

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin I
(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Untersuchung zum Stellenwert
der Cholinesterase als prädiktiver Marker für das
Therapieansprechen der transarteriellen
Chemoembolisation
von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Feller, Roman Marius

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. R. Plentz

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Clasen

Tag der Disputation: 25.09.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hepatozelluläres Karzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie	1
1.1.3	Klinik	5
1.1.4	Diagnostik	6
1.1.4.1	Früherkennung	6
1.1.4.2	Weiterführende Diagnostik	6
1.1.4.3	Staging	8
1.1.5	Therapie	10
1.1.5.1	Operative Resektion	10
1.1.5.2	Lebertransplantation	11
1.1.5.3	Ablationsverfahren	12
1.1.5.4	Transarterielle Chemoembolisation	12
1.1.5.5	Strahlentherapie	15
1.1.5.6	Systemische Verfahren	15
1.2	Cholinesterase	16
1.2.1	Allgemeines	16
1.2.2	Klinischer Stellenwert der Cholinesterase	17
2	Zielsetzung	19
3	Patienten und Methoden	20
3.1	Datenerhebung	20
3.2	Patientenkollektiv	20
3.3	Grunderkrankung	21

3.4	Tumorparameter	22
3.5	Therapie.....	23
3.5.1	Vorbehandlungen	23
3.5.2	TACE-Therapie	23
3.5.3	Nachbehandlungen	24
3.6	Laborparameter	24
3.7	Radiologisches Ansprechen	25
3.8	Endpunkte.....	25
3.9	Gruppeneinteilung	27
3.10	Statistik	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Patientenkollektiv.....	28
4.2	Grunderkrankung.....	31
4.2.1	Art der Grunderkrankung.....	31
4.2.2	Child-Pugh-Score	32
4.3	Tumorparameter	34
4.3.1	Tumorgröße und Anzahl der HCC-Herde.....	34
4.3.2	Portalveneninvasion	37
4.3.3	Histologie	37
4.3.4	TNM-Stadium und Tumordifferenzierung	37
4.3.5	HCC Klassifikation nach BCLC-Score.....	38
4.3.6	Rezidiv	39
4.4	Vor-, Begleit- und Nachbehandlungen.....	39
4.4.1	Vorbehandlungen	39
4.4.2	Begleittherapie	40
4.4.3	Nachbehandlungen	41

4.5	TACE-Therapie.....	43
4.5.1	Anzahl der TACE-Behandlungen	43
4.5.2	TACE-Verfahren.....	44
4.5.3	Nebenwirkungen der TACE-Therapie	44
4.6	Laborparameter	46
4.6.1	Cholinesterase (CHE)	46
4.6.2	Alpha-1-Fetoprotein (AFP)	47
4.6.3	Albumin (Plasma).....	49
4.6.4	International Normalized Ratio (INR).....	50
4.6.5	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	51
4.6.6	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT).....	52
4.6.7	Gamma-Glutamyltransferase (μ GT).....	53
4.6.8	Bilirubin (gesamt)	54
4.6.9	Laktatdehydrogenase (LDH)	55
4.7	Endpunkte.....	56
4.7.1	Gesamtüberleben.....	56
4.7.2	Progressionsfreies Überleben	60
4.7.3	Einfluss einer nachfolgenden Lebertransplantation.....	63
4.7.3.1	Gesamtüberleben.....	63
4.7.3.2	Progressionsfreies Überleben.....	65
4.7.4	Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben	65
4.7.5	Prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben.....	70
5	Diskussion	73
5.1	Studienrahmen	73
5.2	Epidemiologie, Ätiologie und Vorerkrankungen	75
5.3	Gesamtüberleben	77

5.4	Progressionsfreies Überleben.....	80
5.5	Aussagen bezüglich der Lebertransplantation	82
5.6	Prognostische Faktoren und Einflussfaktoren.....	83
5.7	Nebenwirkungen.....	87
5.8	Schlussfolgerung	89
6	Zusammenfassung.....	90
7	Literaturverzeichnis	92
8	Erklärung zum Eigenanteil.....	107
9	Veröffentlichungen.....	108
10	Danksagung.....	109

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnose-Schema nach European Association For The Study Of The Liver (EASL) ⁷⁹	7
Abbildung 2: BCLC-Klassifikation nach European Association For The Study Of The Liver ⁷⁹	9
Abbildung 3: HCC vor und nach TACE mittels Doxorubicin-eluting Beads nach Huppert et al. ¹³³	14
Abbildung 4: Altersverteilung bei der ersten TACE	29
Abbildung 5: Body-Mass-Index in den Cholinesterase-Gruppen	30
Abbildung 6: Verteilung des Child-Pugh-Scores im Patientenkollektiv	33
Abbildung 7: Child-Pugh-Score in den Cholinesterase-Gruppen.....	34
Abbildung 8: Anzahl der Tumorherde	35
Abbildung 9: Maximaler Tumordurchmesser der Cholinesterase-Gruppen	36
Abbildung 10: Verteilung des BCLC-Scores im Patientenkollektiv	38
Abbildung 11: Anzahl der TACE-Behandlungen pro Patient	43
Abbildung 12: Verlauf der Cholinesterase-Werte	47
Abbildung 13: