeutig beschriebenen Befunden, auch wenn eine chronische Infektion mit dem Hepatitis B Virus als Verdachtsdiagnose dokumentiert worden war. Diese Patienten werden im Folgenden mit den Patienten, in deren Krankenakte diesbezüglich keine Angaben erfassbar waren, als „Patienten ohne Hepatitis Infektion“ bezeichnet.

Als „Patienten mit Hepatitis C Infektion“ werden in dieser Studie Patienten bezeichnet, für welche gemäß der Krankenakte die Diagnose einer chronischen Hepatitis C Infektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose anhand einer Verlaufskontrolle durch die serologische Persistenz von Antikörpern gegen Proteine des Hepatitis C Virus (anti-HCV) und den Nachweis von Hepatitis C Virus-RNA (HCV-RNA) über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten belegt werden konnte. Eingeschlossen wurden hier auch anti-HCV negative Patienten mit einem positiven serologischen Nachweis für HCV-RNA über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten und Patienten, für welche die Diagnose chronische Hepatitis C aufgrund einer histo- bzw. molekularpathologischen Untersuchung der Leberbiopsie eindeutig bestätigt werden konnte.

Ausgeschlossen wurden auch hier Patienten, welche die oben genannten Kriterien laut Krankenakte nicht erfüllten, sowie Patienten mit fehlenden bzw. nicht eindeutig beschriebenen Befunden, auch wenn eine chronische Infektion mit Hepatitis C Virus als Verdachtsdiagnose dokumentiert worden war.

Diese Patienten werden im Folgenden gemeinsam mit den Patienten, in deren Krankenakte diesbezüglich keine Angaben erfassbar waren, als „Patienten ohne Hepatitis Infektion“ bezeichnet.

Die Patienten, für welche nach den oben genannten Definitionskriterien sowohl eine chronische Hepatitis B als auch eine chronische Hepatitis C erfasst werden

konnte, werden in dieser Studie als „Patienten mit kombinierter Hepatitis B und C Infektion“ bezeichnet.

### **2.2.3 Erhöhter Alkoholkonsum**

Als „Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum“ gelten in dieser Studie Patienten, für die gemäß des Aufnahmebogens in der Krankenakte eine tägliche Mindestaufnahme an Reinalkohol von 20 g für Frauen und 30 g für Männer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. in der Vorgeschichte über den Mindestzeitraum von einem Jahr erfasst werden konnte. Diese Menge an Reinalkohol entspricht beispielsweise 0,5 l Bier oder 0,2 l Wein für Frauen bzw. 0,75 l Bier oder 0,3 l Wein für Männer.

Die Einschlusskriterien umfassten der Datenlage entsprechend auch die Patienten, für welche durch aussagekräftige Befunde eines vorbehandelnden Arztes eindeutig der oben beschriebene erhöhte Alkoholkonsum über den Mindestzeitraum von einem Jahr beschrieben wurde.

Ausgeschlossen wurden hier Patienten, bei denen nur der Verdacht auf erhöhten Alkoholkonsum in der Krankenakte geäußert wurde, allerdings keine genaueren Angaben vorlagen. Diese Patienten werden im Folgenden gemeinsam mit den Patienten, bei welchen Alkoholkonsum laut der Krankenakte nicht bzw. nicht in der oben genannten Form stattfand, und mit den Patienten, in deren Krankenakte diesbezüglich gar keine Angaben erfassbar waren, als „Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum“ bezeichnet.

### **2.2.4 Das Kriterium Leberzirrhose**

Als „Patienten mit Leberzirrhose“ werden in dieser Studie Patienten bezeichnet, für welche das histologisch-zytologisch eindeutige Ergebnis einer Leberbiopsie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. in der Vorgeschichte des Patienten in der Krankenakte vorlag.

Eingeschlossen wurden hier auch die Patienten, deren Verdachtsdiagnose Leberzirrhose durch bildgebende Verfahren in Kombination mit Verlaufskontrollen klinisch-chemischer Parameter mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit bestätigt werden konnte.

Patienten mit der Verdachtsdiagnose Leberzirrhose ohne bzw. mit nicht eindeutigen histologisch-zytologischem Befund sowie Patienten mit der Verdachtsdiagnose Leberzirrhose mit bildgebenden Verfahren ohne für die Leberzirrhose pathognomonische Verlaufskontrollbeschreibungen klinischer und klinisch-chemischer Parameter wurden in dieser Studie von der Diagnose Leberzirrhose ausgeschlossen.

Diese Patienten werden im Folgenden gemeinsam mit den Patienten ohne erfassbare Angaben und mit den Patienten, für welche eine Leberzirrhose laut Krankenakte ausgeschlossen worden war, als „Patienten ohne Leberzirrhose“ bezeichnet.

### **2.2.5 Das HCC-Tumorstadium**

Den Befunden wurde – soweit vorhanden – die Einstufung in den standardisierten TNM – Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose entnommen.

Fanden sich dort keine Aussage über den TNM – Status, wurden aus den Krankenblättern Informationen über Anzahl und Position der befallenen Leberlappen und Lebersegmente, den Lymphknotenstatus und eventuell vorhandene Metastasen gewonnen und aus diesen Informationen anhand des UICC – Schemas zur Klassifikation von Lebertumoren (1987) der individuelle TNM – Status des Patienten erstellt (siehe Tabelle 1 und 2) .

Die Tumorklassifikation der UICC hat sich im klinischen Gebrauch durchgesetzt (55).

Tab.1 : TNM-Klassifikation Lebertumoren (UICC 1987)

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	solitär, 2 cm oder weniger, ohne Gefäßinvasion
T2	solitär, 2 cm oder weniger, mit Gefäßinvasion
	solitär, >2 cm, ohne Gefäßinvasion
	multipel, ein Leberlappen, 2 cm oder weniger, ohne Gefäßinvasion
T3	solitär, > 2 cm, mit Gefäßinvasion
	multipel, ein Leberlappen, 2 cm oder weniger, ohne Gefäßinvasion
	multipel, ein Lappen, >2 cm, mit und ohne Gefäßinvasion
T4	multipel, > ein Lappen
	Invasion größerer Äste der V. portae oder Vv. Hepaticae
<b>N</b>	<b>Lymphknoten</b>
NX	regionale LK nicht beurteilbar
N0	regionale LK nicht befallen
N1	regionale LK-Metastasen
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar

Tab. 2: UICC-Stadieneinteilung

UICC-Stadieneinteilung			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IVa	T4	N0/1	M0
IVb	T1-4	N0/1	M1

### **2.2.6 Mailand-Kriterien**

Diese Kriterien wurden auf der Basis einer Schlüsselstudie (NEJM 1996; 334: 693–70) festgelegt. Sie besagen, dass bei Patienten mit Zirrhose eine Lebertransplantation die besten Chancen eröffnet, wenn ein Einzeltumor kleiner als fünf Zentimeter ist, und wenn bei Vorliegen von höchstens drei Tumoren jeder Tumor nicht größer als drei Zentimeter ist. Außerdem dürfen weder die Blutgefäße noch die Lymphknoten befallen sein.

### **2.2.7 Therapieformen**

Die Therapieformen wurden anhand der Chemoembolisationsprotokolle bzw. der Operationsberichte erfasst.

## **2.3 Statistische Auswertungsverfahren**

Aus den anhand des Erhebungsbogens gewonnenen Daten wurden elektronisch lesbare Dateien erstellt.

Die Datenauswertung der Dateien erfolgte mittels des statistischen Auswertungsprogramms JMP Version 4.0.4 für Windows. Mittelwert, Standardfehler des Mittelwerts, Varianz, Median und Standardabweichung wurden ermittelt.

Die Darstellung der Ergebnisse in Diagrammen erfolgte mittels des Programms MS Excel 2000.

Die Überlebenszeiten werden mittels Kaplan- Meier Überlebenszeitkurve und Boxplot- Diagramm dargestellt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

##### 3.1.1 Geschlechtsverteilung der Patienten

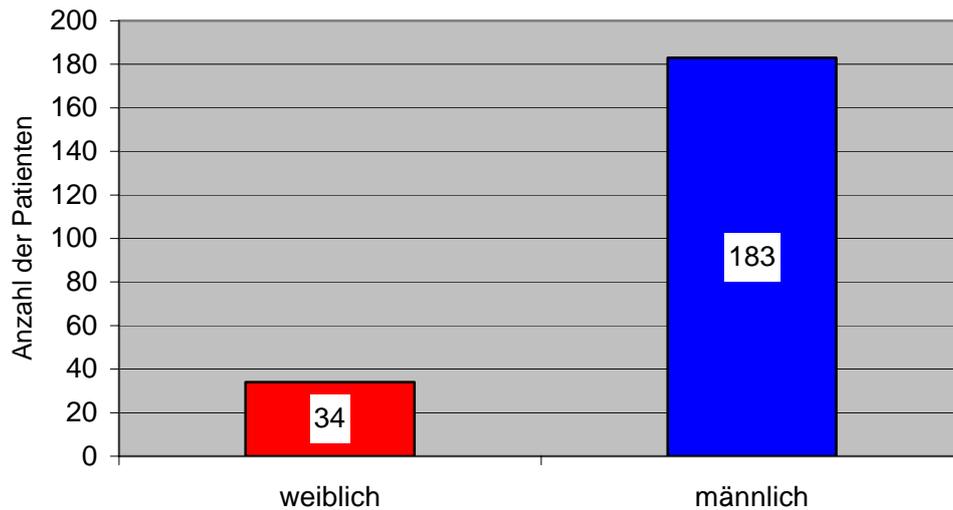


Abb. 5 : Geschlechtsverteilung aller HCC-Patienten (n=217)

Von 217 Patienten, die in der Studie eingeschlossen wurden, waren 34 Patienten weiblichen und 183 Patienten männlichen Geschlechts.

Das entspricht einer Verteilung von 15,7 % Frauen und 84,3 % Männern bei einem Verhältnis männlich zu weiblich 5,4:1.

### 3.1.2 Altersverteilung der Patienten

#### 3.1.2.1 Altersverteilung aller Patienten

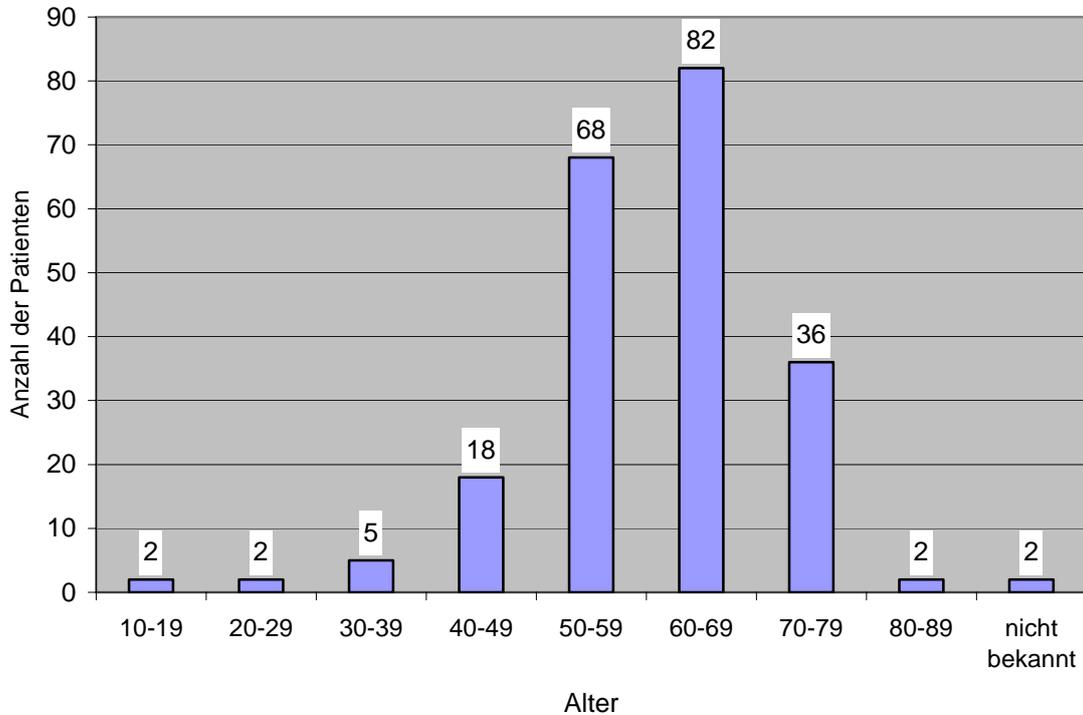


Abb. 6: Altersverteilung aller HCC-Patienten (n=217) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Die Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung. Der Mittelwert liegt bei 60 Jahren bei einer Standardabweichung von 10,5 Jahren. Der Median liegt bei 61,0 Jahren.

Zwei Patienten wurden aufgrund des nicht eruierbaren Lebensalters zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung nicht berücksichtigt.

Bei über zwei Drittel der Patienten fällt die Erstdiagnose des HCC in die 6. bzw. 7. Lebensdekade.

### 3.1.2.2 Altersverteilung der männlichen Patienten

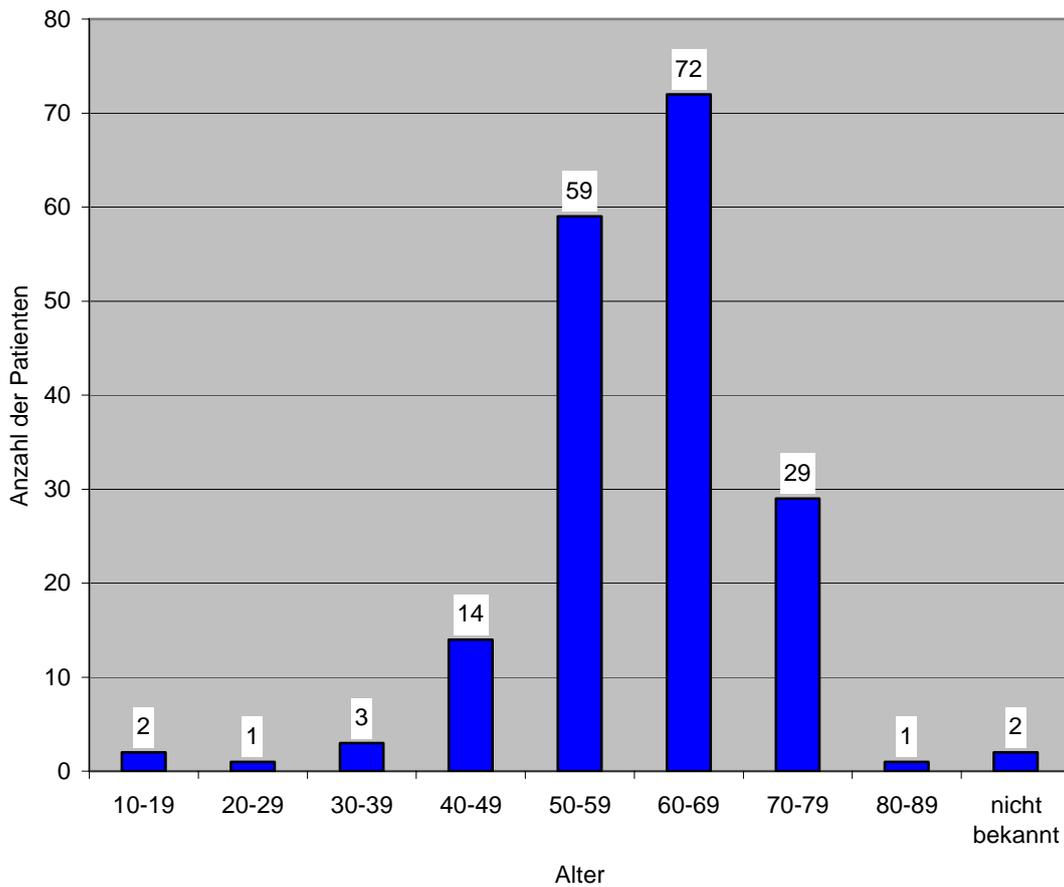


Abb.7: Altersverteilung der männlichen Patienten (n=183) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Der Mittelwert des Alters der männlichen Patienten bei Erstdiagnosestellung des HCC liegt bei 60,1 Jahren bei einer Standardabweichung von 10,2 Jahren. Der Median liegt bei 61,0 Jahren.

In die Altersgruppe der männlichen Patienten unter 19 Jahren fielen 2 Patienten (1,1%), in die Gruppe zwischen 20 und 29 Jahre fiel ein Patient (0,6%), in die Gruppe zwischen 30 und 39 Jahre fielen 3 Patienten (1,6%), in die Gruppe zwischen 40 und 49 Jahre fielen 14 Patienten (7,7%), in die Gruppe zwischen 50 und 59 Jahre fielen 59 Patienten (32,6%), in die Gruppe zwischen 60 und 69 Jahre 72 Patienten (39,8%) in die Gruppe zwischen 70 und 79 Jahre fielen 29 Patienten (16,0%) und in die Altersgruppe zwischen 80 und 89 Jahre fiel ein Patient (0,6%).

Mit 88,4% stellt somit die 6. bzw. 7. Lebensdekade den größten Anteil der männlichen HCC-Patienten.

Bei zwei männlichen Patienten ist das Alter bei Erstdiagnose unbekannt und fließt somit nicht in die Berechnung ein.

### 3.1.2.3 Altersverteilung der weiblichen Patienten

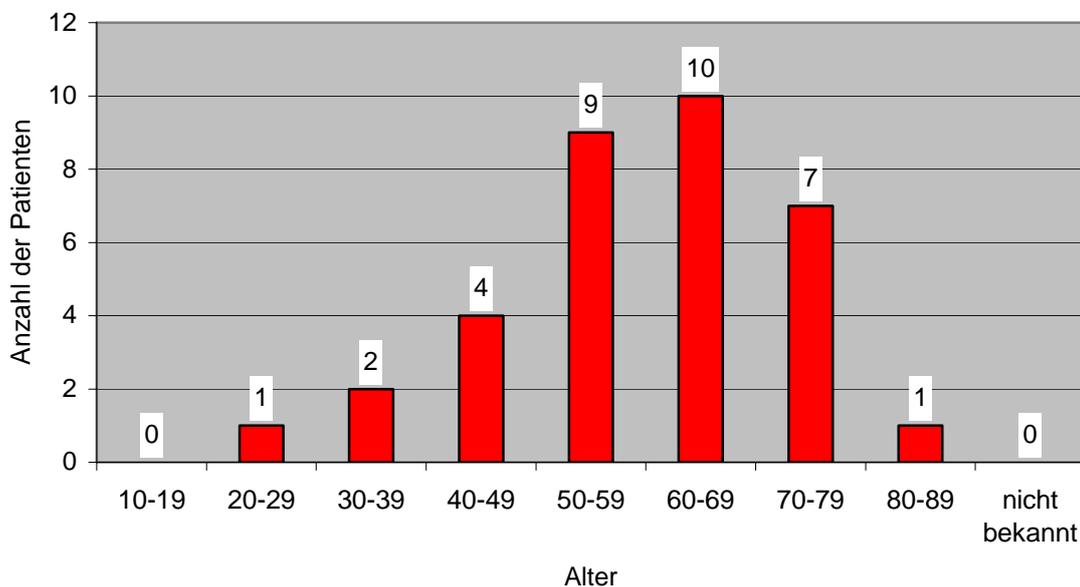


Abb. 8: Altersverteilung der weiblichen Patienten (n=34) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Der Mittelwert des Alters der weiblichen Patienten liegt bei 59,2 Jahren bei einer Standardabweichung von 12,4 Jahren. Der Median liegt bei 60,5 Jahren.

In die Altersgruppe zwischen 20 und 29 Jahren fiel eine Patientin (2,9%), in die Gruppe zwischen 30 und 39 Jahre fielen 2 Patientinnen (5,9%), in die Gruppe zwischen 40 und 49 Jahre fielen 4 Patientinnen (11,8%), in die Gruppe zwischen 50 und 59 Jahre fielen 9 Patientinnen (26,5%), in die Gruppe zwischen 60 und 69 Jahre fielen 10 Patientinnen (29,4%), in die Gruppe

zwischen 70 und 79 Jahre fielen 7 Patientinnen (20,6%) und in die Altersgruppe zwischen 80 und 89 Jahre fiel eine Patientin (2,9%).

Wie bei den männlichen Patienten bildet auch bei den weiblichen Patienten mit 76,5% die Altersgruppe zwischen dem 50 und 80 Lebensjahr den größten Anteil der HCC-Patienten.

## 3.2 Das Hepatozelluläre Karzinom und Hepatitisviren

### 3.2.1 Das Hepatozelluläre Karzinom und das Hepatitis B Virus

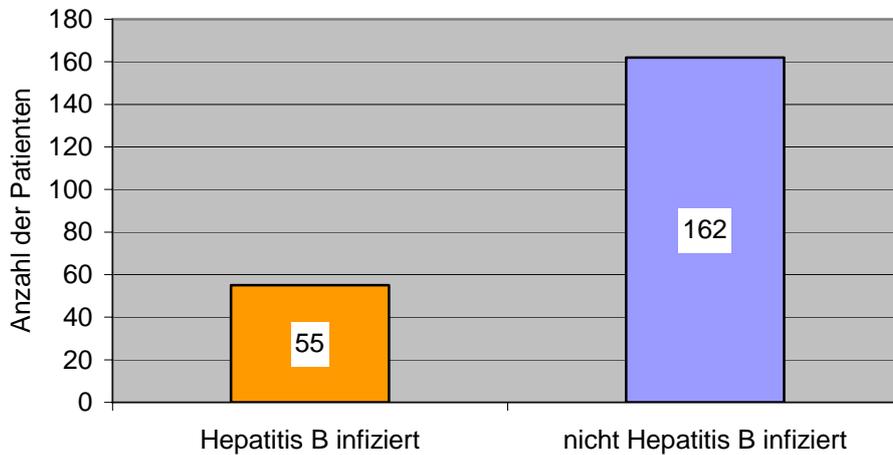


Abb.9: Verteilung der HCC-Patienten (n=217) mit und ohne Hepatitis B Infektion

Bei 55 HCC-Patienten (25,3%) der insgesamt 217 HCC- Patienten wurde eine Hepatitis B-Infektion dokumentiert.

Dies entspricht einem Verhältnis Patienten ohne Hepatitis Infektion zu Patienten mit Hepatitis B Infektion von 2,9:1.

### 3.2.2 Das Hepatozelluläre Karzinom und das Hepatitis C Virus

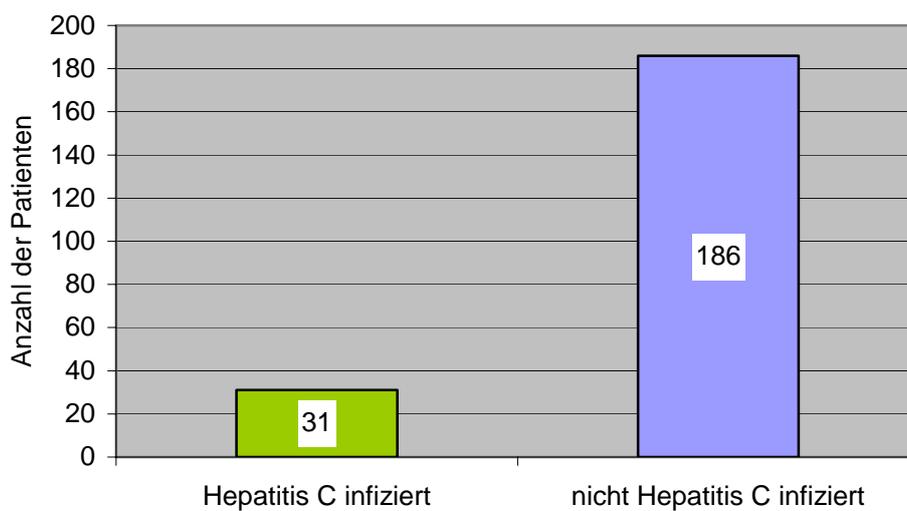


Abb. 10: Verteilung der HCC-Patienten (n=217) mit und ohne Hepatitis C Infektion

Von den 217 Patienten des Gesamtpatientenguts waren 31 Patienten (14,3%) mit einer Hepatitis C Infektion erfassbar.

Dies entspricht einem Verhältnis Patienten ohne Hepatitis C Infektion zu Patienten mit Hepatitis C Infektion von 6:1

### 3.2.3 Das Hepatozelluläre Karzinom und eine Doppelinfektion mit Hepatitis B und Hepatitis C

Tab. 3: Verteilung der HCC-Patienten (n=217) mit einer Doppelinfektion mit Hepatitis B und Hepatitis C

Patienten	mit Hep. B	ohne Hep. B	Anzahl gesamt
mit Hep. C	13	18	31
ohne Hep. C	42	144	186
Anzahl gesamt	55	162	217

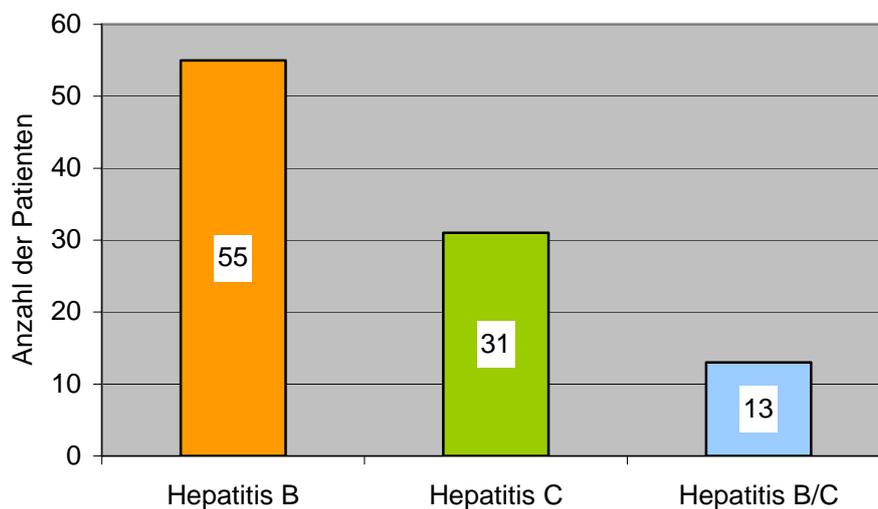


Abb. 11: Anzahl der HCC-Patienten mit Hepatitis B, C und Doppelinfektion mit Hepatitis B und C

Unter den 217 Patienten des Gesamtpatientenguts war bei 55 Patienten (25,3%) eine Hepatitis B Infektion und bei 31 Patienten (14,3%) eine Hepatitis

C Infektion erfassbar.

Unter diesen 86 Patienten (39,6% des Gesamtpatientenguts) mit Hepatitisinfektion hatten 13 Patienten (5,1%) eine kombinierte Hepatitis B und C Infektion.

### 3.3 Das Hepatozelluläre Karzinom und Alkohol

#### 3.3.1 Vergleich der Patienten mit und ohne erhöhten Alkoholkonsum

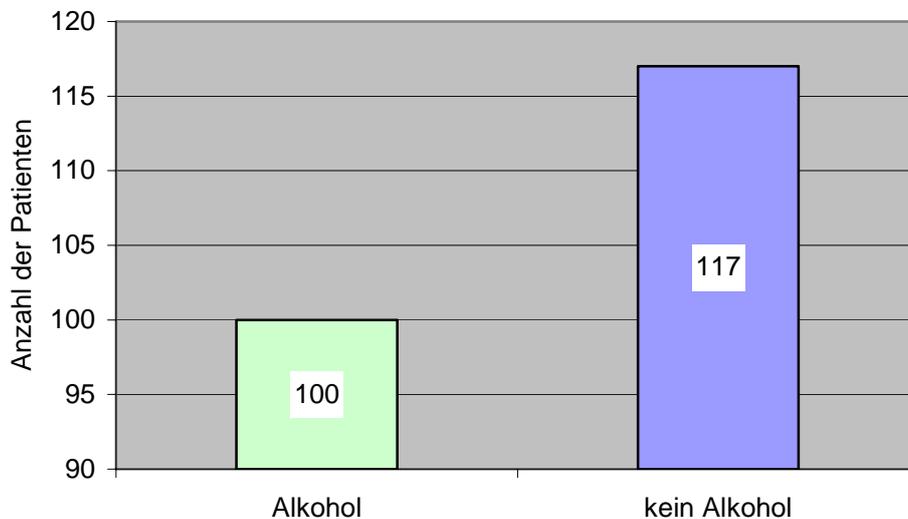


Abb. 12: Vergleich der HCC-Patienten (n=217) mit und ohne erhöhten Alkoholkonsum

Bei 100 Patienten (46,1%) des Gesamtpatientenguts wurde erhöhter Alkoholkonsum erfasst.

Damit liegt das Verhältnis der Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum zu Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum bei 1,17:1.

### 3.4 Das Hepatozelluläre Karzinom und Leberzirrhose

#### 3.4.1 Anteil der Patienten mit Leberzirrhose

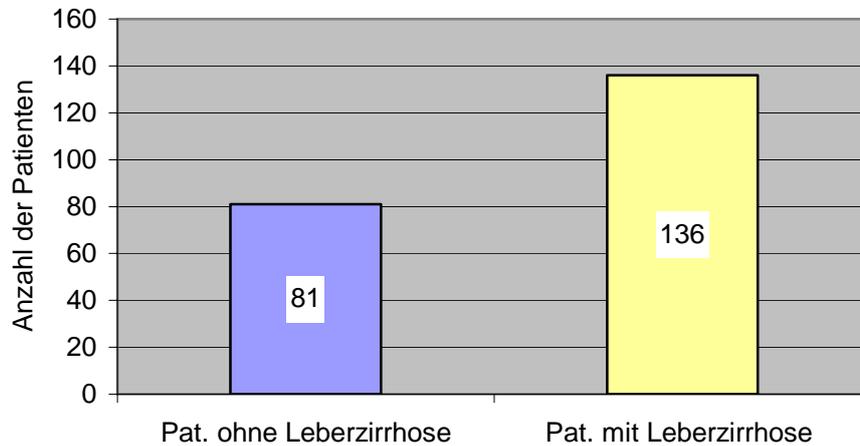


Abb.13: Anteil der HCC-Patienten (n=217) mit Leberzirrhose

Innerhalb des Gesamtpatientenguts wurden 136 Patienten (62,7%) mit Leberzirrhose und 81 Patienten (37,3%) ohne Leberzirrhose erfasst. Das Verhältnis von Patienten mit Leberzirrhose zu Patienten ohne Leberzirrhose entspricht 1,7:1

### 3.5 Hepatozelluläres Karzinom: UICC– Stadium

#### 3.5.1 Geschlechtsspezifische Verteilung des UICC– Stadiums auf das Gesamtpatientengut

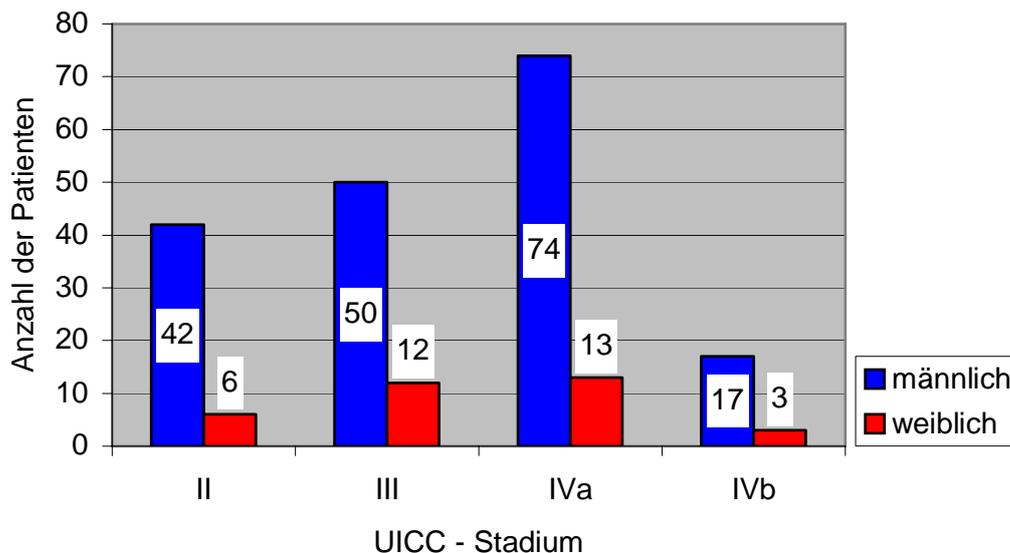


Abb. 14: Geschlechtsspezifische Verteilung der UICC– Stadien (n=217)

Bei Erstdiagnose befanden sich 48 Patienten im Stadium II (22,1%), 62 Patienten im Stadium III (28,6%), 87 Patienten im Stadium IVa (40,1%) und 20 Patienten (9,2%) bereits im Stadium IVb.

Eine HCC-Erkrankung im Stadium I fand sich bei keinem Patienten.

Von den Patienten im UICC– Stadium II waren 6 Frauen (12,5%) und 42 Männer (87,5%), im UICC – Stadium III waren 12 Frauen (19,4%) und 50 Männer (80,6%), im UICC – Stadium IVa waren 13 Frauen (14,9%) und 74 Männer (85,1%) und im UICC – Stadium IVb waren 3 Frauen (15,0%) und 17 Männer (85%).

### 3.5.2 UICC – Stadium und Leberzirrhose

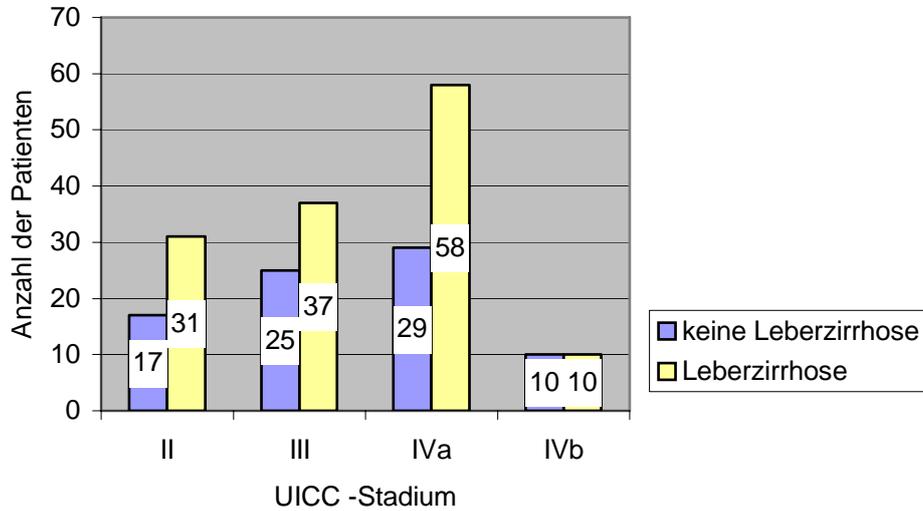


Abb. 15: Verteilung der UICC– Stadien bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose

Im Stadium II befanden sich 17 HCC-Patienten (21,0%) ohne Leberzirrhose, im Stadium III 25 Patienten (30,9%), im Stadium IVa 29 Patienten (35,8%) und im Stadium IVb 10 Patienten (12,3%).

Von den Patienten, die eine Leberzirrhose hatten, befanden sich 31 Patienten (22,8%) im Stadium II, 37 Patienten (27,2%) im Stadium III, 58 Patienten (42,6%) im Stadium IVa und 10 Patienten (7,4%) im Stadium IVb.

### 3.6 Therapieformen

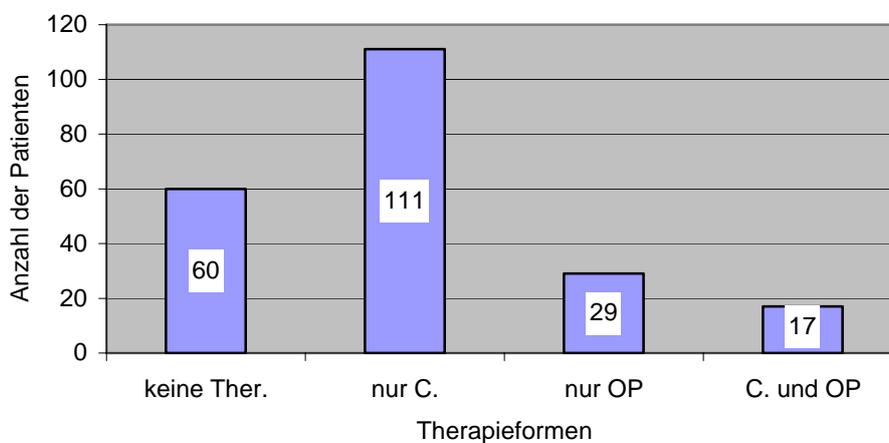


Abb. 16: Die verschiedenen Therapieformen bezogen auf das Gesamtpatientengut mit  $n=217$  – keine Ther. (keine Therapie), nur C. (nur Chemoembolisation), nur OP (nur Operation), C. und OP (Chemoembolisation und Operation)

Insgesamt wurden 217 Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom in der Allgemeinchirurgischen Universitätsklinik Tübingen behandelt.

60 Patienten (27,6%) erhielten keine Therapie, 111 Patienten (51,2%) erhielten eine Chemoembolisation, 29 Patienten (13,4%) unterzogen sich einer Operation und 17 Patienten (7,8%) erhielten eine Chemoembolisation und eine Operation.

### 3.7 Chirurgische Interventionen

#### 3.7.1 Patienten mit operativer Intervention im Gesamtpatientengut

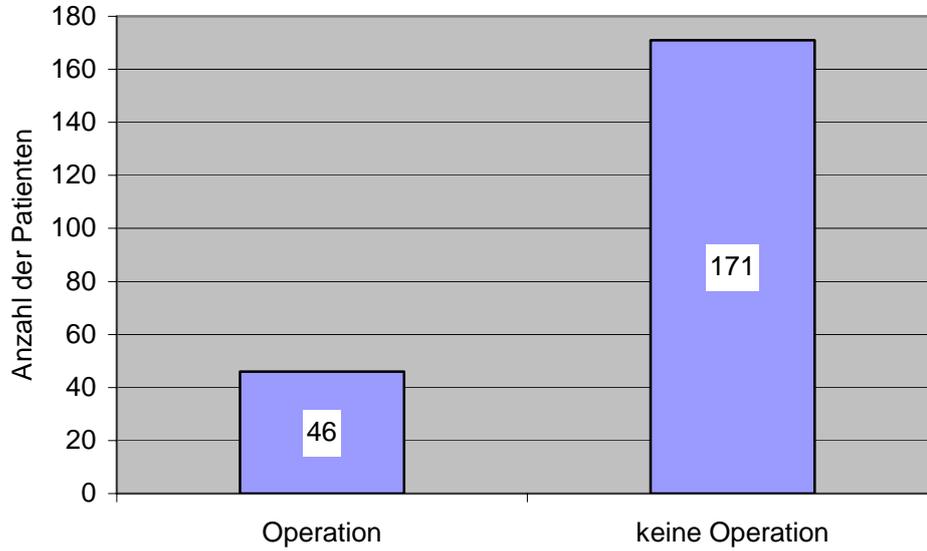


Abb.17: Anteil der Patienten mit operativer Intervention im Gesamtpatientengut mit  $n = 217$

Von den 217 Patienten wurden 46 Patienten (21,2%) einer operativen Intervention unterzogen.

Dies entspricht einem Verhältnis von 4,7:1.

### 3.7.2 Leberteileresektion und Lebertransplantation

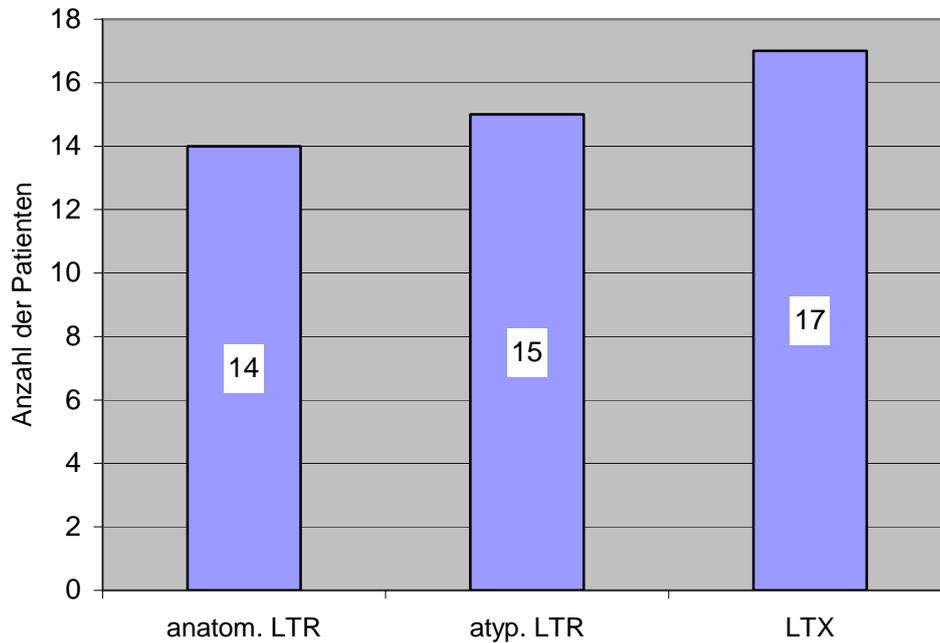


Abb. 18: Anteil der HCC-Patienten mit anatomischer Leberteileresektion (LTR), atypischer Leberteileresektion (atyp. LTR), und Lebertransplantation (LTX) mit  $n = 46$

Von den Patienten die an der Universitätsklinik Tübingen wegen eines Hepatozellulären Karzinoms operiert wurden, erhielten 14 Patienten (30,5%) eine anatomiegerechte Leberteileresektion, 15 Patienten (32,6%) eine atypische Leberteileresektion und 17 Patienten (36,9%) wurden lebertransplantiert.

### 3.8 UICC – Stadium bei Erstdiagnose und therapeutischer Intervention

#### 3.8.1 UICC– Stadium bei Erstdiagnose vor operativem Ersteingriff

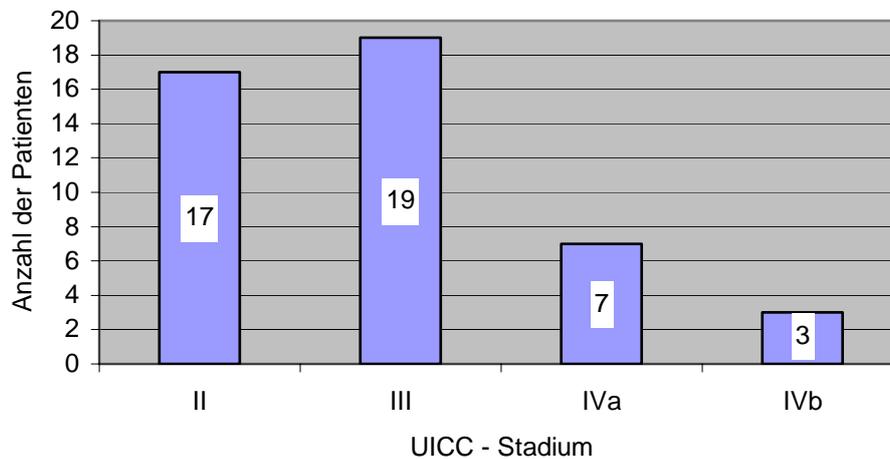


Abb. 19: Verteilung der HCC-Patienten mit operativer Intervention mit  $n=46$

Von den 46 Patienten, die operiert wurden, befanden sich 17 Patienten (37,0%) im Stadium II, 19 Patienten (41,3%) im Stadium III, 7 Patienten (15,2%) im Stadium IVa und 3 Patienten (6,5%) im Stadium IVb.

#### 3.8.1.1 UICC– Stadium bei Lebertransplantation und Leberteilresektion

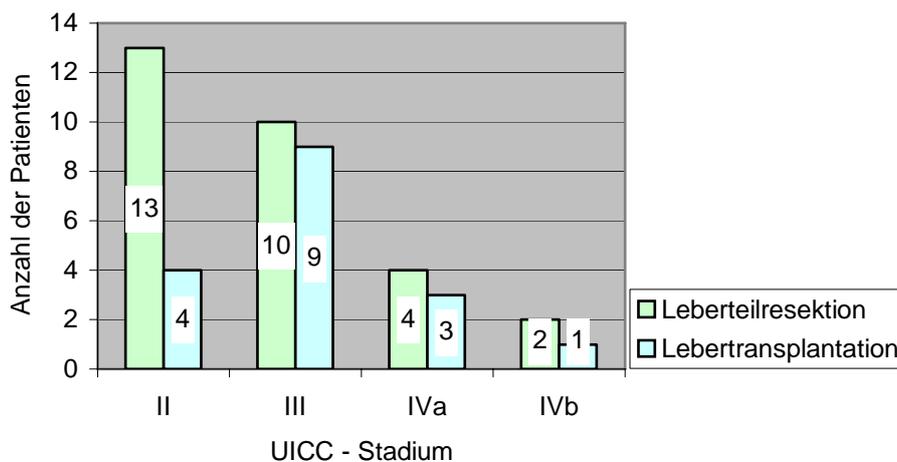


Abb. 20: Verteilung der Patienten mit Leberteilresektion und Lebertransplantation mit  $n=46$  nach UICC – Stadium

Von den 46 Patienten, die operiert wurden, unterzogen sich 29 Patienten (63,0%) einer Leberteilresektion und 17 Patienten (37,0%) einer Lebertransplantation.

Von den 29 Patienten, die sich einer Leberteilresektion unterzogen, befanden sich 13 Patienten (44,8%) im Stadium II, 10 Patienten (34,5%) im Stadium III, 4 Patienten (13,8%) im Stadium IVa und 2 Patienten (6,9%) im Stadium IVb.

Von den 17 Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen, befanden sich 4 Patienten (23,5%) im Stadium II, 9 Patienten (52,9%) im Stadium III. 3 Patienten (17,7%) befanden sich initial im Stadium IVa und 1 Patient (5,9%) initial im Stadium IVb. Die Operation erfolgte nach zuvor erfolgtem Down Staging mittels TACE.

### 3.8.2 UICC – Stadium bei Erstdiagnose vor TACE

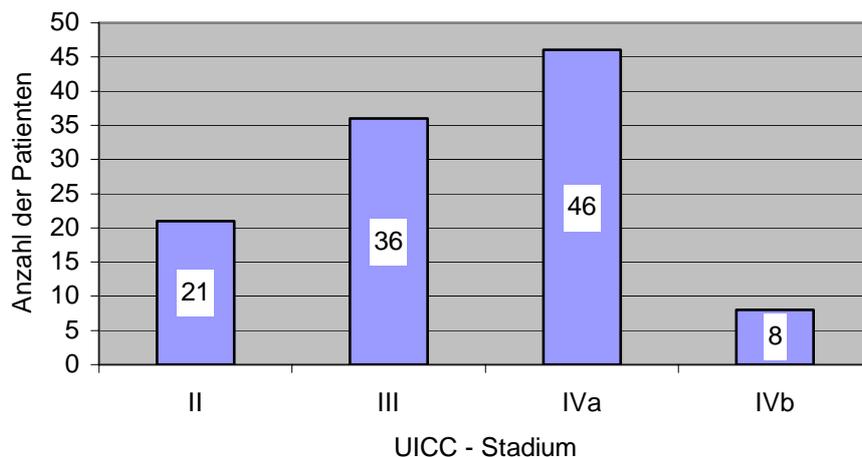


Abb. 21: Verteilung der HCC-Patienten mit Chemoembolisation ( $n = 111$ ) nach UICC– Stadium

Von den 111 HCC-Patienten, die chemoembolisiert wurden, befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung 21 Patienten (19,0%) im Stadium II, 36 Patienten (32,4%) im Stadium III, 46 Patienten (41,4%) im Stadium IVA und 8 Patienten (7,2%) im Stadium IVB.

### 3.8.3 UICC – Stadium bei Erstdiagnose und zweizeitiger Chemoembolisation und Operation

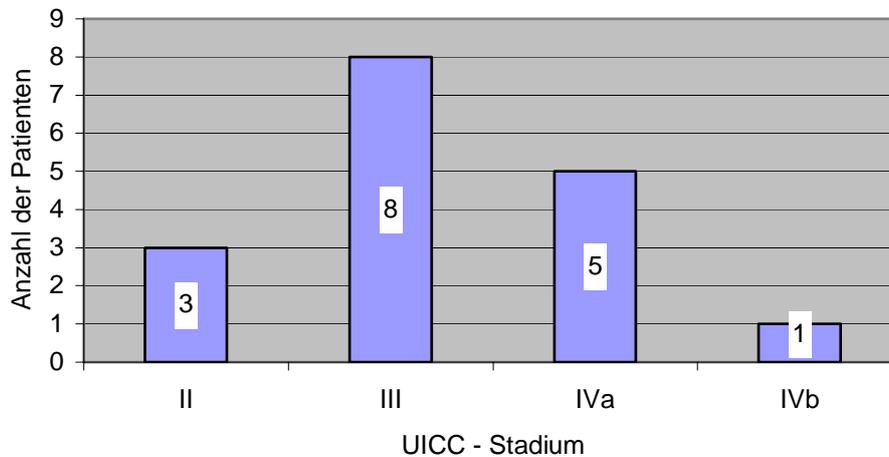


Abb. 22: Verteilung der Patienten mit Chemoembolisation und Operation ( $n = 17$ ) nach UICC – Stadium

Von den 17 HCC-Patienten, die operiert und chemoembolisiert wurden, befanden sich bei Erstdiagnose 3 Patienten (17,6%) im Stadium II, 8 Patienten (47,1%) im Stadium III, 5 Patienten (29,4%) im Stadium IVa und 1 Patient (5,9%) im Stadium IVb.

### 3.9 Überlebenszeit

#### 3.9.1 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

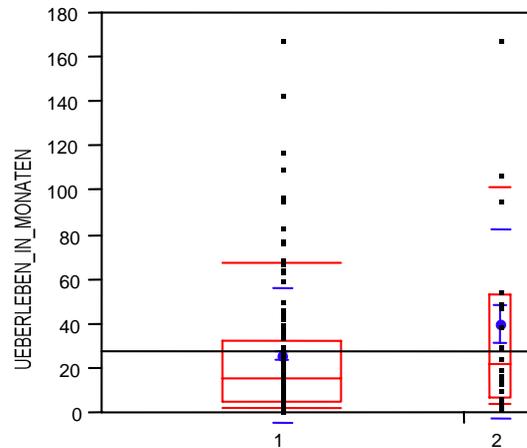


Abb. 23: Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Geschlecht (1 = männlich, 2 = weiblich), bei den Patienten, bei denen die Überlebenszeit bekannt ist (n = 145)

Von den 217 HCC- Patienten, die in der Studie eingeschlossen wurden, ist bei 145 Patienten (66,8%) die Überlebenszeit bekannt.

Davon sind 121 männliche Patienten (83,4%) und 24 weibliche Patienten (16,6%).

Die männlichen Patienten überlebten im Durchschnitt 25,9 Monate nach Erstdiagnosestellung. (Standardabweichung 30,4 Monate). Die weiblichen Patienten überlebten im Durchschnitt 39,9 Monate. (Standardabweichung 43,1 Monate).

### 3.9.2 Überlebenszeit nach operativer Intervention

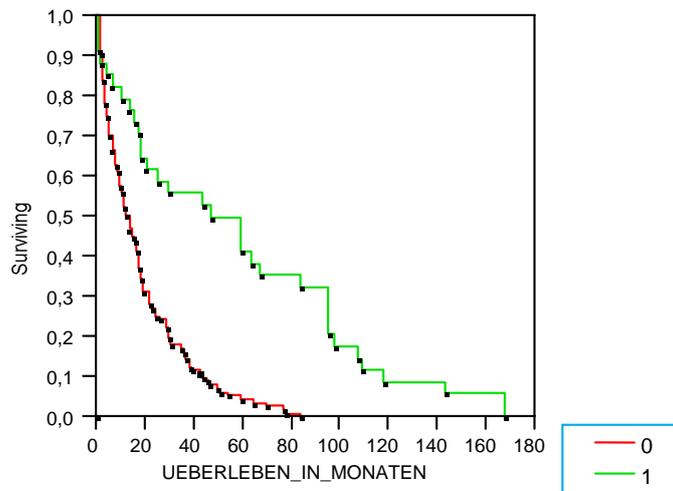


Abb. 24: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log Rank  $p < 0,0001$ , Wilcoxon-Test  $0,0001$ ) in Monaten ohne Operation (0) und mit Operation (1) bei den Patienten, bei denen die Überlebenszeit bekannt ist.

Von 145 HCC-Patienten ist die Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung bekannt. 34 Patienten wurden operiert.

Von 13 operierten Patienten war die Überlebenszeit nicht eruierbar.

Im Stadium II befanden sich 14 Patienten, im Stadium III 17 Patienten und 3 Patienten im Stadium IVa.

Die Patienten, die operiert wurden, lebten im Durchschnitt noch 58,2 Monate nach Erstdiagnose, das entspricht 4,8 Jahren. Die Standardabweichung beträgt 8,5 Monate.

Die Patienten, die nicht operiert (Spontanverlauf+Chemoembolisation) wurden, lebten im Durchschnitt 19,1 Monate nach Erstdiagnosestellung. Das entspricht 1,6 Jahren. Die Standardabweichung beträgt 1,7 Monate.

Die 1-Jahres-Überlebensrate ohne Therapie (keine Operation, keine TACE) liegt bei 52,3%, die 3-Jahres-Überlebensrate bei 16,2% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 4,5%. Bei der Operation zeigt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 41,2%.

### 3.9.2.1 Überlebenszeit nach Leberteilresektion und Lebertransplantation

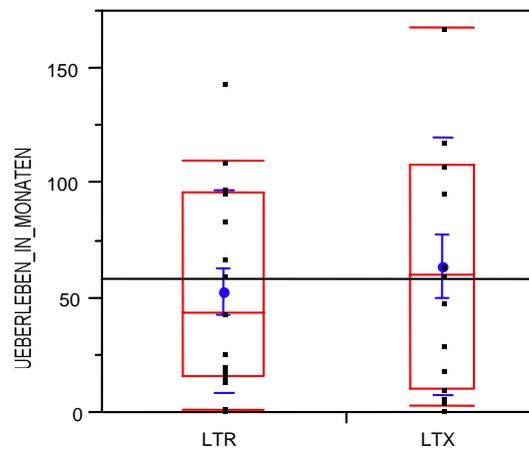


Abb. 25: Überlebenszeit in Monaten bei Leberteilresektion (LTR) und Lebertransplantation (LTX) bei 34 HCC- Patienten.

Bei 19 Patienten, die bei HCC eine Leberteilresektion erhalten haben und das Überleben bekannt ist, ist die durchschnittliche Überlebenszeit 53,4 Monate. Die Standardabweichung beträgt 44,4 Monate.

Die 15 Patienten, die lebertransplantiert wurden und bei denen die Überlebenszeit nach Erstdiagnose bekannt ist, überlebten im Durchschnitt 64,2 Monate. Die Standardabweichung beträgt 56,4 Monate.

### 3.9.3 Überlebenszeit nach UICC– Stadium im Gesamtkollektiv

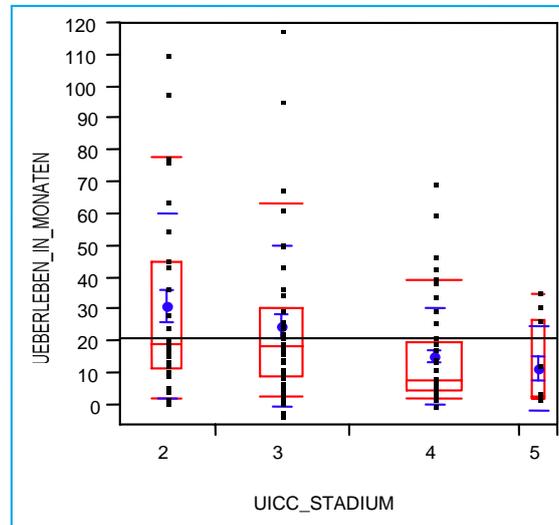


Abb. 26: Überlebenszeit in Monaten nach UICC – Stadium (2 = UICC – Stadium II, 3 = UICC - Stadium III, 4 = UICC – Stadium IVa, 5 = UICC– Stadium IVb) (n = 131)

29 Patienten im Stadium II hatten eine mittlere Überlebenszeit von 31,0 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung. (Standardabweichung 29,6 Monate)

40 Patienten im Stadium III hatten eine mittlere Überlebenszeit von 24,8 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung. (Standardabweichung 25,5 Monate)

51 Patienten im Stadium IVa hatten eine mittlere Überlebenszeit von 15,9 Monaten nach Erstdiagnosestellung. (Standardabweichung 15,6 Monate)

11 Patienten im Stadium IVb hatten eine mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung von 11,5 Monaten. (Standardabweichung 13,3 Monate)

### 3.9.3.1 Überlebenszeit nach UICC - Stadium und operativer Intervention

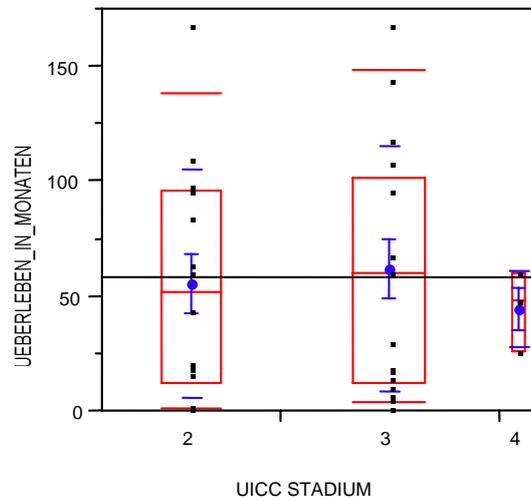


Abb. 27: Überlebenszeit in Monaten nach UICC – Stadium (2 = UICC – Stadium II, 3 = UICC-Stadium III, 4 = UICC– Stadium IVa) nach operativer Intervention bei 34 Patienten

Bei 34 Patienten von 46 Patienten, die wegen eines HCC operiert wurden, ist die Überlebenszeit bekannt.

14 Patienten mit Stadium II hatten eine mittlere Überlebenszeit von 56,0 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung. (Standardabweichung 50,4 Monate)

17 Patienten mit Stadium III hatten eine mittlere Überlebenszeit von 62,3 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung. (Standardabweichung 53,9 Monate)

3 Patienten im Stadium IVa hatten eine mittlere Überlebenszeit von 44,7 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung. (Standardabweichung 17,2 Monate)

### 3.9.3.2 Überlebenszeit im UICC– Stadium II nach Operation

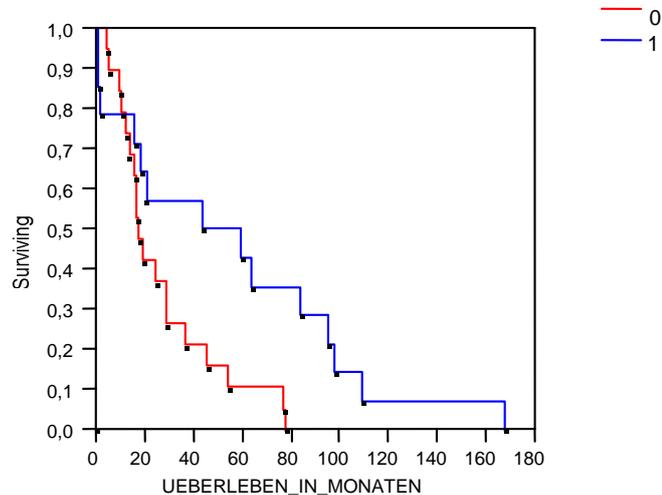


Abb. 28: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log-Rank 0,0223, Wilcoxon-Test 0.1603) in Monaten im UICC – Stadium II nach Operation (1) und ohne Operation (0) (n=33)

Von 33 Patienten im HCC-Stadium II ist die Überlebenszeit bekannt. Davon wurden 14 operiert.

Die 19 Patienten, die nicht operiert wurden lebten im Durchschnitt 27, 5 Monate (2,3 Jahre). Die Standardabweichung beträgt 5,0 Monate.

Die Patienten, die operiert wurden lebten im Durchschnitt 56 Monate (4,7 Jahre). Die Standardabweichung beträgt 13,5 Monate

Die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium II nach Operation liegt bei 42,9%

### 3.9.3.3 Überlebenszeit im UICC - Stadium III nach Operation

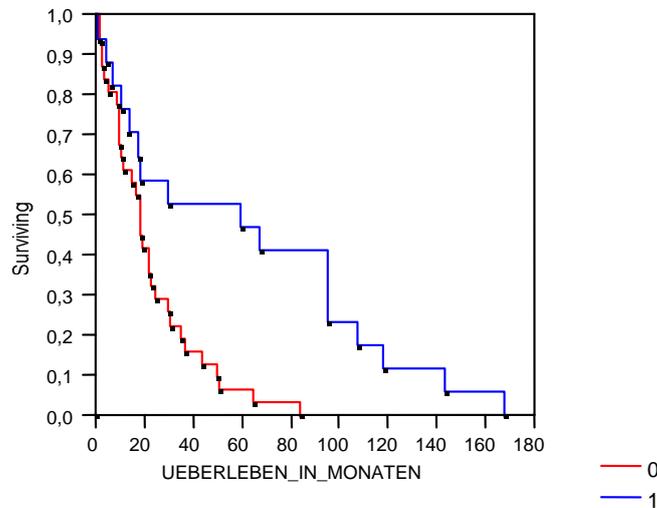


Abb. 29: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log Rank 0,0015, Wilcoxon-Test 0,0369) in Monaten im UICC – Stadium III nach Operation (1) und ohne Operation/Chemoembolisation (0) (n=48)

Im Stadium III ist von 48 HCC-Patienten die Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung bekannt.

31 Patienten im Stadium III wurden nicht operiert und lebten im mittleren Durchschnitt 22,9 Monate (1,9 Jahre). Die Standardabweichung beträgt 3,5 Monate.

Die 17 Patienten, die operiert wurden, lebten im Durchschnitt 62,3 Monate nach Erstdiagnosestellung (5,19 Jahre). Die Standardabweichung beträgt 13,1 Monate.

Die 1-Jahres-Überlebensrate im Stadium III liegt ohne Operation bei 61,3% und mit Operation bei 73%.

Die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium III nach Operation liegt bei 47% und ohne Operation bei 4%.

### 3.9.3.4 Überlebenszeit nach UICC - Stadium und nach Leberteilresektion

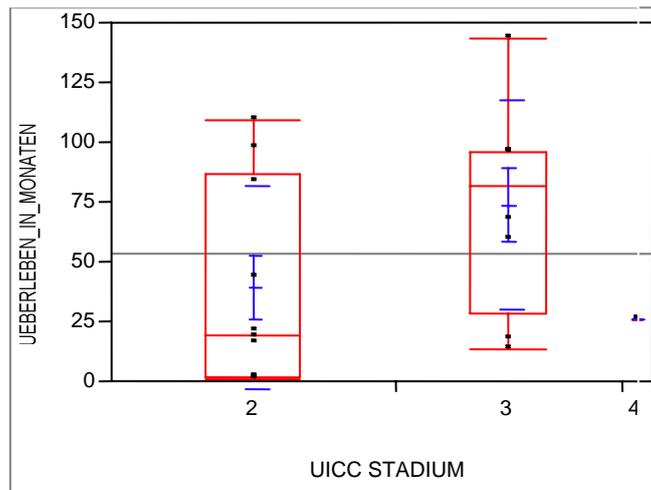


Abb.30: Überlebenszeit in Monaten nach UICC-Stadium (2 = UICC – Stadium II, 3 = UICC – Stadium III, 4 = UICC– Stadium IVa) und Leberteilresektion bei 19 Patienten

Bei 19 Patienten, die sich einer Leberteilresektion unterzogen, ist die Überlebenszeit bekannt.

10 Patienten mit Stadium II hatten eine mittlere Überlebenszeit von 39,6 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 42,3 Monate).

8 Patienten mit Stadium III hatten eine mittlere Überlebenszeit von 74,0 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 43,6 Monate).

Ein Patient mit Stadium IVa hatte eine Überlebenszeit von 26 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung.

### 3.9.3.5 Überlebenszeit in Monaten nach UICC-Stadium und Lebertransplantation

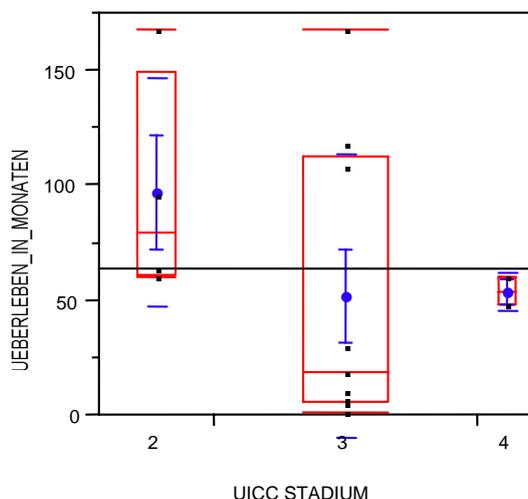


Abb. 31: Überlebenszeit in Monaten nach UICC – Stadium (2 = UICC – Stadium II, 3 = UICC– Stadium III, 4 = UICC– Stadium IVa) und Lebertransplantation, bei 15 Patienten

Bei 15 HCC-Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen, ist die Überlebenszeit bekannt.

4 Patienten mit Stadium II hatten eine mittlere Überlebenszeit von 97,0 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 50,0 Monate).

9 Patienten mit Stadium III hatten eine mittlere Überlebenszeit von 51,9 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 62,3 Monate).

Zwei Patienten mit Stadium IVa hatten eine mittlere Überlebenszeit von 54,0 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 8,5 Monate).

### 3.9.4 Überlebenszeit bei HCC und Chemoembolisation

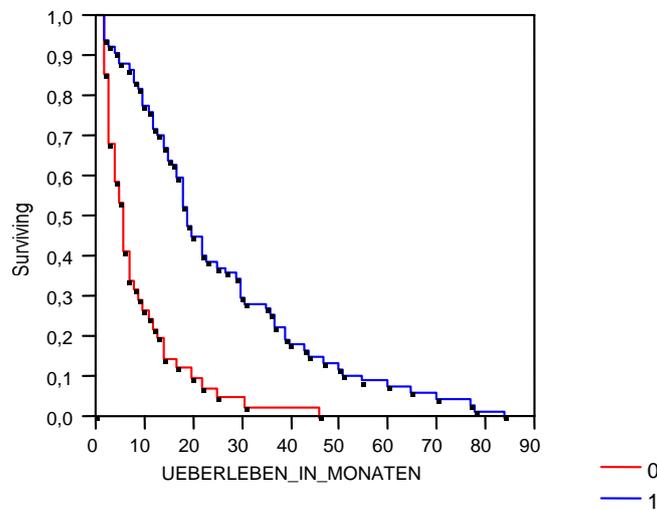


Abb. 32: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log Rank  $p < 0,001$ , Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ) in Monaten, bei den Patienten, die keine Therapie (0) erhalten haben und die chemoembolisiert (1) wurden ( $n=108$ )

Von 111 HCC-Patienten, die chemoembolisiert wurden, ist bei 67 Patienten, die Überlebenszeit bekannt. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 25,7 Monate nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 2,4 Monate).

Die 41 Patienten, die nicht therapiert wurden hatten eine mittlere Überlebenszeit von 8,8 Monaten (Standardabweichung 1,4 Monate).

Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt im Spontanverlauf bei 22%.

Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Chemoembolisation liegt bei 71,6%, die 3-Jahres-Überlebensrate bei 25,4% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 7,5%.

### 3.9.4.1 Überlebenszeit nach UICC – Stadium und Chemoembolisation

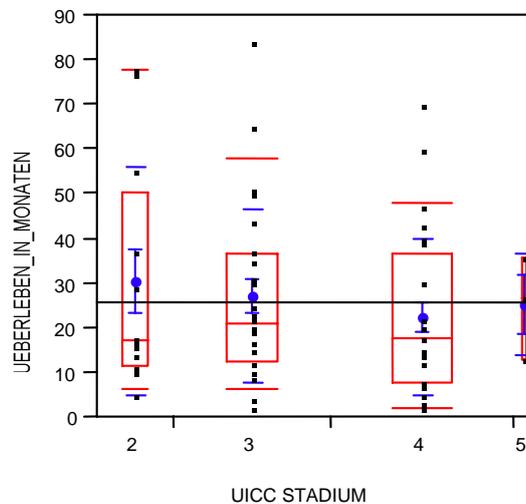


Abb. 33: Überlebenszeit in Monaten nach UICC – Stadium (2 = UICC – Stadium II, 3 = UICC – Stadium III, 4 = UICC – Stadium IVa, 5 = UICC – Stadium IVb) und Chemoembolisation (n=67)

Bei 67 Patienten von 111 HCC-Patienten, die chemoembolisiert wurden, ist die Überlebenszeit bekannt.

12 Patienten mit Stadium II hatten eine mittlere Überlebenszeit von 30,6 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 25,8 Monate).

24 Patienten im Stadium III hatten eine mittlere Überlebenszeit von 27,2 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 19,9 Monate).

28 Patienten im Stadium IVa hatten eine mittlere Überlebenszeit von 22,3 Monaten (Standardabweichung 17,9 Monate).

3 Patienten im Stadium IVb hatten eine mittlere Überlebenszeit von 25,3 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 11,6 Monate).

### 3.9.4.2 Überlebenszeit für UICC-Stadium IVa und Chemoembolisation

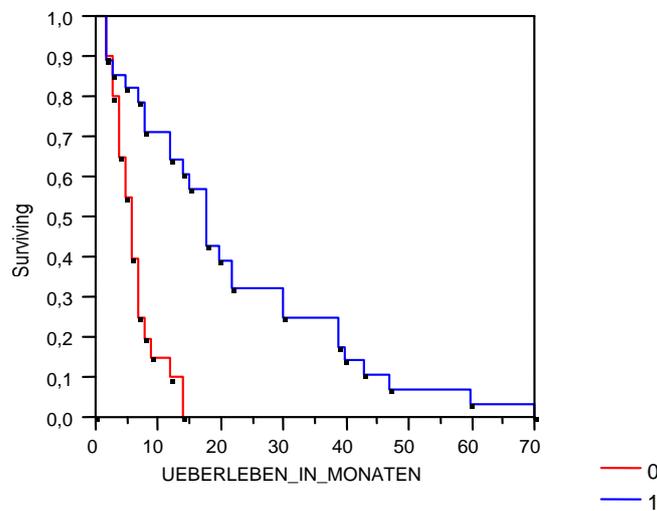


Abb. 34: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log Rank  $p < 0,001$ , Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ) in Monaten nach UICC– Stadium IVa ohne Therapie (0) und nach Chemoembolisation (1) ( $n=48$ )

20 Patienten, die im Stadium IVa keine Therapie erhalten hatten, hatten eine mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung von 6,4 Monaten (Standardabweichung 0,8 Monate).

28 Patienten mit Stadium IVa, die alleinig eine Chemoembolisation erhalten haben, hatten eine mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung von 22,3 Monaten (1,86 Jahre) (Standardabweichung 3,4 Monate).

Der Spontanverlauf zeigt im Stadium IVa eine 1-Jahres-Überlebensrate von 10%.

Mit Chemoembolisation wird im Stadium IVa eine 1-Jahres-Überlebensrate von 64% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 3,5% erreicht.

### 3.9.5 Überlebenszeit nach Operation und Operation und Chemoembolisation

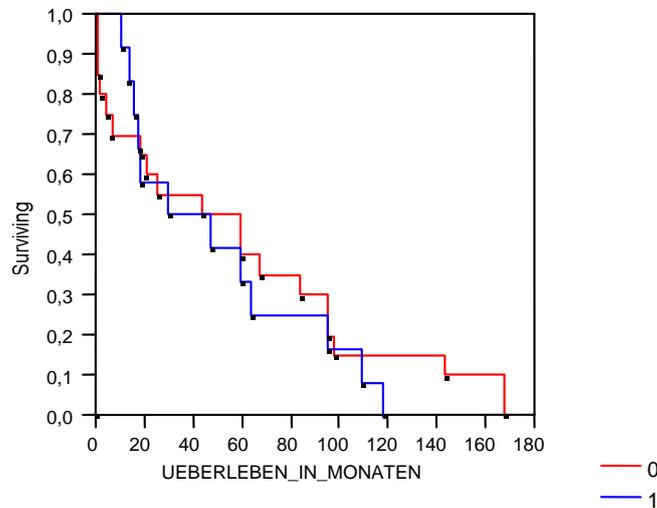


Abb. 35: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log-Rank 0,5704, Wilcoxon-Test 0,9539) in Monaten bei Patienten nach Operation (0) und Operation und Chemoembolisation (1) (n=32)

Die 20 Patienten, die nur operiert wurden, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 58,5 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (4,9 Jahre) (Standardabweichung 12,5 Monate).

Die 12 Patienten, die zusätzlich noch eine Chemoembolisation erhielten hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 50,3 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (4,1 Jahre) (Standardabweichung 11,3 Monate).

Bei alleiniger Operation wird eine 5-Jahre-Überlebensrate von 40% erreicht. Bei einer Kombination aus Operation und Chemoembolisation wird eine 5-Jahre-Überlebensrate von 33% Prozent erreicht.

### 3.9.6 Überlebenszeit bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose

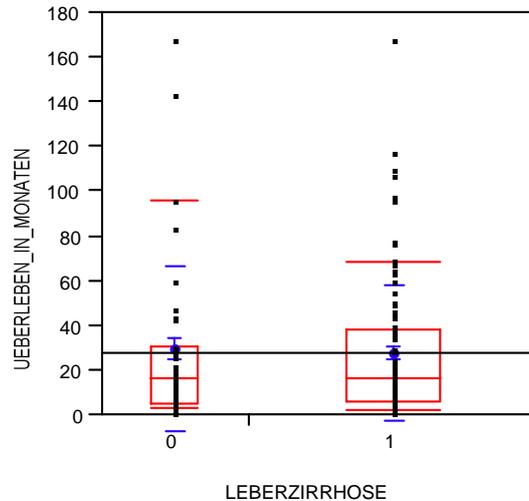


Abb. 36: Überlebenszeit in Monaten bei HCC-Patienten ohne (0) und mit (1) Leberzirrhose (n=145)

Von den 145 HCC-Patienten, bei denen die Überlebenszeit bekannt ist, hatten 96 Patienten (66,2%) eine Leberzirrhose. Dies entspricht einem Verhältnis Patienten mit Leberzirrhose zu Patienten ohne Leberzirrhose von 1,9:1.

Die Patienten ohne Leberzirrhose hatten eine mittlere Überlebenszeit von 29,7 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 37,3 Monate).

Patienten, die eine Leberzirrhose hatten, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 27,5 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 30,9 Monate).

### 3.9.6.1 Überlebenszeit bei Patienten mit Leberzirrhose nach operativer Intervention

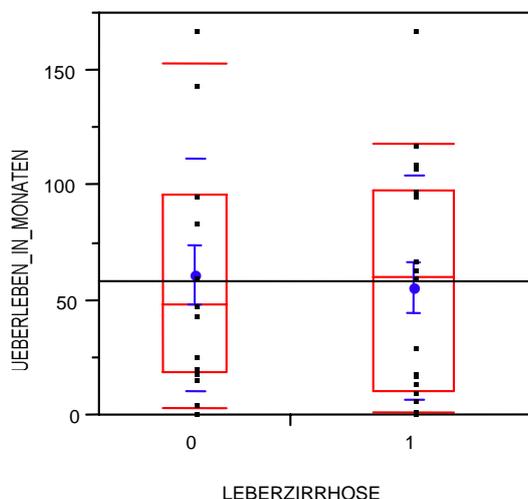


Abb. 37: Überlebenszeit in Monaten bei Patienten ohne (0) und mit (1) Leberzirrhose nach Operativer Intervention ( $n = 34$ )

Von 34 Patienten, die an einem HCC operiert wurden, ist die Überlebenszeit bekannt.

Die 15 Patienten ohne Leberzirrhose, die operiert wurden, hatten eine mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung von 61,6 Monaten (Standardabweichung 51,0 Monate).

Die 19 Patienten mit Leberzirrhose, die operiert wurden, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 55,4 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 49,6 Monate).

### 3.9.6.2 Überlebenszeit bei Patienten mit Leberzirrhose nach Chemoembolisation

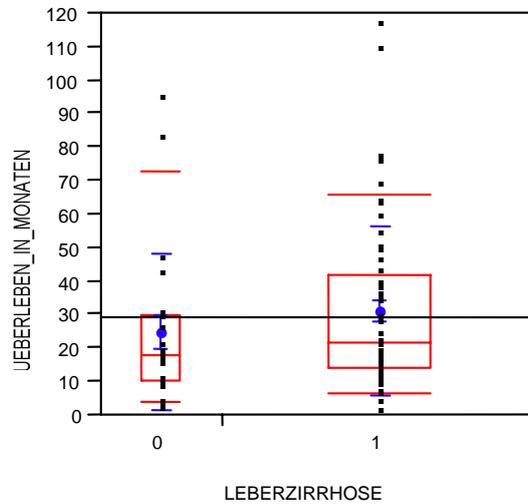


Abb. 38: Überlebenszeit in Monaten bei Patienten ohne (0) und mit (1) Leberzirrhose nach Chemoembolisation (n = 79)

Von 79 HCC-Patienten, die chemoembolisiert wurden, ist die Überlebenszeit bekannt.

Die 22 Patienten ohne Leberzirrhose, die chemoembolisiert wurden, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 25,2 Monaten nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung (Standardabweichung 24,0 Monate).

Die 57 Patienten mit Leberzirrhose, die chemoembolisiert wurden, hatten eine mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnosestellung der Tumorerkrankung von 31,0 Monaten (Standardabweichung beträgt 25,6 Monate).

### 3.10 Übersichtstabelle: Überlebenszeit in Monaten

Tab. 4: Übersichtstabelle: Überlebenszeit in Monaten

	Stadium II	Stadium III	Stadium IVa	Stadium IVb	unabhängig vom Stadium
Männer					25,9
Frauen					39,9
keine Therapie	27,5	22,9	6,4		8,8
Operation	56	62,3	44,7		58,2
LTR	39,6	74	26		53,4
LTX	97	51,9	54		64,2
Chemoembolisation	30,6	27,2	22,3	25,3	25,7
Operation und Chemoembolisation					50,3
ohne Leberzirrhose					29,7
ohne Leberzirrhose und OP					61,6
ohne Leberzirrhose und Chemoembolisation					25,2
mit Leberzirrhose					27,5
mit Leberzirrhose und OP					55,4
mit Leberzirrhose und Chemoembolisation					31

Tab. 5: Übersichtstabelle: Überlebenszeit in Jahren

	1 Jahr Überlebenszeit	3 Jahre Überlebenszeit	5 Jahre Überlebenszeit
keine OP	52,30%	16,20%	4,50%
mit OP			41,20%
ohne OP Stadium II			~8%
mit OP Stadium II			42,90%
ohne OP Stadium III	61,30%		~4%
mit OP Stadium III			47%
Spontanverlauf unabhängig vom Stadium	22%		
mit TACE	71,60%	25,40%	7,50%
Spontanverlauf Stadium IVa	10%		
mit TACE Stadium IVa	64%		3,50%
nur Operation			40%
Operation und TACE			33%

## **4 Diskussion**

### **4.1 Allgemeines**

Es wurden retrospektiv Krankengeschichten von Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum von 01.01.1989 bis 31.12.1999 in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wegen eines Hepatozellulären Karzinoms behandeln ließen.

### **4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der HCC-Patienten**

#### **4.2.1 Geschlechtsverteilung der HCC-Patienten**

Von den 217 Patienten waren 34 Patienten (15,7%) weiblichen und 183 Patienten (84,3%) männlichen Geschlechts.

Es ergibt sich somit eine Geschlechtsverteilung von männlich zu weiblich von 5,4:1

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer Autoren; wie bei den in der Literatur beschriebenen europäischen und außereuropäischen Studien überwiegt im Patientengut dieser Studie die Zahl der männlichen Patienten mit HCC gegenüber der Zahl der weiblichen Patienten (1, 116,125).

Die HCC Prävalenz ist bei Männern generell 4- bis 10fach höher als bei Frauen (107). Der Grund, warum Männer ein höheres Risiko haben, ist nicht endgültig geklärt, kann aber teilweise anhand der Risikofaktoren erklärt werden (88).

#### **4.2.2 Altersverteilung der HCC-Patienten**

Das Durchschnittsalter der HCC-Patienten bei Erstdiagnose lag bei 60 Jahren. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag bei 59,2 Jahren, das der männlichen Patienten bei 60,1 Jahren. Am stärksten vertreten ist die Altersgruppe der 50 bis 80 jährigen männlichen HCC-Patienten.

Der Altersgipfel liegt im Westen bei 50 bis 60 Jahren, in den Ländern mit hoher Inzidenz 1 bis 2 Jahrzehnte früher, was auf den hohen Durchseuchungsgrad mit Hepatitis B in Asien und Afrika zurückzuführen ist (48).

Entsprechend unseren Daten lag in einer deutschen Studie von Zangos et al. der Median bei 66,5 Jahren (125).

In einer japanischen Studie lag das Durchschnittsalter bei 63,4+/-9,6 Jahren (44-79 Jahre) bei Patienten, die chemoembolisiert wurden (116).

In einer amerikanischen Studie lag das Durchschnittsalter bei 61,1 Jahren (120).

In fast allen Gebieten der Erde liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter der Frauen 5 Jahre später als das der Männer (88).

Im Patientengut dieser Studie lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 60 Jahren. Dies bestätigt europäische wie auch außereuropäische Studienergebnisse. In unserer Studie unterscheidet sich jedoch das Erkrankungsalter nicht so stark, wie in den Studien beschrieben.

### **4.3 Das Hepatozelluläre Karzinom und Hepatitisviren**

Insgesamt waren 86 Patienten (39,6 % des Gesamtpatientenguts) mit einer Hepatitis Virus Infektion erfassbar.

Chronische Hepatitis-Virus-B und Hepatitis-Virus-C-Infektionen stellen das Hauptrisiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms dar (25).

#### **4.3.1 Das Hepatitis B Virus**

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Hepatozellulären Karzinoms war bei 55 HCC-Patienten (25,3%) eine Hepatitis B Infektion zu dokumentieren.

Viele andere Autoren untermauern die Bedeutung des Hepatitis B Virus bei der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms (88).

Dies lässt sich mit der Expositionsvarianz des Hepatitis B Virus begründen. Der bedeutende Einfluss des Hepatitis B Virus wurde hauptsächlich für die Endemiegebiete wie Afrika, Asien sowie Südeuropa beschrieben (70).

Mit diesen Studien verglichen, war die Zahl der Patienten mit einer chronischen Hepatitis B Infektion und damit die Bedeutung des Hepatitis B Virus auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms in unserer Studie verhältnismäßig gering.

#### **4.3.2 Das Hepatitis C Virus**

Eine chronische Hepatitis C Infektion wurde bei 31 HCC-Patienten (14,3%) in dieser Studie dokumentiert.

Der Einfluss des Hepatitis C Virus auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms wird in der Literatur immer wieder unterstrichen und der Anteil der chronischen Hepatitis C infizierten HCC Patienten sogar mit bis zu 85% angegeben.

Obwohl auch der Einfluss des Hepatitis C Virus auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms vor allem für die Endemiegebiete wie Südeuropa, Afrika und asiatische Länder beschrieben wurde, wuchs die Inzidenz des Hepatitis C Virus und damit seine Bedeutung bezüglich des HCC in den letzten Jahren auch in Deutschland.

In einer deutschen Studie stieg der Anteil der mit Hepatitis C Virus assoziierten HCC-Fälle innerhalb weniger Jahre sogar von 31% auf 45%(70).

Chronische Hepatitis B Infektionen sind die häufigste Ursache für HCCs in Afrika und China, während chronische Hepatitis C Infektionen vor allem in Japan, Spanien und Italien für die hohe Inzidenz des HCC verantwortlich sind.

In China und Korea sind 85-95% der Patienten mit HCC Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) positiv, während in Japan, Spanien bzw. Italien 94, 75 bzw. 65% der Patienten mit HCC Hepatitis C Virus (HCV) Antikörper besitzen. Auch in Deutschland kommt der viralen Hepatitis, neben der alkoholtoxischen Leberzirrhose, ein Hauptrolle in der Pathogenese des HCC zu. Die Raten der Hepatitis B und Hepatitis C Infektionen sind in Deutschland ungefähr gleich (70).

El-Serag et al sehen die Zunahme für die steigende Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms in den USA auch in Zusammenhang mit der Hepatitis C Infektion (38).

Die Therapie von viralen Hepatitiden mit Interferon könnte die langfristige Entstehung eines Hepatozellulären Karzinoms verhindern. In Taiwan konnte so ein Rückgang der Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms erreicht werden (3).

Verglichen mit anderen Autoren, war der Anteil der chronisch Hepatitis C infizierten HCC- Patienten in dieser Studie mit 14,3% allerdings vergleichsweise gering.

#### **4.3.3 Das Hepatozelluläre Karzinom und eine Doppelinfektion mit Hepatitis B und Hepatitis C**

Von den 86 Patienten, wiesen 13 Patienten (5,1%) eine kombinierte Hepatitis B und C Infektion auf.

In der Literatur wurde der Anteil der Patienten mit einer kombinierten chronischen Hepatitis B und C Infektion beim Hepatozellulären Karzinom mit bis zu 19% angegeben (88).

Wie bei chronischer Hepatitis B bzw. C Infektion war auch der Anteil der HCC-Patienten mit Doppelinfektion in unserer Studie, verglichen mit südeuropäischen und asiatischen Studien, eher gering. Dies lässt sich durch die geographische Varianz der Inzidenz von Hepatitiserkrankungen erklären.

#### **4.4 Das Hepatozelluläre Karzinom und Alkohol**

Bei 100 Patienten der insgesamt 217 HCC-Patienten wurde ein erhöhter Alkoholkonsum erfasst. Dies entspricht 46,1 % am Gesamtpatientengut.

Der Einfluss von Alkohol auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms wird, wie unter Kapitel 2.2.3 angeführt, in der Literatur beschrieben. Der Anteil der HCC-Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum wird studienabhängig sogar mit bis zu über 60% angegeben.

Ein HCC kann sich auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickeln und Alkoholismus allein führt viermal häufiger zu einer Leberzirrhose als bei Patienten ohne einen Risikofaktor (53,88).

Neben der chronischen Virushepatitis B,C und D ist in westlichen Ländern die alkoholinduzierte chronische Hepatopathie die häufigste Ursache für ein HCC (107).

#### **4.5 Das Hepatozelluläre Karzinom und Leberzirrhose**

Bei 136 HCC-Patienten (62,7%) wurde eine Leberzirrhose erfasst.

Die Prozentzahl in dieser Studie deckt sich mit der Zahl, die in der Literatur bzgl. vergleichbarem mitteleuropäischen Patientengut genannt wird.

Die Leberzirrhose ist der Hauptrisikofaktor für ein HCC, unabhängig von der Ätiologie (123).

Etwa 60 bis 75 % aller HCC entstehen in einer zirrhotischen Leber; unabhängig von der Ätiologie muss die Zirrhose mit ihrer gesteigerten Zellregeneration als Präkanzerose verstanden werden (2,13,43, 113).

Die Leberzirrhose stellt per se (auch ohne HBV- Infektion) einen Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC dar, da im Rahmen der Regeneration von Lebergewebe Karzinome entstehen können (48).

Bei fortgeschrittener Leberzirrhose sind durch die eingeschränkte Leberfunktion sowie durch die reduzierte Parenchymreserve in Verbindung mit einer portalen Hypertension die therapeutischen Möglichkeiten limitiert (55).

## 4.6 Hepatozelluläres Karzinom: UICC-Stadium

### 4.6.1 Geschlechtsspezifische Verteilung des UICC-Stadiums auf das Gesamtpatientengut

Tab. 6: Geschlechtsspezifische Verteilung des UICC-Stadiums auf das Gesamtpatientengut

TNM-Stadium	Anzahl der Patienten	in Prozent	Weiblich	in Prozent	Männlich	in Prozent
II	48	22,1	6	12,5	42	87,5
III	62	28,6	12	19,4	50	80,6
IVa	87	40,1	13	14,9	74	85,1
IVb	20	9,2	3	15	17	85

Obwohl vergleichsweise wenig Patienten in das UICC-Stadium IVb fielen, zeigen diese Ergebnisse, dass bei den meisten Patienten dieser Studie die Erstdiagnose erst bei fortgeschrittenem Tumorleiden (UICC-Stadium III und IVa) gestellt wurde.

Die Ergebnisse könnten allerdings auch darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten dieser Studie selektioniert aus dem Patientengut der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen stammen. Die Patienten, die wegen eines

Hepatozellulären Karzinoms in anderen Kliniken der Universität Tübingen behandelt wurden, wurden in dieser Studie nicht erfasst.

In einer amerikanischen Studie wurden retrospektiv 232 HCC Patienten untersucht. Hier fanden sich neun Patienten im Stadium I, 115 Patienten im Stadium II, 31 Patienten im Stadium III und 76 Patienten im Stadium IV (120). Verglichen mit unserer Studie zeigt sich in den USA ein zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung früheres UICC-Tumorstadium.

Insgesamt ist die Datenlage nicht ausreichend. Viele Studien sind retrospektiv oder klassifizieren nicht nach den UICC Stadien, womit ein Vergleich mit dieser Studie erschwert wird.

#### 4.6.2 UICC-Stadium und Leberzirrhose

Tab. 7: UICC-Stadium mit und ohne Leberzirrhose

UICC-Stadium	Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose	in Prozent	Anzahl der Patienten ohne Leberzirrhose	in Prozent
II	31	22,8	17	21
III	37	27,2	25	30,9
IVa	58	42,6	29	35,8
IVb	10	7,4	10	12,3

Bei Patienten im fortgeschrittenen UICC-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt häufiger eine Leberzirrhose vor (s. Tab. 7).

Ein Vergleich mit der Literatur ist aufgrund der dort fehlenden Datenlage nicht möglich.

#### 4.7 Therapieformen

Es wurden 217 Patienten wegen eines hepatozellulären Karzinoms an der Allgemeinchirurgischen Universitätsklinik behandelt.

111 Patienten (51,2%) wurden mittels Chemoembolisation behandelt, 29 Patienten (13,4%) wurden operiert, 17 Patienten (7,8%) wurden chemoembolisiert und operiert. 60 Patienten (27,6%) erhielten weder eine Operation noch eine Chemoembolisation oder eine andere interventionelle Therapie.

## **4.8 Chirurgische Interventionen**

### **4.8.1 Patienten mit operativer Intervention im Gesamtpatientengut**

Von den 217 Patienten unterzogen sich 46 Patienten (21,2%) einer operativen Intervention:

14 Patienten (30,5%) erhielten eine anatomiegerechte Leberteilresektion, 15 Patienten (32,6%) eine atypische Leberteilresektion und 17 Patienten (36,9%) wurden Lebertransplantiert.

Wie auch in der Literatur beschrieben sind operative Verfahren nur bei weniger als 20% der Patienten möglich (125). In unserer Studie wurden 21,2% der Patienten einer chirurgischen Therapie zugeführt. Voraussetzung ist jeweils der präoperative Ausschluß extrahepatischer Tumormanifestationen.

Die Leberteilresektion ist nach Hiller et al. auf umschriebene Lokalisationen bei guter Leberfunktion begrenzt und die Lebertransplantation ist indiziert für kleine, aber nicht resektable Tumoren und insbesondere bei koexistierender Leberzirrhose (55).

Nach erfolgtem Staging und Beurteilung der Leberfunktion stellt sich für den Operateur die Frage nach der adäquaten Therapie. Dabei stehen 2 Probleme im Vordergrund: die in der Regel fortgeschrittene Tumorerkrankung, die eine radikale Resektion erfordert, und die in über 70% vorliegende Leberzirrhose mit eingeschränkter Leberfunktion, die eine ausgedehnte radikale Resektion verbietet. Die Folgen einer falsch eingeschätzten Restleberfunktion können bis zur Ausbildung einer akuten oder chronischen Leberinsuffizienz mit nachfolgender Lebertransplantationspflicht führen. Der präoperativen

Risikoabschätzung und Wahl der richtigen Therapie kommt deshalb insbesondere bei Zirrhoseleber eine herausragende Bedeutung zu.

Die Kontraindikationen für eine onkologische Resektion oder Lebertransplantation umfassen die extrahepatische Tumormanifestation als absolute Kontraindikation (Stadium UICC IVb) sowie als relative Kontraindikation das Stadium III und IVa sowie die Pfortaderthrombose. Hepatozelluläre Karzinome im UICC Stadium IVa gelten als inoperabel. Ausnahmen stellen eine lokal begrenzte Infiltration der Pfortader sowie ein bilobärer Befall unter Aussparung der zentralen Segmente dar (55).

Für unsere Studie bedeutet das, dass fast 50% der Patienten entsprechend der oben angegebenen Kriterien zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung als inoperabel galten. Letztlich wurden 21,1 % der HCC-Patienten operiert.

## 4.9 UICC-Stadium bei Erstdiagnose und therapeutischer Intervention

### 4.9.1 UICC-Stadium bei Erstdiagnose vor operativem Ersteingriff

Tab. 8 : UICC-Stadium bei Patienten mit Leberteileresektion und mit Lebertransplantation

UICC-Stadium	Anzahl der operierten Patienten	in Prozent	mit Leberteileresektion	in Prozent	mit Lebertransplantation	in Prozent
II	17	37	13	44,8	4	23,5
III	19	41,3	10	34,5	9	52,9
IVa	7	15,2	4	13,8	3	17,7
IVb	3	6,5	2	6,9	1	5,9

### 4.9.2 UICC-Stadium bei Erstdiagnose vor Chemoembolisation

Bei den Patienten, die chemoembolisiert wurden zeigt sich deutlich, dass vor allem in weiter fortgeschrittenen Tumorstadien die Chemoembolisation durchgeführt wurde.

Tab. 9 : UICC-Stadium bei Patienten mit Chemoembolisation

UICC-Stadium	Patienten mit Chemoembolisation	in Prozent
II	21	19
III	36	32,4
IVa	46	41,4
IVb	8	7,2

#### 4.9.3 UICC-Stadium bei Erstdiagnose und zweizeitiger Chemoembolisation und Operation

Von den 17 Patienten, die eine Kombination aus Chemoembolisation und Operation erhielten, befanden sich 3 Patienten (17,6%) im Stadium II, 8 Patienten (47,1%) im Stadium III, 5 Patienten (29,4%) im Stadium IVa und 1 Patient (5,9%) im Stadium IVb.

Ein Vergleich mit der Literatur zu den Fragen in welchem UICC-Stadium welche Therapie erfolgt und wann die TACE primär verwendet wird kann nicht ausreichend genau erfolgen.

### 4.10 Überlebenszeit

#### 4.10.1 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

In unserer Studie überlebten die männlichen Patienten im Durchschnitt 25,9 Monate nach Erstdiagnosestellung, die weiblichen Patienten überlebten im Durchschnitt 39,9 Monate.

Die bessere Überlebensrate bei den weiblichen Patienten könnte mit dem besseren Staging bei Erstdiagnose zusammenhängen.

Ein Vergleich mit der Literatur ist bei dort fehlender Datenlage nicht möglich.

#### **4.10.2 Überlebenszeit nach operativer Intervention**

Die Resektion des hepatozellulären Karzinoms stellt eine potentiell kurative Therapie dar. Diese ist bei Patienten mit solitärem, kleinem Tumor (Durchmesser <5 cm) und guter Leberfunktion indiziert. Trotz Fortschritten in der Frühdiagnose ist die Anzahl der Patienten, die sich mit einem resektablen hepatozellulären Karzinom präsentieren, gering. Kontraindikationen für eine chirurgische Therapie sind entweder eine fortgeschrittene Tumorausdehnung und/oder eine geringe funktionelle Leberreserve. Weniger als 10 % der HCC-Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung symptomatisch sind, können einer Resektion unterzogen werden. Für die Langzeitprognose sind die Leberfunktion, die Einhaltung eines ausreichend großen tumorfreien Resektionsrandes sowie das Auftreten von neuen HCC-Herden in der meist zirrhotischen Restleber entscheidend (10).

##### **4.10.2.1 Überlebenszeit nach Leberteilresektion**

Die Überlebenszeit betrug unabhängig vom UICC-Stadium bei den 19 Patienten, die eine Leberteilresektion erhalten haben durchschnittlich 53,4 Monate.

Bei entsprechenden Selektionskriterien werden für Tumoren unter 5 cm bei Leberresektion 5-Jahres-Überlebensraten bis 80% beschrieben (48).

In einer Studie aus Taiwan aus dem Jahr 2005 wurde gezeigt, dass die Leberresektion für HCC Patienten im Laufe der Zeit die Überlebensrate verbessert hat und dass die Leberresektion eine gute Therapie für Patienten mit HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose darstellt (121).

Im TNM-Stadium II überlebten die Patienten, die eine Leberteilresektion erhielten, im Durchschnitt 39,6 Monate nach Erstdiagnose, im Stadium III 74,0 Monate und im Stadium IVa 26,0 Monate.

Bei Weimann et al. (118) finden sich bei Leberteilresektion bei HCC ohne Zirrhose und unabhängig vom Stadium 1-, 3-, 5 und 10-Jahres-Überlebensraten von 69,8%, 44,2%, 35,5% und 29,5% und mit Zirrhose 45,5%, 22,4%, 22,4% und 16,7%.

Anhand dieser Literaturangabe kann deutlich gemacht werden, dass ein Vergleich mit unseren Daten nicht möglich ist, da keine Stadieneinteilung stattgefunden hat.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion beträgt aufgrund von Tumorrezidiven und Komplikationen der primären Lebererkrankung nur 27-53% (17, 24).

#### **4.10.2.2 Überlebenszeit nach Lebertransplantation**

Die Überlebenszeit betrug unabhängig vom UICC-Stadium bei den Patienten, die Lebertransplantiert wurden durchschnittlich 64,2 Monate.

Den Trend der Überlebenszeitverlängerung nach Lebertransplantation wegen eines HCC zeigen mehrere Studien:

In einer Arbeit von Adam et al. wurde untersucht, welche operative Intervention bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose eine verlängerte Überlebenszeit ergibt. Verglichen wurden die zweizeitige Operation Leberteilresektion und nachfolgende Lebertransplantation und die primäre Lebertransplantation.

Die Lebertransplantation nach einer vorangehenden Leberteilresektion war mit einer höheren Mortalität assoziiert sowie einer schlechteren Überlebenszeit, als bei einer primären Lebertransplantation. Aus der Arbeit geht hervor, dass die Lebertransplantation die Methode der Wahl bei der Therapie von HCC-Patienten mit Leberzirrhose ist, auch wenn der Tumor prinzipiell resektabel erscheint (1).

H.E. Blum sieht in der Lebertransplantation die optimale Therapie des HCCs, welches auf dem Boden einer Leberzirrhose entstanden ist, weil sie gleichzeitig den Tumor und die zugrundeliegende Leberzirrhose entfernt sowie das Risiko eines erneuten Auftretens eines HCCs in der verbleibenden zirrhotischen Restleber eliminiert. Durch die Lebertransplantation können 5-Jahres-Überlebensraten von 70% und mehr erzielt werden. Voraussetzung ist die Berücksichtigung der aktuellen Kriterien für die Lebertransplantation bei einem Hepatozellulären Karzinom: eine Läsion <5 cm im Durchmesser oder maximal drei Läsionen <3 cm im Durchmesser (22).

Auch in den Studien von Pichelmayr 1997 sowie Castells 1993 und Mazzaferro 1996 (55) konnte gezeigt werden, dass die Überlebenszeit bei der Lebertransplantation verlängert werden kann im Gegensatz zur Resektion der Leber.

Lang et al. (74) sieht in der Lebertransplantation die bevorzugte Therapieform eines lokoregionär begrenzten HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose. Die totale Hepatektomie beseitigt nicht nur das oftmals multizentrische hepatozelluläre Karzinom, sondern auch das maligne Entartungspotential der Zirrhoseleber selbst. Weiterhin werden durch die Transplantation auch die mit einer Leberzirrhose assoziierten und oftmals die Prognose des Patienten bestimmenden Komplikationen wie etwa die portale Hypertension therapiert.

Aufgrund einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 30-40% und des Mangels an Spenderlebern bleibt die Diskussion um die Indikation zur orthotopen Lebertransplantation beim hepatozellulären Karzinom kontrovers (10).

Bei definierten Subgruppen von Patienten mit kleinen Tumoren ( bis zu 3 cm oder ein solitärer Tumorknoten von bis zu 5 cm, nicht mehr als drei Knoten und kein Portalvenenthrombus) bietet die Lebertransplantation ein längeres rezidivfreies Überleben als nach Leberteilresektion (16).

Die LTX stellt prinzipiell sicherlich die effektivste Therapie dar, da mit ihr das prokarzinogene Umfeld der Leberzirrhose entfernt wird. Bei Einhaltung strikter Kriterien (1 Herd <5 cm oder 3 Herde <3 cm Durchmesser pro Herd) ohne extrahepatische Manifestationen und Gefäßeinbrüche können durch die LTX 5-Jahres-Überlebensraten von 70% erreicht werden mit einer Rezidivrate <15% (107).

In einer amerikanischen Studie wurde gezeigt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei Lebertransplantation wegen eines HCC im Verlauf gestiegen ist. In den Jahren von 1987 bis 1991 lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 25,3%. In den Jahren von 1996 bis 2001 stieg die 5-Jahres-Überlebensrate auf 61,1%. Den Anstieg der Überlebensrate führen die Autoren auf die publizierten Kriterien für die Lebertransplantation bei HCC Patienten zurück (122).

Die Lebertransplantation stellt eine effektive Therapie für Subgruppen von HCC Patienten dar und kann eine potentiell kurative Therapie bei HCC sein (108).

Für Patienten mit HCC und Leberzirrhose bietet die Lebertransplantation exzellente 5-Jahres-Überlebensraten (bis 80%), vergleichbar mit Patienten ohne HCC, wenn die Mailand Kriterien Anwendung finden (unifokal, > 5cm im Durchmesser oder < 3 Knoten, < 3cm im Durchmesser) (72).

Im UICC-Stadium II überlebten Patienten mit Lebertransplantation in unserer Studie im Durchschnitt 97,0 Monate, im Stadium III 51,9 Monate und im Stadium IVa 54,0 Monate. Die Überlebenszeitverlängerung kann erklärt werden im Rahmen eines zuvor erfolgten Down-Stagings bei initial hohem UICC-Stadium.

In der Studie von Zangos et al. lagen die Langzeitüberlebensraten nach Lebertransplantation im Mittel bei Patienten mit einem Tumordurchmesser von weniger als 5 cm bei 55 Monaten und bei einem Durchmesser größer 5 cm

lediglich bei 24 Monaten (125). Hier zeigen sich in unserer Studie bessere Überlebensraten.

Llovet et al. erreichten bei einem Tumordurchmesser von weniger als 5cm und ohne Gefäßeinbruch eine 5-Jahres-Überlebensrate von 74% bei Lebertransplantation (117).

In der Literatur liegen beim hepatozellulären Karzinom nach der Lebertransplantation die 5-Jahres-Überlebensraten bei 25-36% mit einer Streubreite von mehr als 60% im Stadium II und 10-20% im Stadium IV (118).

Bei Weimann et al. (118) betragen für Patienten mit HCC und ohne Zirrhose bei Lebertransplantation die 1-, 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten 53,3%, 29,6%, 25,9% und 18,5% ohne Unterschied zu denen mit Zirrhose mit 52,0%, 31,2%, 24,6% und 16,6%. Die Überlebensraten korrelieren signifikant mit dem UICC Stadium. Für das HCC ohne und mit Zirrhose können im Stadium I-II 5-Jahres-Überlebensraten von 60% erwartet werden. Im Stadium IV liegen diese jedoch bei 12,5%.

Patienten mit einer Leberzirrhose und kleinem HCC haben nach einer Lebertransplantation eine ausgezeichnete Langzeitprognose. Bei Einhaltung strikter Kriterien hinsichtlich Tumorgöße, Tumorzahl und Differenzierungsgrad liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 60-85% (20, 24).

Bei größeren singulären Herden (> 5 cm) oder bis zu drei kleinen Herden jeweils < 3 cm werden bessere Ergebnisse mit einer Lebertransplantation erzielt ( 3-Jahres-Überlebensraten etwa 83%, 5-Jahres-Überlebensraten um 75%) (37).

#### 4.10.2.3 Vergleich Leberteileresektion und Lebertransplantation

Verglichen mit unseren Daten zeigt sich ebenfalls die verbesserte Überlebenszeit durch die Lebertransplantation im Vergleich zur Leberteileresektion.

Zweizeitige Operationen wurden nicht durchgeführt.

In einer Studie von Uhlmann et al. fand sich für die Resektion eine 1- und 3-Jahres-Überlebensrate von 45 bzw. 25%, die 1-Jahres-Überlebensrate in der LTX-Gruppe lag bei 72%. In dieser Studie kommt man zu der Schlussfolgerung, dass die Leberresektion die Therapie der Wahl für die Behandlung des HCC bei nicht zirrhotischer Leber ist. Patienten mit kleinem HCC in Zirrhose sind die besten Kandidaten für eine LTX mit großen Chancen auf ein Langzeitüberleben oder sogar Heilung (115).

Nguyen et al kommen 2005 zu dem Schluss, dass Patienten mit einem lokalisierten Tumor und einer kompensierten Lebererkrankung eine Leberteileresektion erhalten sollen und Patienten mit einer schlechten Leberfunktion aber einem frühen Tumorstadium Kandidaten für eine Lebertransplantation darstellen. Patienten, die für keine der beiden Therapien geeignet sind, sollten eine palliative Therapie, in erster Linie eine TACE erhalten (92).

Unabhängig vom TNM Stadium finden sich bei den nachstehenden Autoren die folgenden 3-Jahres-Überlebensraten bei Resektion und Transplantation (117).

Tab. 10 : 3 -Jahres-Überlebenszeit bei Resektion und Transplantation

Reference	Year	No. of Patients	Resection %	Transplantation %
Ringe et al.	1991	120	42	18
Iwatsuki et al.	1991	171	47	49
Bismuth et al.	1993	198	50	46
Tan et al.	1995	27	31	62
Michel et al.	1997	215	32	31
Otto et al.	1998	102	40	47
Llovet et al.	1999	164	51	69

#### 4.10.2.4 Überlebenszeit nach Operation und TACE

Da in westlichen Ländern die Zeit, bis eine Spenderleber verfügbar ist, oft über 12 Monaten liegt, kommen bis zu 50% der Patienten für eine Lebertransplantation nicht mehr in Frage. Um die Zeit bis zu einer Lebertransplantation zu überbrücken und einen Tumorprogress in dieser Zeit zu verhindern, könnten neoadjuvante Therapieoptionen wie die TACE die Überlebensrate verbessern (22).

In unserer Studie überlebten Patienten, die chemoembolisiert und operiert wurden im Durchschnitt 50,3 Monate, im Gegensatz zu Patienten, die nur operiert wurden, die 58,45 Monate überlebten. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 33%.

Bei Romani et al. wurde nach Lebertransplantation mit vorangehender neoadjuvanter TACE eine 3-Jahres-Überlebensrate von 71% erreicht, bei Mazzaferro et al. eine 4-Jahres-Überlebensrate von 75%, bei Figueras et al. wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79% erreicht. Der Tumor in dieser Studie war unter 5 cm und lokal begrenzt (117).

In dieser Studie wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 33% bei Operation und vorangehender TACE erreicht. Es wurde aber nicht unterschieden zwischen Leberresektion und Lebertransplantation.

Die TACE kann ein Downstaging bei Patienten mit HCC in der Zeit bis zu einer Lebertransplantation bewirken(108).

In einer italienischen Studie wurden 396 Patienten untersucht, die vor einer operativen Intervention (Leberteilresektion/ Lebertransplantation) chemoembolisiert wurden. Es zeigte sich eine subtotale Tumornekrose von 50-80%. Die Daten bezogen auf das Langzeitüberleben waren retrospektiv nicht signifikant besser, verglichen mit Patienten, die vor einer Operation nicht chemoembolisiert wurden (91).

In einer Studie von Cheng et al (33) konnte gezeigt werden, dass eine präoperativ durchgeführte Chemoembolisation, die mit einer Tumornekrose von > 85% einhergeht, eine 3-Jahres-Überlebenszeit von 100% nach Lebertransplantation erzielt. Bei einer Tumornekrose <85% lag die 3-Jahres-Überlebenszeit bei 57,1%. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Chemoembolisation eine effektive Therapie vor einer Lebertransplantation darstellt, v.a. kann die präoperativ durchgeführte Chemoembolisation verhindern, dass ein Patient von der Transplantationwarteliste gestrichen wird und sollte v.a. bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC in Betracht gezogen werden (33).

Untersucht wurde auch, ob die TACE einen Therapieeffekt auf Patienten mit einem HCC in einem frühen Tumorstadium hat. Hier konnte gezeigt werden, dass die Chirurgie, in Äquivalenz zu unseren Daten, einen eindeutigen Überlebensvorteil im Gegensatz zur TACE bietet (66).

#### **4.10.3 Überlebenszeit nach Chemoembolisation**

Patienten, die eine Chemoembolisation erhielten, überlebten im Durchschnitt 25,7 Monate nach Erstdiagnose. Im Vergleich dazu überlebten Patienten, die keine Therapie erhielten (natürlicher Verlauf) im Durchschnitt 8,8 Monate.

Der natürliche Verlauf hat eine 1-Jahres-Überlebensrate von 22%. Erhalten die HCC Patienten eine Chemoembolisation, unabhängig vom Stadium, kann die 1-Jahres-Überlebensrate in unserer Studie auf 71,6% gesteigert werden. Die 3-Jahres-Überlebenszeit liegt bei 25,4% und das 5-Jahres-Überleben bei 7,5%.

Im Stadium II beträgt die Überlebenszeit nach Chemoembolisation eines HCC in unserer Studie 30,6 Monate, im Stadium III 27, 2 Monate, im Stadium IVa 22,3 Monate und im Stadium IVb 25,3 Monate.

Verglichen mit den Patienten im Stadium IVa, die keine Therapie erhalten haben und im Durchschnitt 6,4 Monate lebten, zeigt sich eine deutliche Lebenszeitverlängerung durch die Chemoembolisation mit einer Überlebenszeit von 22,3 Monaten.

Der Spontanverlauf im Stadium IVa zeigt eine 1-Jahres-Überlebensrate von 10%. Mit Chemoembolisation lässt sich im TNM Stadium IVa eine 1-Jahres Überlebensrate von 64% erreichen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 3,5%.

Amarapurkar sieht in der Chemoembolisation die Therapie der Wahl mit einer bewiesenen Effizienz für selektierte Gruppen von Patienten (11).

Allgaier et al. sehen keinen Überlebensvorteil für die TACE bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC (8).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind 80% der Patienten mit HCC inoperabel, so dass die transarterielle Chemoembolisation (TACE) palliativ aber auch unter potentiell neoadjuvanten Gesichtspunkten zur Anwendung kommt (125). In einer Studie von Zangos et al. (125) wurde eine Einjahresüberlebensrate von 59% bei TACE errechnet. Das mediane Überleben der Patienten mit mindestens dreimaliger TACE lag bei 15 Monaten (125). In unserer Studie wurde mit TACE eine 1-Jahres-Überlebensrate von 71,6% erreicht und eine durchschnittliche Überlebenszeit von 25,7 Monaten nach Erstdiagnose unabhängig von der Anzahl der durchgeführten TACE-Sitzungen. In dieser Studie kommt man zu der Schlussfolgerung das die TACE der HCC

ein etabliertes minimal-invasives Verfahren zur Behandlung der Lebertumoren darstellt. Es wird als palliatives Verfahren zum Erzielen eines Wachstumsstopps oder zur Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit der Lebertumoren eingesetzt, kann aber auch im Rahmen eines neoadjuvanten kombinierten Einsatzes mit lokal ablativen Verfahren angewendet werden (125). Abhängig von Tumorgröße und Leberfunktion konnte in dieser Studie bei einem unbehandelten Patientenkollektiv eine mittlere Überlebenszeit von 0,7-8,3 Monate nachgewiesen werden (125). In unserer Studie lag die durchschnittliche Überlebenszeit bei 8,8 Monaten.

Die Prognose der HCC Erkrankungen bzgl. der TACE Therapie ist abhängig von Tumor- und Patientencharakteristika. Deshalb ist es insbesondere bei HCC-Patienten, die für eine TACE (mit meist fortgeschrittenem Tumorstadium) in Frage kommen, sehr schwierig, einen therapiebedingten Überlebensvorteil nachzuweisen. Die ersten TACE-Studien waren nicht randomisiert, zeigten einen lokal tumordestruierenden Effekt bei jedoch mikroskopischem Nachweis von Resttumor. Nachfolgend randomisierte Studien zeigten keinen signifikanten Überlebensvorteil der mit TACE behandelten HCC-Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Deshalb kann die TACE gegenwärtig nur bei sonst nicht lokal behandelbaren HCC's (z.B. aufgrund ungünstiger Lokalisation oder zu zahlreichen Läsionen) empfohlen werden (7).

Da die TACE ein Tumorprogress verhindern kann und, wie auch in unserer Studie gezeigt, einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten zeigt, die nicht therapiert wurden, sehen wir die TACE als palliatives Therapieverfahren mit Option im Sinne einer neoadjuvanten Therapie (22).

Dies wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

In einer Studie von Llovet et al. (78) wird ein eindeutiger Überlebensvorteil nach TACE bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion gezeigt. 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten von 82% bzw. 63% nach TACE bzw. 27% in der Kontrollgruppe. Die Studie zeigt, dass der Therapieerfolg der TACE

entscheidend von der Patientenselektion abhängt und der Haupteffekt der Therapie auf der Tumorembolisation beruht.

Wenn auch in Einzelfällen schon nach einmaliger TACE frappante Therapieerfolge beobachtet werden können, so haben Metaanalysen von publizierten Studien nur einen geringen therapeutischen Benefit dieser Therapiestrategie demonstrieren können.

Eine Studie von Rossi et al. konnte zeigen, dass die Überlebenszeit der Patienten nach TACE in erheblichem Maße von der Tumorgroße und -ausdehnung abhängt. Die Überlebensraten nach 1, 3 und 5 Jahren beliefen sich auf 90,4%, 52,1% und 34,8% bei singulären Läsionen <5 cm, 69,4%, 37,4% und 18,7% bei Läsionen >5 cm, und 58,8%, 12,5% und 0% bei multiplen Läsionen bzw., diffusem Befall.

In einer weiteren Studie mit zwei annähernd identischen Patientengruppen, von der die eine TACE erhielt, die andere rein symptomatisch therapiert wurde, ergab, dass durch TACE das Größenwachstum des HCC verlangsamt werden kann. Ein Unterschied in der Überlebenszeit konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (109).

In der Literatur finden sich verschiedene Angaben zu den Überlebensraten bei TACE bei nicht resezierbarem hepatozellulären Karzinomen. Bei Pelletier et al. 1990 findet sich eine mittlere Überlebenszeit von 4 Monaten, bei Madden et al. 1993 1,6 Monate und bei der französischen Gruppe GETCH 19 Monate. Unterschieden wird in der Zusammensetzung der Chemotherapeutika. Pelletier et al. erreichen 1988 eine 1-Jahres-Überlebensrate von 51%, Lin et al. eine 2-Jahres-Überlebensrate von 25%, Bruix et al. erreicht zehn Jahre später 1998 eine von 49%. Lo et al. erreicht 2002 eine 3-Jahres-Überlebensrate von 26% mit einer Kombination aus Cisplatin, Lipidiol und Gelfoam (123).

Eine Metaanalyse, die insgesamt sechs randomisierte Studien mit insgesamt 370 Patienten einschloss, konnte keinen Benefit der TACE im Hinblick auf das Einjahresüberleben verzeichnen. Eine vor kurzem erschienene Metaanalyse,

die insgesamt 18 Studien umfasst, konnte einen geringen Zweijahresüberlebensvorteil nachweisen (24).

Drei weitere randomisierte Studien zeigten bei HCC-Patienten einen Überlebensvorteil nach TACE (24,78).

Llovet et al. zeigten in einer Studie, in die nur Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion eingeschlossen wurden, eine 1-, bzw. 2-Jahres-Überlebensrate von 82% bzw. 63% nach TACE.

Insgesamt scheint deshalb bei entsprechender Patientenselektion die TACE eine wirkungsvolle Therapie des nicht resezierbaren HCC zu sein (77). In dieser Studie gibt es jedoch keine Angabe zu dem UICC- Stadium.

Eine spanische Arbeit konnte einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten zeigen, die mit TACE behandelt wurden. Im Rahmen dieser Studie wurden 120 Patienten beobachtet, die operativen und perkutanen Verfahren nicht mehr zugeführt werden konnten und keine fortgeschrittene Leberzirrhose aufwiesen. Die mit TACE behandelte Gruppe wies gegenüber der unbehandelten eine signifikant höhere 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebenszeit auf (128).

Die günstigsten Ergebnisse der TACE zeigt eine Studie aus Taiwan. In dieser Studie wurde die Rolle der TACE bei Patienten mit einem nicht resektablen HCC in verschiedenen Stadien untersucht. Hier wurde gezeigt, dass die TACE als primäre Therapie bei Patienten mit nicht resektablem HCC eingesetzt werden kann. Es konnte ein 5-Jahres-Überlebenszeit von 11,5% erreicht werden. Der Überlebensvorteil war unabhängig vom Tumorstadium (58).

Vor Lebertransplantation oder Leberresektion kann die TACE als neoadjuvante Therapie durchgeführt werden (125).

Die präoperative TACE erlaubt insbesondere bei größeren Herden (> 5 cm) ein Downstaging (37).

Bei multiplen, großen Herden stellt die TACE häufig die einzige sinnvolle interventionelle Maßnahme dar, bei selektionierten inoperablen Patienten mit

guter Leberfunktion wurde eine höhere 2-Jahres-Überlebensrate nachgewiesen (63% versus 27% für unbehandelte Patienten).

Geschwind (49) kommt zu dem Schluss, dass TACE bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC und erhaltener Leberfunktion einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zum Spontanverlauf bringt.

In einer Arbeit von Ahmad konnte gezeigt werden, dass die TACE keine Verschlechterung der Hepatitis bewirkt (4).

Huppert et al. (60) folgerten, dass der Tumortyp, die Tumorgöße und das Zirrhosestadium maßgeblich die Prognose der Patienten nach TACE bestimmen und fordern eine geeignete Auswahl der Patienten, um eine Lebensverlängerung zu erreichen. Sie fanden bei Patienten mit nodulären HCC eine mediane Überlebenszeit von 17 Monaten und bei Patienten mit infiltrativem HCC eine Überlebenszeit von 7,9 Monaten.

#### **4.10.4 Überlebenszeit nach Spontanverlauf**

Die Patienten, die operiert wurden lebten im Durchschnitt noch 58,2 Monate nach Erstdiagnose. Die Patienten die keine Therapie erhielten lebten im Durchschnitt 19,1 Monate nach Erstdiagnose. Mit einer Operation zeigt sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 41,2%. Der Spontanverlauf zeigt eine 1-Jahres-Überlebensrate von 22%.

Die mediane Überlebenszeit bei unbehandelten Patienten beträgt ab Symptombeginn etwa 4 Monate (48).

Die Prognose ohne Therapie beträgt bei symptomatischen Patienten 2-4 Monate und bei asymptomatischen HCC ca. 24 Monate (55).

#### **4.10.5 Überlebenszeit nach UICC-Stadium unabhängig von der Therapie**

Bezogen auf das Gesamtpatientengut überlebten die Patienten, die bei Erstdiagnose im UICC-Stadium II waren im Durchschnitt 31,0 Monate, im Stadium III 24,8 Monate, im Stadium IVa 15,9 Monate und im Stadium IVb 11,5 Monate.

Ähnlich zu unseren Ergebnissen gibt Dietrich et al ein medianes Überleben in Monaten wie folgt an: Im TNM Stadium I 34 Monate, im Stadium II 25 Monate, im Stadium III 20 Monate und im Stadium IV 14 Monate (37).

##### **4.10.5.1 Überlebenszeit nach UICC-Stadium II und Operation vs. Spontanverlauf**

Im Gegensatz zu den Patienten im UICC-Stadium II, die operiert wurden und eine durchschnittliche Überlebenszeit von 56,0 Monaten erreichten, überlebten die Patienten im Stadium II, die nicht operiert wurden, im Durchschnitt 27,5 Monate.

Im UICC-Stadium II konnte eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 42,9% bei operativer Intervention erreicht werden.

In der Literatur findet sich keine Angabe über die Überlebenszeit im UICC Stadium II und Operation.

##### **4.10.5.2 Überlebenszeit nach UICC-Stadium III und Operation vs. Spontanverlauf**

Im Gegensatz zu den Patienten im UICC-Stadium III, die operiert wurden und im Durchschnitt eine Überlebenszeit von 62,3 Monaten erreichten, überlebten die Patienten im Stadium III, die nicht operiert wurden, im Durchschnitt 22,9 Monate.

Im TNM Stadium III konnte eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 47% bei operativer Intervention erreicht werden.

In der Literatur findet sich keine Angabe über die Überlebenszeit im UICC Stadium III und Operation.

#### **4.10.6 Überlebenszeit bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose**

Patienten mit Leberzirrhose überlebten im Durchschnitt 27,5 Monate; Patienten ohne Leberzirrhose überlebten 29,7 Monate nach Erstdiagnosestellung.

Eine bestehende Leberzirrhose hat bei einem Patienten mit hepatozellulärem Karzinom eine entscheidende Bedeutung für die Prognose und muss bei der Therapieentscheidung als ein wichtiger Faktor miteinbezogen werden (2).

In unserer Studie ist dies kein wichtiger Faktor. Die Differenz liegt bei zwei Monaten.

##### **4.10.6.1 Überlebenszeit und Leberzirrhose nach operativer Intervention**

Unsere Daten zeigen, dass sich bei Patienten mit Leberzirrhose durch eine operative Intervention die durchschnittliche Überlebenszeit auf 55,4 Monate nach Erstdiagnosestellung verlängerte.

Operierte HCC- Patienten ohne Leberzirrhose überlebten 61,6 Monate nach Erstdiagnosestellung.

Bei Patienten ohne Leberzirrhose (dies sind 5% der Patienten in westlichen Ländern und 40 % der Patienten in den Endemiegebieten von Afrika und Asien) ist die Therapie der Wahl die Resektion. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 50-70% angegeben (22,117).

Vor allem die anatomische Leberteilresektion gilt als Therapie der Wahl (55). Dies trifft auch für fortgeschrittene Tumorstadien (UICC Stadium II und IVa) zu (42). Eine Lebertransplantation ist beim HCC in nicht zirrhotischer Leber mit Ausnahme einiger Sonderfälle nur selten indiziert (74).

Grazi kommt 2001 dagegen zu dem Schluss, dass die Leberresektion eine gut etablierte Therapie bei einem HCC auf Boden einer Leberzirrhose ist. In der Studie wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50% gezeigt (52). Fraglich bleibt die Auswahl der Patienten.

Hillert et al. unterscheiden Verläufe nach Resektion und Lebertransplantation. Bei Patienten ohne Leberzirrhose zeigt sich eine bessere 5-Jahres-Überlebenszeit von 44% bei der Resektion im Gegensatz zu 26% bei der Lebertransplantation. Bei Patienten mit Leberzirrhose zeigt sich eine bessere 5-Jahres-Überlebenszeit bei der Lebertransplantation mit 41% (55).

Nach potentiell kurativer Resektion eines HCC in nicht zirrhotischer Leber werden 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 69,8, 44,2 und 35,5% angegeben (74). Die Ergebnisse der Lebertransplantation des hepatozellulären Karzinoms ohne Zirrhose liegen für alle Stadien betrachtet mit einer 1-, 3-, 5-Jahres-Überlebenszeit von 53, 30 und 26,9% nicht besser als die Ergebnisse bei Lebertransplantation des HCC in Zirrhose. Die im Vergleich zur Lebertransplantation schlechteren Überlebensraten und hohen Rezidivraten nach Lebertransplantation bei HCC in nicht zirrhotischer Leber könnten auf den letzten nicht eindeutig geklärten Einflussumfang der Immunsuppression zurückzuführen sein (74).

Für das nicht resektable hepatozelluläre Karzinom bei vorliegender Leberzirrhose stellt die Lebertransplantation in den frühen Tumorstadien I und II die Therapie der Wahl dar.

Da in der Literatur vielfach keine exakte Klassifikation nach UICC oder Okuda-Stadien vorgenommen wird, ist die Vergleichbarkeit der angegebenen Überlebensraten insgesamt eingeschränkt. So wird in einer Multicenterarbeit von Klintmalm für HCC bis 3 cm im Durchmesser eine 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 72%, 60% und 60% im Vergleich zu 68%, 41% und 33% für HCC > 5 cm im Durchmesser angegeben. Otto et al. fanden ebenfalls für kleine HCC (< 3 cm) ein signifikant besseres Überleben bei allerdings gleicher Rezidivhäufigkeit nach Lebertransplantation im Vergleich zur Resektion. Für höhere Tumorstadien als UICC Stadium II werden demgegenüber in der Literatur deutlich schlechtere Resultate nach Transplantation mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 10% und 20% im Stadium IV angegeben. Ursächlich für die schlechte Prognose sind in erster Linie die signifikant höhere Rate an intrahepatischen und extrahepatischen Tumorrezidiven. Diese Tumorstadien stellen daher nur in Ausnahmefällen eine Indikation zur Lebertransplantation dar.

In einer retrospektiven Analyse von 120 Patienten mit HCC (jeweils 60 Patienten nach Resektion oder Lebertransplantation) fand Bismuth zwar eine nahezu gleiche 3-Jahres-Überlebensrate von 52% vs. 49%, das rezidivfreie 3-Jahres-Überleben nach Transplantation und Resektion zeigte jedoch einen signifikanten Vorteil für die Transplantationsgruppe von 83% vs. 18%.

Mazzaferro beschreibt für die Lebertransplantation bei kleinem HCC eine 4-Jahres-Überlebensrate von 75%, davon 83% der Patienten rezidivfrei. Vergleichbar hierzu finden sich in einer retrospektiven Analyse von Weinmann et al. für die Lebertransplantation bei HCC in Zirrhose im UICC Stadium I und II ein 3- und 5-Jahres-Überleben von 71,7 und 62,8% ohne Tumorrezidiv, während für dieselben Tumorstadien nach Resektion ein tendenziell schlechteres 3-Jahres-Überleben von 41,3% und 5-Jahres-Überleben von 34,% mit einem signifikant höheren Rezidivrisiko angegeben wird (74).

Dies entspricht den Überlebensraten in unserer Studie bei operativer Intervention.

#### **4.10.6.2 Überlebenszeit nach Chemoembolisation bei HCC mit Leberzirrhose**

Patienten, die eine Leberzirrhose hatten und chemoembolisiert wurden, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 31,0 Monaten.

Patienten ohne Leberzirrhose, die chemoembolisiert wurden, hatten eine mittlere Überlebenszeit von 25,2 Monaten nach Erstdiagnosestellung.

Diese Zahlen legen nahe, dass Patienten v.a. in höheren Stadien von einer TACE profitieren und bei Patienten mit Leberzirrhose sogar die Überlebenszeit verbessert werden kann.

## 5 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurden die Krankenakten von 217 Patienten aus dem Chirurgischen Krankengut der Universität Tübingen erfasst und unter besonderer Berücksichtigung des UICC-Stadiums eine Analyse der Therapieergebnisse sowie des Spontanverlaufs bei einem Hepatozellulären Karzinom vorgenommen.

Den deutlich überwiegenden Anteil des Patientenkollektivs mit einem Hepatozellulären Karzinom bilden hier wie in vergleichbaren Studien männliche Patienten bei einem Verhältnis von 5,4:1. Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie betrug bei Erstdiagnose 60 Jahre, was den Altersangaben bezüglich der Erstdiagnose eines Hepatozellulären Karzinoms in der Literatur weitgehend entspricht.

Der Anteil der chronischen Hepatitis B und/ oder C infizierten HCC-Patienten (bei 25,3% aller Patienten war eine chronische Hepatitis B Infektion, bei 14,3% eine chronische Hepatitis C Infektion und bei 5,1% eine kombinierte chronische Hepatitis B und C Infektion erfassbar), war mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen, eher gering, was wohl durch die Expositionsvarianz des Hepatitis B bzw. C Virus bedingt ist.

Bei annähernd der Hälfte aller Patienten (46,1%) war anamnestisch erhöhter Alkoholkonsum erfassbar, was den Einfluss von Alkohol auf die Entwicklung einer Leberzirrhose mit konsekutiver Entstehung eines Hepatozellulären Karzinoms in unserer Population deutlich macht.

Den vorliegenden Ergebnissen zufolge wurde bei 62,7% des Gesamtpatientenguts eine Leberzirrhose diagnostiziert. Verglichen mit den Angaben anderer europäischer Länder ( bis über 80% HCC-Patienten mit Leberzirrhose) ist der Anteil der HCC-Patienten mit Leberzirrhose in unserer Studie eher gering. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Patienten

dieser Studie aus dem selektionierten Patientengut einer Chirurgischen Klinik stammen.

Der größte Anteil der Patienten (77,9%) wurde bei Erstdiagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumorstadium diagnostiziert.

In unserer Studie wurden insgesamt 217 Patienten wegen eines HCCs behandelt. 111 Patienten wurden mittels Chemoembolisation therapiert. 46 Patienten wurden potentiell kurativ operiert, davon 17 Patienten nach vorausgegangener TACE. 60 Patienten erhielten keine spezifische Therapie.

Der Anteil der operierten Patienten deckt sich mit den Daten anderer Studien, obwohl die operative Intervention die einzige Möglichkeit für ein Langzeitüberleben bietet.

Untersucht werden sollte die Überlebenszeit der verschiedenen interventionellen Therapieverfahren.

Die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigte einen Überlebensvorteil für das weibliche Geschlecht, was damit erklärt werden könnte, dass die weiblichen Patienten ein besseres Staging zum Zeitpunkt der Erstdiagnose haben.

Die Überlebenszeit nach Operation zeigt einen eindeutigen Überlebensvorteil bei der 5-Jahres-Überlebensrate mit 41,2% im Gegensatz zur Chemoembolisation mit 7,5% und Chemoembolisation mit Operation mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 33% und dem Spontanverlauf bei 0%. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Leberresektion bei Patienten, die keine Leberzirrhose haben, die Therapie der Wahl ist und dass die Lebertransplantation bei Patienten mit Leberzirrhose die Therapie der Wahl bei HCC-Patienten im Stadium II, ggf. nach vorausgegangener TACE auch im Stadium III darstellt. Bei Leberresektion und Leberteilresektion sollten nach neusten Studien die Mailand Kriterien berücksichtigt werden.

Um die Zeit bis zu einer Lebertransplantation zu überbrücken und einen Tumorprogress in dieser Zeit zu verhindern, sehen wir die TACE als neoadjuvante Therapieoption, auch wenn dies in der Literatur kontrovers diskutiert wird und einzelne Studien in der TACE sogar eine kurative Therapieoption sehen. Unklar in diesen Studien ist jedoch die Auswahl und das UICC-Stadium der Patienten, so dass die TACE weiterhin nicht als gesicherte Therapie mit potentieller Kuration gelten kann, wie auch durch unsere Daten belegt wird.

Die durchschnittliche Überlebenszeit eines HCC-Patienten bei Spontanverlauf nach Erstdiagnose liegt bei 19,1 Monaten.

## 6 Zusammenfassung

Das Hepatozelluläre Karzinom ist in manchen Regionen der Welt einer der häufigsten Tumoren mit einer extrem schlechten Prognose. Die Therapie des Hepatozellulären Karzinoms basiert auf randomisierten kontrollierten Studien und vielen beobachtenden Studien. Es lassen sich vier Kategorien bei der Therapie des Hepatozellulären Karzinoms unterteilen. Erstens chirurgische Interventionen, einschließlich der Leberresektion und Lebertransplantation, percutane Interventionen, wie die Ethanol Injektion und Radiofrequenzablation, drittens Transarterielle Interventionen einschließlich Embolisation und Chemoembolisation und viertens medikamentöse Therapien bzw. bislang noch experimentelle Gen- und Immuntherapien (22).

In dieser Studie wurde bei den Patienten, die im Zeitraum von 1989 bis 1999 in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wegen eines Hepatozellulären Karzinoms behandelt wurden, der TNM-Status, Risikofaktoren und die Therapie bei Erstdiagnose bestimmt und die Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Kurven errechnet. Diese Ergebnisse wurden mit den Angaben in der Literatur verglichen und diskutiert.

Den überwiegenden Anteil des Patientenkollektivs mit einem Hepatozellulären Karzinom bildeten hier, wie in vergleichbaren Studien, männliche Patienten bei einem Verhältnis männlich zu weiblich von 5,4:1.

Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie betrug bei Erstdiagnose 60 Jahre. Dies entspricht den Angaben in der Literatur.

Eine chronische mit Hepatitis B/C Virusinfektion bestand in dieser Studie bei 39,6% der Patienten. Verglichen mit den Angaben in der Literatur (bis zu 90% HCC-Patienten mit chronischer Hepatitisinfektion) ist der Anteil der chronisch Hepatitisinfizierten HCC-Patienten hier gering, was durch die Expositionvarianz des Hepatitis B und C Virus erklärbar ist.

Bei 46,1% unserer Patienten war anamnestisch erhöhter Alkoholkonsum erfassbar, was den Ergebnissen vergleichbarer Studien weitgehend entspricht.

Bei deutlich über der Hälfte aller Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom (62,7%) wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Befund einer Leberzirrhose erhoben. Verglichen mit den Angaben anderer europäischer Länder (in Studien wurden bis über 80% HCC-Patienten mit Leberzirrhose beschrieben) ist die Anzahl der HCC-Patienten eher gering. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Patienten dieser Studie dem Patientengut einer Chirurgischen Klinik entstammen, was zu Verschiebungen der Ergebnisse geführt haben könnte.

Bei den meisten Patienten in dieser Studie wurde die Erstdiagnose erst bei einem bereits fortgeschrittenen Tumorleiden gestellt. In den USA ist der Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung früher. Insgesamt ist die Datenlage in vielen Studien bzgl. Klassifizierung in UICC Stadien nicht ausreichend, womit ein Vergleich mit dieser Studie erschwert ist.

Von den insgesamt 217 Patienten, die wegen eines Hepatozellulären Karzinoms behandelt wurden, wurden 51,2% mittels Chemoembolisation therapiert, 13,4% operiert und 7,8% chemoembolisiert und operiert. 27,6% der Patienten erhielten weder eine Operation noch eine Chemoembolisation oder eine andere interventionelle Therapie.

Insgesamt wurden 21,2% der Patienten operiert. Davon erhielten 30,5% eine anatomiegerechte Leberteilresektion, 32,6% eine atypische Leberteilresektion und 36,9% eine Lebertransplantation.

In der Literatur gilt die chirurgische Intervention als die hauptsächliche kurative Therapieoption des Hepatozellulären Karzinoms. Die Überlebenszeit nach Operation zeigt in unserer Studie einen eindeutigen Überlebensvorteil bei der 5-Jahres-Überlebensrate mit 41,2 % im Gegensatz zur Chemoembolisation mit

7,5% und Chemoembolisation mit Operation mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 33% und dem Spontanverlauf bei 0%.

Aufgrund der fehlenden Datenlage in der Literatur war ein Vergleich der Therapien in Abhängigkeit von dem jeweiligen UICC-Stadium nicht möglich. Die European Association for the Study of the Liver (EASL) stellt fest, dass aufgrund der vorliegenden Daten kaum allgemeine Empfehlungen zur Therapieentscheidung möglich sind. Dabei stellt sich als größtes Problem bei der Bewertung der Daten heraus, dass viele Studien wegen unterschiedlicher Patientenkollektive, Designs und Therapiemodifikationen nicht vergleichbar sind (37).

Die Therapie der Wahl für das HCC ohne Zirrhose besteht in der chirurgischen Resektion. Eine Indikation zur Lebertransplantation besteht bei HCC ohne Zirrhose nur in Ausnahmefällen. Im Gegensatz hierzu können für das HCC in Zirrhose in den UICC Stadien I und II durch eine Lebertransplantation rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensraten über 50% erreicht werden. In den UICC Stadien III und IV finden sich demgegenüber deutlich schlechtere Ergebnisse nach Lebertransplantation, wodurch die Notwendigkeit eines exakten präoperativen Stagings eindrucksvoll belegt wird. Leberresektionen sind bei HCC in Zirrhose in aller Regel nur in den Stadien I und II bei noch guter Leberfunktion angezeigt. Im Vergleich zur Lebertransplantation werden bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose nach Leberresektion schlechtere Überlebensraten bei deutlich höherer Rezidivhäufigkeit beobachtet. Für kleine, funktionell irresektable HCC in Zirrhose stellt die Lebertransplantation nach der derzeitigen Datenlage die Therapie der Wahl dar.

Um die Zeit bis zu einer Lebertransplantation zu überbrücken und einen Tumorprogress zu verhindern, sehen wir die TACE als neoadjuvante Therapieoption.

Multimodale Therapieprotokolle haben beim HCC insbesondere unter Einbeziehung der Chemoembolisation vielversprechende Ergebnisse gezeigt und müssen weiter evaluiert werden (6).

Zusammenfassend stellt die TACE ein minimal-invasives Verfahren dar, welches zur Behandlung nicht resektabler hepatozellulärer Karzinome angewendet werden kann. Es besteht aber auch die Möglichkeit der Kombination der TACE mit verschiedenen lokalen Therapieverfahren (125).

Es finden derzeit u.a. Untersuchungen zur Evaluation der Radiofrequenzablation statt. Es wurde bereits gezeigt, dass die Radiofrequenzablation bei kleinen singulären HCCs bei Patienten mit einer gut erhaltenen Leberfunktion genauso effektiv sein kann wie die Resektion (56). Untersuchungen zur Evaluation der Radiofrequenzablation sind v.a. bzgl. Langzeitverlauf aber noch abzuwarten (8,9,79).

Die meisten Patienten dieser Studie wurden erst in einem bereits fortgeschrittenen Tumorstadium (TNM-Stadium III und IV) erstdiagnostiziert. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Optimierung der Prävention bzw. Früherkennung mit der Option einer kurativen Therapie für Patienten mit Hepatozellulären Karzinom.

Die eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC machen eine konsequente Fortentwicklung neuer Therapiestrategien dringend erforderlich. Molekulare und gentherapeutische Strategien könnten in der Zukunft zusammen mit den bisher etablierten Therapieoptionen eine Erweiterung des Therapiespektrums darstellen (47,89).

## 7 Literaturverzeichnis

1. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, Samuel D, Bismuth H  
Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable Strategy?  
Ann Surg. 2003 Oct;238(4):508-18;discussion 518-9.
2. Aguayo A, Patt YZ  
Nonsurgical Treatment of hepatocellular Carcinoma  
Clin Liver Dis. 2001 Feb; 5(1):175-89.Review.
3. Aguayo A, Patt YZ  
Liver cancer  
Clin Liver Dis.2001 May;5(2):479-507
4. Ahmad J, Rhee J, Carr BI  
The effects of hepatic artery chemotherapy on viral hepatitis in patients with hepatocellular carcinoma  
Dig Dis Sci. 2005 Feb;50(2):331-5
5. Allgaier HP, Becker G, Blum HE  
Therapiestudie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms  
Dt Ärzteblatt 2000;A-2043 (Heft 30)
6. Allgaier HP, Deibert P, Becker G, Blum HE  
Hepatocellular carcinoma: non-surgical treatment  
Schweiz Rundsch Med Prax.1998 Oct 28;87(44):1466-70
7. Allgaier HP, Galandi D, Olschewski M, Blum HE  
Nicht-chirurgische Therapie des hepatozellulären Karzinoms  
IX. Gastroenterologie Seminarwoche Titisee 2002
8. Allgaier HP, Rossi S, Deibert P, Zuber I, Hering M, Blum HE  
Hepatocellular carcinoma: percutaneous ethanol injection/transarterial chemoembolization/radiofrequency thermoablation  
Schweiz Rundsch Med Prax. 2000 Jun 15;89(24):1056-60.
9. Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, Spamer C, Blum U, Gerok W, Blum HE.  
Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection--a single-center analysis including 132 patients.  
Int J Cancer. 1998 Dec 18; 79(6):601-5

10. Allgaier HP, Deibert P, Spangenberg HC, Moser E, Blum HE  
Therapie des hepatozellulären Karzinoms  
Schweiz Med Wochenschr 1996;126:1984-1994
11. Amarapurkar DN  
Management of large hepatocellular carcinoma  
J Assoc Physicians India. 2004 Apr;52:319-21
12. Ameis D  
Ansätze zur Genterapie des hepatozellulären Karzinoms  
Internist 2000, 41: 208-212
13. Ballhausen WG  
Molekulare Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms- Stand 2003  
Chir Gastroenterol 2003; 19: 207-213
14. Bartels M, Fangmann J, Hauss J  
Chirurgische Therapie des hepatozellulären Karzinoms:  
Wann Resektion, wann Transplantation?  
Chir Gastroenterologie 2003; 19: 239-245
15. Beckurts KTE, Hölscher AH, Bauer TH, Siewert JR  
Maligne Tumoren der Hepaticusgabel - Ergebnisse der chirurgischen Therapie  
und Prognosefaktoren  
Chirurg 1997; 68:378-384
16. Bismuth H  
Multimodal therapy concepts in hepatocellular carcinoma  
Zentralbl Chir. 2000;125(7):647-9.
17. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A  
Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic  
patients  
Ann Surg. 1993 Aug;218(2):145-51
18. Bismuth H, Chiche L, Castaing D  
Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in noncirrhotic liver: experience  
with 68 liver resections  
World J Surg. 1995 Jan-Feb;19(1):35-41
19. Bismuth H, Fecteau A  
Kombinationstherapie in der Onkologie – das hepatozelluläre Carcinom  
Chirurg 1998; 69:360-365

20. Bismuth H, Majno PE, Adam R  
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma  
Semin Liver Dis. 1999;19(3):311-22
21. Bleck JS, Kirchhoff T, Manns MP  
Bildgebende Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms  
Chir Gastroenterol 2003; 19: 218-224
22. Blum HE  
Treatment of hepatocellular carcinoma  
Best Pract Res Clin Gastroenterol.2005 Feb;19(1):129-145
23. Blum HE, Moradpour D  
Basic mechanisms of liver cancer  
Basic Mechanisms of Digestive Diseases: the rationale for Clinical Management and Prevention 2002, pp.83-95
24. Blum HE, Hopt UT  
Hepatozelluläres Karzinom – Pathogenese und das Problem der Multizentrität  
Chirurg 2003;74:709-716
25. Broelsch CE, Galanski M, Gerken G  
Hepatozelluläres KARzinom  
Chir Gastroenterol 2003; 19: 267-271
26. Bröring DC  
Therapie des hepatozellulären Karzinoms: Differenzierung wichtig  
Deutsches Ärzteblatt 100 Ausgabe 36 vom 05.09.2003, Seite A-2316/ B-1929 / C-1827, Medizin: Diskussion
27. Bruix J, Llovet JM  
Treatment of patients with suspected or proven hepatocellular carcinoma  
IASL – EASL Postgraduate Course, Prevention and Intervention in Liver Disease, Madrid/Spain, April 17-18, 2002
28. Brunken C, Steiner P, Rogiers X  
Die palliative Therapie des HCC  
Perkutane Ethanolinjektion (PEI) und Kryotherapie  
Internist 2000; 41: 205-207
29. Buscarini E, Savoia A, Brambilla G, Menozzi F, Reduzzi L, Strobel D, Hänslér J, Buscarini L, Gaiti L, Zambelli A  
Radiofrequency thermal ablation of liver tumors  
Eur Radiol. 2005 Mar 8; epub ahead of print

30. Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, DeMatteo RP  
Resection of hepatocellular Carcinoma in Patients otherwise eligible for transplantation  
Ann Surg 2003; 238:315-321
31. Chan ES, Chow PK, Tai B, Machin D, Soo K  
Neoadjuvant and adjuvant therapy for operable hepatocellular carcinoma  
Cochrane Database Syst Rev.2000;(2):CD001199.Review.
32. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, Torbenson MS, Herlong HF, Bass EB, Gebo KA  
Treatment of Chronic Hepatitis C: A Systematic Review  
Hepatology, Vol.36, No.5, Suppl. 1, 2002
33. Cheng YF, Huang TL, Chen TY, Chen YS, Wang CC, Hsu SL, Tsang LLC, Sun PL, Chiu KW, Jawan B, Eng HL, Chen CL  
Impact of pre-operative transarterial embolization on the treatment of hepatocellular carcinoma with liver transplantation  
World J Gastroenterol.2005 Mar 14;11(10):1433-8
34. Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, Soo KC;  
Asian-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group  
High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial  
Hepatology.2002 Nov;36(5):1221-6.
35. Chung YF, Thang CH, Lui HF, Mancor K, Chow PK, Tan YM, Cheow PC, Ooi LL  
Clinical mimicry of hepatocellular carcinoma: imaging-pathological correlation  
Singapore Med J 2005 Jan;46(1):31-6;quiz 37
36. Colella G, Rondinara GF, De Carlis L, Sansalone CV, Slim AO, Aseni P, Rosetti O, De Gasperi A, Minola E, Bottelli R, Belli LS, Ideo G, Forti D  
Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma: prognostic factors associated long-term survival  
Transpl Int. 1996;9 Suppl 1:S109-11
37. Dietrich CG, Geier A, Tacke J, Gartung C, Matern S  
Therapie des hepatozellulären Karzinoms  
Dtsch Arztebl 2003; 100:A 772-782(Heft 12)
38. El-Serag HB, Mason AC  
Rising Incidence of hepatocellular carcinoma in the united states  
N Engl J Med. 1999 Mar 11; 340(10):745-50

39. El-Serag HB, Mason AC, Key C  
Trends in Survival of Patients with Hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States  
Hepatology. 2001 Jan;33(1):62-5
40. El-Serag HB  
Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis C in the United States  
Hepatology. 2002 Nov; 36(5 Suppl 1):S 74-83.Review.
41. El-Serag HB  
Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States  
Gastroenterology.2004 Nov;127(5 Suppl 1):S27-34.
42. Fleig WE, Dralle H  
Rationale Diagnostik und Therapie des HCC  
Chir Gastroenterol 2003; 19: 261-265
43. Fleig WE. Hauss J  
Hepatozelluläres Karzinom – wo stehen wir heute?  
Chir Gastroenterol 2003; 19: 205
44. Fleig WE, Lesske J  
Hepatozelluläres Karzinom: Primär- und Sekundärprophylaxe sowie medikamentöse Therapie  
Chir Gastroenterol 2003; 19: 247-252
45. Fujio N, Sakai K, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Iwasa R, Lee KC  
Results of treatment of patients with hepatocellular carcinoma with severe cirrhosis of the liver  
World J Surg. 1989 Mar-Apr;13(2):211-7;discussion 217-8
46. Geier A, Gartung C, Staatz G, Nguyen HN, Matern S  
Moderne Diagnostik benignen und malignen Raumforderungen der Leber  
Dt Ärzteblatt 2001;98:A 3120-3131(Heft 47)
47. Gerard B, Bleiberg H  
Treatment of hepatocarcinoma  
Curr Oncol Rep. 2004 May;6(3):184-91
48. Gerbes AL, Helmberger T, Schauer R, Waggershauer T, Stangl M, Jüngst D, Bilzerm, Rau HG, Schalhorn A  
Primäre und sekundäre Lebermalignome  
Manual Gastrointestinale Tumoren
49. Geschwind JF  
Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma:Where Does the truth Lie?  
J Vasc Interv Radiol. 2002 Oct;13(10):991-4

50. Geschwind JF, Ramsey DE, Choti MA, Thuluvath PJ, Huncharek MS  
Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: Results of a Metaanalysis  
Am J Clin Oncol (CCT) 26(4):344-349, 2003
51. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Gardini A, Del Gaudio M, Vetrone G, Cavallari A  
Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumor recurrence in a single centre  
Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jun;17 Suppl 2:119-29
52. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, Del Gaudio M, Cescon M, Cavallari A, Mazziotti A  
Improved results of Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis Give the Procedure Added Value  
Ann Surg. 2001 Jul;234(1):71-8
53. Harris D Robert et al.  
The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse  
Ann Intern Med 2001;134:120-124
54. Hidajat N, Griesshaber V, Hildebrandt B, Hosten N, Schröder RJ, Felix R  
Repetitive transarterial chemoembolization (rTACE) of hepatocellular carcinoma: comparisons between an arterial port system and conventional angiographic technique  
Eur J Radiol. 2004 Jul;51(1):6-11
55. Hillert C, Rogiers X  
Die kurative Therapie des hepatozellulären Karzinoms(HCC) – Resektion oder Transplantation?  
Internist 2000 Feb;41(2 Pt 2):191-7.Review.
56. Hong SN, Lee SY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Rhee JC, Choi D, Lim HK, Lee KW, Joh JW  
Comparing the Outcomes of Radiofrequency Ablation and Surgery in Patients with a single small Hepatocellular Carcinoma and well-preserved Hepatic Function  
J Clin Gastroenterol. 2005 Mar;39(3):247-52
57. Hsieh CB, Chang HM, Chen TW, Chen CJ, Chan DC, Yu JC, Liu YC, Chang TM, Shen KL  
Comparison of transcatheter arterial chemoembolization, laparoscopic radiofrequency ablation, and conservative treatment for decompensated cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma  
World J Gastroenterol 2004 february 15;10(4):505-508

58. Huang YH, Chen CH, Chang TT, Chen SC, Chiang JH, Lee HS, Lin PW, Huang GT, Sheu JC, Tsai HM, Lee PC, Huo TI, Lee SD, Wu JC  
The role of transcatheter arterial embolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a nationwide, multicentre study evaluated by cancer stage  
*Aliment Pharmacol ther.* 2005 Mar 15;21(6):687-94
59. Huo TI, Wu JC, Huang et al.:  
Acute renal failure after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma : aretrospective study of the incidence, risk factors, clinical course and long-term outcome  
*Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 999-1007
60. Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, Torkler C, Kloska SP, Weinlich M, Benda N, Pereira P, Claussen CD  
Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: Welche Faktoren bestimmen Therapieansprechen und Überleben?  
*Fortschr Röntgenstr* 2004;176:375-385
61. Ishikawa H, Nakao K, Matsumoto K, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakata K, Eguchi K  
Antiangiogenic Gene therapy for Hepatocellular CArcinoma Using Angiostatin Gene  
*Hepatology*, Vol. 37, No.3, 2003
62. Jang BK, Kwon KM, Chung WJ, Park KS, Cho KB, Hwang JS, Ahn JS, Kim GC, Kim YH, Choi JS, Kwon JH  
Efficacy of Hepatic Arterial Infusion Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma Using 5-fluorouracil and Cisplatin  
*Korean j Hepatol.* 2004 Dec;10(4):271-8.
63. Jiao LR, Hansen PD, Havlik R, Mitry RR, Pignatelli M, Habib N  
Clinical short-term results of Radiofrequency Ablation in Primary and Secondary liver Tumors  
*Am J Surg.* 1999 Apr;177(4):303-6
64. Johnson PJ  
Hepatocellular carcinoma: is current therapy really altering outcome?  
*Gut.* 2002 Oct;51(4):459-62. Review.
65. Johnson PJ, Billingham LJ  
Clinical trial design in hepatocellular carcinoma  
*Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005 Feb;19(1):119-27.

66. Kanematsu T, Matsumata T, Shirabe K, Sugimachi K, Sakamoto S, Nawata H, Hasuo K, Honda H, Masuda K  
A comparative study of hepatic resection and transcatheter arterial embolization for the treatment of primary hepatocellular carcinoma  
Cancer. 1993 Apr 1;71(7):2181-6
67. Kew MC  
Prevention of Hepatocellular Carcinoma – Does it work?  
IASL – EASL Postgraduate Course; Prevention and Intervention in Liver Disease; Madrid/Spain, April 17-18, 2002
68. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos k, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON  
Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study  
Gut 1998;42:442-447
69. Kraus TW, Golling M, Klar E  
Definition von chirurgischen Freiheitsgraden durch funktionelle Anatomie in der resezierenden Leberchirurgie  
Chirurg. 2001 Jul;72(7):794-805. Review.
70. Kubicka S, Manns MP  
Epidemiologie und Klinik des hepatozellulären Karzinoms  
Chir Gastroenterol 2003; 19: 214-217
71. Kuriyama H, Okada S, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M  
Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: Prognostic factors in patients with small hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection  
Journal of Gastroenterology and Hepatology 2002; 17:1205-1210
72. Kurtovic J, Riordan SM, Williams R  
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma  
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Feb,19(1):147-60
73. Kutup A, Hosch SB, Scheunemann P, Roch N, Pantel K, Izbicki JR  
MAGE-Expression beim Hepatozellulären Carcinom (HCC) als Ansatzpunkt potentieller adjuvanter Therapieverfahren  
Viszeralchirurgie Freie Vorträge 5.Mai 2000
74. Lang H, Broelsch CE  
Leberresektion und Lebertransplantation als Therapie primärer Lebertumoren  
Der Onkologe 2000;6:311-317

75. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C  
Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Randomized Comparison of Radio-frequency Thermal Ablation versus Percutaneous Ethanol Injection  
Radiology 2003;228:235-240

76. Liebe S  
Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC)  
Falk workshop, Aktuelle Hepatologie 2003 Neues und Bewährtes in Diagnostik und Therapie

77. Llovet JM, Bruix J  
Systemic Review of Randomized Trials for unresectable Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Improves Survival  
Hepatology 2003 Feb;37(2)

78. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Sola R, Rodes J, Bruix J, for the Barcelona Clinic Liver Cancer Group  
Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial  
Lancet 2002; 359: 1734-39

79. Lopez LJ, Marrero JA  
Hepatocellular carcinoma  
Curr Opin Gastroenterol. 2004 May; 20(3):188-97

80. Lotterer E, Göbel CM, Galandi D, Allgaier HP, Fleig WE  
Interventionelle Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom  
Chir Gastroenterol 2003; 19: 231-237

81. Lubienski A, Bitsch RG, Schemmer P, Grenacher L, Dux M, Kauffmann GW  
Long-term Results of Interventional Treatment of Large Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC): Significant Survival Benefit from Combined Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) and Percutaneous Ethanol Injection (PEI) Compared to TACE Monotherapy  
THIEME

82. Maier KP  
HCC: Risikogruppen – Screening  
IX. Gastroenterologie Seminarwoche Titisee 2002

83. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S  
Surgery for small liver cancers  
Semin Surg Oncol 9 (4): 298-304

84. Makuuchi M, Sano K  
The surgical approach to HCC: Our progress and results in Japan  
Liver transplantation, Vol 10, No 2, Suppl 1 (February), 2004: pp S46-S52
85. Marin-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H  
Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results  
Critical Reviews in Oncology
86. Marrero JA  
Hepatocellular carcinoma  
Curr Opin Gastroenterol. 2003 May;19(3):243-9
87. Marsh JW, Finkelstein SD, Schwartz ME, Fiel MI, Dvorchik I  
Advancing the Diagnosis and treatment of Hepatocellular Carcinoma  
Liver Transpl. 2005 Mar 17;11(4):469-472
88. McGlynn KA, London WT  
Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma  
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Feb;19(1):3-23
89. Mohr L, Geissler, Blum HE  
Gen- und Immuntherapie des hepatozellulären Karzinoms: Fakten und  
Fiktionen im Jahr 2003  
Chir Gastroenterol 2003; 19: 253-260
90. Morgan JH 3<sup>rd</sup>, Royer GM, Hackett P, Gamblin TC, McCampbell BL,  
Conforti A, Dale PS  
Radio-frequency ablation of large, nonresectable hepatic tumors  
Am Surg. 2004 Dec;70(12):1035-8
91. Morino M, Miglietta C, Grosso M, De Giuli M, Bismuth H  
Preoperative chemoembolization for hepatocellular carcinoma  
J Surg Oncol Suppl. 1993;3:91-3
92. Nguyen MH, Keeffe EB  
General management  
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Feb;19(1):161-74
93. Nowak AK, Stockler MR, Chow PK, Findlay M  
Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma  
Cancer. 2005 Mar 2;
94. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H,  
Nakajima Y, Ohnishi K  
Natural History of Hepatocellular Carcinoma and Prognosis in Relation to  
Treatment: Study of 850 Patients  
Cancer 56:918-928, 1985

95. Pareira PL, Schmidt D, Trübenbach J, König CW, Viebahn R, Claussen CD  
Primäre Tumore der Leber: Radiologisch-Interventionelle Verfahren  
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Kongressband 2001)
96. Rau HG, Schauer R, Pickelmann S, Beyer BC, Angele MK, Zimmermann A,  
Meimarakis G, Heizmann O, Schildberg FW  
Dissektionstechniken in der Leberchirurgie  
Chirurg 2001;72:105-112
97. Ravaioli M, Ercolani G, Cescon M, Vetrone G, Voci C, Grigioni WF, D'Errico  
A, Ballardini G, Cavallari A, Grazi GL  
Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Further Considerations on  
Selection Criteria  
Liver Transplantation , Vol 10, No 9 (September), 2004: pp 1195-1202
98. Risse JH, Caselmann WH, Strunk H, Gallkowski U, Grünwald F, Biersack  
HJ  
Therapie des hepatozellulären Karzinoms mit Jod-131-Lipiodol  
Dt Ärztebl 2001;98:A 2810-2815 (Heft43)
99. Rudolph S, Ridwelski K, Schierack MP, Lippert H  
Bestimmung von Prognosefaktoren beim nichtresektablen hepatozellulären  
Karzinom (HCC) für die Überlebenszeit  
Viszeralchirurgie Freie Vorträge, 5. Mai 2000
100. Ryder SD  
Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC)  
in adults  
Gut 2003;52(Suppl III);iii1-iii8
101. Scheele J  
Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen  
Chirurg 2001; 72:113-124
102. Schemmer P, Mehrabi A, Büchler P, Tempia-Caliera AA, Friess H, Büchler  
MW  
Liver cancer. Multimodality approaches to treatment  
Basic Mechanisms of Digestive Diseases 2002, pp. 97-113
103. Schwartz JM, Carithers R  
Treatment of primary hepatocellular carcinoma  
UpToDate Mar 24, 2000
104. Sherman M  
Screening for hepatocellular carcinoma  
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Feb;19(1):101-18

105. Shimoda M, Ghobrial RF, Carmody IC, Anselmo DM, Farmer DG, Yersiz H, Chen P, Dawson S, Durazo F, Han S, Goldstein LI, Saab S, Hiatt J, Busuttil RW

Predictors of Survival after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Associated with Hepatitis C

Liver Transplantation, Vol 10, No 12 (December), 2004: pp 1478-1486

106. Slijkhuis WA, Stadheim L, Hassoun ZM, Nzeako UC, Kremers WK, Talwalkar JA, Gores GJ

Octreotide Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma

J Clin Gastroenterol. 2005 Apr;39(4):333-338

107. Spangenberg HC, Thimme R, von Weizsäcker F, Blum HE

Hepatozelluläres Karzinom

Internist 2004.45:777-785

108. Stadlbauer V, Scaffellner S, Kniepeiss D, Jakoby E, Stauber R, Iberer F, Tscheliessnigg KH

Experiences in liver transplantation for hepatocellular carcinoma

Transplant Proc. 2004 Jan-Feb;36(1):195-8

109. Steiner P, Brunken C, Begemann P, Bücheler E

Die palliative Therapie des HCC

Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und Thermoablation

Internist 2000, 41: 198-204

110. Sterneck M

Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms, Das Problem der Grunderkrankung

Internist 2000, 41: 185-190

111. Strassburg CP, Becker T, Klempnauer J, Manns MP

Lebertransplantation zwischen Indikation und Spenderallokation

Internist 2004.45:1233-1245

112. Sun PL, Chen CL, Hsu SL, Huang TL, Chen TY, Chen YS, Tsang LC, Cheng YF

The Significance of Transarterial Embolization for Advanced Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplantation

Transplantation Proceedings, 36, 2295-2296(2004)

113. Tannapfel A, Wittekind C

Pathologie des hepatozellulären Karzinoms

Chir Gastroenterol 2003; 19: 225-230

114. Trinchet JC, Groupe D'étude et de traitement du Carcinoma Hépatocellulaire

A comparison of Lipiodol Chemoembolization and Conservative Treatment for unresectable Hepatocellular Carcinoma

New England Journal of Medicine May 11, 1995;Vol. 332 No.19

115. Uhlmann D, Witzigmann H, Geissler F, Serr F, Tannapfel A, Hauss J  
Hepatocelluläre Karzinome – Resektion versus Transplantation  
Viszeralchirurgie Freie Vorträge 5.Mai 2000
116. Uraki J, Yamakado K, Nakatsuka A, Takeda K  
Transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma  
invading the portal veins: therapeutic effects and prognostic factors  
European Journal of Radiology 51 (2004) 12-18
117. Wall WJ, Marotta PJ  
Surgery and Transplantation for Hepatocellular Cancer  
Liver Transplantation, Vol 6, No 6, Suppl 2 (November), 2000:pp S16-S22
118. Weimann A, Raab R, Pichlmayr R  
Chirurgische Therapie maligner Lebertumoren: Resektion und Transplantation  
Internist 1997.38:963-969
119. Weizsäcker FV, Allgaier HP, Blum HE  
Prävention des Hepatozellulären Karzinoms  
IX. Gastroenterologie Seminarwoche Titisee 2002
120. Wong LL, Tsai N, Limm W, Wong L  
Liver transplant for hepatocellular cancer: a treatment for the select few  
Clin Transplant. 2004 Apr;18(2):205-10
121. Wu CC, Cheng SB, Ho WM, Chen TL, Liu TJ, P'eng FK  
Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis  
Br J Surg. 2005 Mar ;92(3) :348-55
122. Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, Thuluvath PJ  
The outcome of Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular  
Carcinoma in the United States Between 1987 and 2001: 5-Year Survival has  
improved significantly with time  
Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 23 (December 1), 2003: pp 4329-4335
123. Yu AS, Keeffe EB  
Management of Hepatocellular Carcinoma  
Rev Gastroenterol Disord. 2003;3(1):8-24
124. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, Wong WM, Wong  
BC  
A randomized Placebo-Controlled Study of Long-Acting Octreotide for the  
Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma  
Hepatology, September 2002, Vol 36, No. 3

125. Zangos S, Gille T, Eichler K, Engelmann K, Woitaschek, Balzer JO, Mack MG Thalhammer, Vogl TJ  
Transarterielle Chemoembolisation bei hepatozellulären Karzinomen: Technik, Indikationsstellung, Ergebnisse  
Radiologe 2001.41:906-914
126. Ziegler A, Lange S, Bender R  
Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode  
Dtsch Med Wochenschr 2002;127:T14-T16
127. Ziparo V, Balducci G, Lucandri G, Mercantini P, Di Giacomo G, Fernandes E  
Indications and results of resection for hepatocellular carcinoma  
European Journal of Surgical Oncology, Vol. 28, Issue 7, November 2002, 723-728
128. Zuber-Jerger I, Spangenberg HC, Mohr L, Becker G, von Weizsäcker F, Blum HE  
Nicht-chirurgische Therapiemöglichkeiten beim hepatozellulären Karzinom  
<http://ukl.uni-freiburg.de/med/med2/patinfo/hepazell.htm>

## **8 Anhang**

**Abbildungsverzeichnis**

**Tabellenverzeichnis**

**Erhebungsbogen**

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Leberchirurgie: atypische, nichtanatomiegerechte Resektionen (aus Pschyrembel therapeutisches Wörterbuch)

Abb. 2: Leberchirurgie: anatomiegerechte Resektionsverfahren (aus Pschyrembel therapeutisches Wörterbuch)

Abb. 3: Leberchirurgie: Einteilung der Leber in die Segmente I-VIII ( aus Pschyrembel therapeutisches Wörterbuch)

Abb. 4: Situs nach Lebertransplantation (aus Pschyrembel therapeutisches Wörterbuch)

Abb. 5: Geschlechtsverteilung aller HCC-Patienten (n=217)

Abb. 6: Altersverteilung aller HCC-Patienten (n=217) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Abb. 7: Altersverteilung der männlichen Patienten (n=183) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Abb. 8: Altersverteilung der weiblichen Patienten (n=34) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Abb. 9: Verteilung der HCC-Patienten (n=217) mit und ohne Hepatitis B Infektion

Abb. 10: Verteilung der HCC-Patienten (n=217) mit und ohne Hepatitis C Infektion

Abb. 11: Anzahl der HCC-Patienten mit Hepatitis B,C und Doppelinfektion mit Hepatitis B und C

Abb. 12: Vergleich der HCC-Patienten (n=217) mit und ohne erhöhten Alkoholkonsum

Abb. 13: Anteil der HCC-Patienten (n=217) mit Leberzirrhose

Abb. 14: Geschlechtsspezifische Verteilung der UICC – Stadien (n=217)

Abb. 15: Verteilung der TNM – Stadien bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose

Abb. 16: Die verschiedenen Therapieformen bezogen auf das Gesamtpatientengut mit n=127– keine Info (keine Information), keine Ther. (keine Therapie), nur C. (nur Chemoembolisation), nur OP (nur Operation), C. und OP(Chemoembolisation und Operation)

Abb. 17: Anteil der Patienten mit operativer Intervention im Gesamtpatientengut mit n = 217

Abb. 18: Anteil der HCC-Patienten mit anatomischer Leberteileresektion (LTR), atypischer Leberteileresektion (atyp.LTR), und Lebertransplantation (LTX) mit n = 46

Abb. 19: Verteilung der HCC-Patienten mit operativer Intervention mit n =46

Abb. 22: Verteilung der Patienten mit Leberteileresektion und Lebertransplantation mit  $n = 46$  nach TNM – Stadium

Abb. 21: Verteilung der HCC-Patienten mit Chemoembolisation ( $n = 111$ ) nach TNM – Stadium

Abb. 22: Verteilung der Patienten mit Chemoembolisation und Operation ( $n = 17$ ) nach UICC – Stadium

Abb. 23: Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Geschlecht (1 = männlich, 2 = weiblich), bei den Patienten, bei denen die Überlebenszeit bekannt ist ( $n = 145$ )

Abb. 24: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log Rank  $p < 0,0001$ , Wilcoxon-Test  $0,0001$ ) in Monaten ohne Operation (0) und mit Operation (1) bei den Patienten, bei denen die Überlebenszeit bekannt ist.

Abb. 25: Überlebenszeit in Monaten bei Leberteileresektion (LTR) und Lebertransplantation (LTX) bei 34 HCC- Patienten.

Abb. 26: Überlebenszeit in Monaten nach UICC – Stadium (2 = UICC – Stadium II, 3 = UICC – Stadium III, 4 = UICC – Stadium IVa, 5 = UICC – Stadium IVb) ( $n = 131$ )

Abb. 27: Überlebenszeit in Monaten nach UICC – Stadium (2 = UICC – Stadium II, 3 = UICC Stadium III, 4 = UICC– Stadium IVa) nach operativer Intervention bei 34 Patienten

Abb. 28: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log-Rank  $0,0223$ , Wilcoxon-Test  $0.1603$ ) in Monaten im TNM – Stadium II nach Operation (1) und ohne Operation (0) ( $n=33$ )

Abb. 29: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log Rank  $0,0015$ , Wilcoxon-Test  $0,0369$ ) in Monaten im TNM – Stadium III nach Operation (1) und ohne Operation/Chemoembolisation (0) ( $n=48$ )

Abb. 30: Überlebenszeit in Monaten nach UICC-Stadium (2 = UICC – Stadium II, 3 = UICC– Stadium III, 4 = UICC– Stadium IVa) und Leberteileresektion bei 19 Patienten

Abb. 31: Überlebenszeit in Monaten nach UICC – Stadium (2 = UICC– Stadium II, 3 = UICC – Stadium III, 4 = UICC– Stadium IVa) und Lebertransplantation, bei 15 Patienten

Abb. 32: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log Rank  $p < 0,001$ , Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ) in Monaten, bei den Patienten, die keine Therapie (0) erhalten haben und die chemoembolisiert (1) wurden ( $n=108$ )

Abb. 33: Überlebenszeit in Monaten nach UICC – Stadium (2 = UICC– Stadium II, 3 = UICC – Stadium III, 4 = UICC – Stadium IVa, 5 = UICC – Stadium IVb ) und Chemoembolisation ( $n=67$ )

Abb. 34: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log Rank  $p < 0,001$ , Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ) in Monaten nach TNM – Stadium IVa ohne Therapie (0) und nach Chemoembolisation (1) ( $n=48$ )

Abb. 35: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (Log-Rank  $0,5704$ , Wilcoxon-Test  $0,9539$ ) in Monaten bei Patienten nach Operation (0) und Operation und Chemoembolisation (1) ( $n=32$ )

*Abb. 36: Überlebenszeit in Monaten bei HCC-Patienten ohne (0) und mit (1) Leberzirrhose (n=145)*

*Abb. 37: Überlebenszeit in Monaten bei Patienten ohne (0) und mit (1) Leberzirrhose nach Operativer Intervention (n = 34)*

*Abb. 38: Überlebenszeit in Monaten bei Patienten ohne (0) und mit (1) Leberzirrhose nach Chemoembolisation (n = 79)*

## **Tabellenverzeichnis**

*Tab. 1: TNM-Klassifikation Lebertumoren (UICC 1997)*

*Tab. 2: UICC-Stadieneinteilung*

*Tab. 3: Verteilung der HCC-Patienten (n=217) mit einer Doppelinfektion mit Hepatitis B und Hepatitis C*

*Tab. 4: Übersichtstabelle: Überlebenszeit in Monaten*

*Tab. 5: Übersichtstabelle: Überlebenszeit in Jahren*

*Tab. 6: Geschlechtsspezifische Verteilung des UICC-Stadiums auf das Gesamtpatientengut*

*Tab. 7: UICC-Stadium mit und ohne Leberzirrhose*

*Tab. 8: UICC-Stadium bei Patienten mit Leberteileresektion und mit Lebertransplantation*

*Tab. 9: UICC-Stadium bei Patienten mit Chemoembolisation*

*Tab. 10: 3-Jahres-Überlebenszeit bei Resektion und Transplantation*

## Erhebungsbogen

### Dokumentationsbogen Hepatozelluläres Karzinom

Patientennummer:

Patientenname:

Geburtsdatum:

1. Angaben zur Person:

Größe:

Gewicht:

Geschlecht: männlich ( )

                    Weiblich ( )

Aufnahmegrund:

### **Angaben zur Tumorerkrankung**

2. Allgemeines:

Datum der Erstdiagnose:

Todesdatum:

3. Ausdehnung des Tumors:

Betroffene Leberlappen:

Betroffene Lebersegmente:

Solitärer Tumor:

Größe des Solitärtumors:

Mehrere Herde:

Größe der Herde:

Gefäßinvasion:

Befall eines größeren Astes:

der V. portae:

der Vv. Hepaticae:

Lymphknotenbefall:

Metastasen:

TNM-Stadium:

### **Angaben zu Vorerkrankungen**

Hepatitis B:

Hepatitis C:

Hepatitis A:

Leberzirrhose:

Andere Tumorerkrankungen:

Andere Erkrankungen:

### **Angaben zum Alkoholkonsum**

Kein/ Seltener Alkoholkonsum

Regelmäßiger oder häufiger Alkoholkonsum

Erhöhter Alkoholkonsum

Kein erhöhter Alkoholkonsum

### **Therapie**

Operationen:

Interventionen:

Postoperative Liegedauer:

Besonderheiten:

Komplikationen:

Bisherige Therapie:

### **Zustand des Patienten bei Entlassung**

Keine Information:

Lebt, keine weitere Information:

Lebt, geheilt:

Lebt, transplantiert:

Lebt, persistierendes Leiden:

Verstorben an primärem Leiden:

Verstorben durch iatrogene/postoperative Komplikation:

Verstorben durch andere Gründe

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Viebahn für die freundliche Überlassung des Themas und für seine tatkräftige Unterstützung.

Herrn Dr. Thomas Kratt danke ich für seine hervorragende und geduldige Betreuung und Unterstützung während der Planung, Durchführung und Auswertung. Er hat damit maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt Frau Guéron und Herrn Dr. Blumenstock vom Institut der Medizinischen Informationsbearbeitung für die ausführliche Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Dank gilt auch den Damen und Herren des Zentralarchivs der Universitätsklinik Tübingen für Ihre Hilfe bei der Aktenrecherche.

Ein ganz herzliches Dankeschön gilt meiner Mutter Jutta Joel, meiner Schwester Claudia Joel und Dipl. Ing. Christian Rabe, M.Sc., Federico Buccellati M.A. und Dr. med. Regina Schwetlick für ihre Unterstützung während der Fertigstellung meiner Promotion.

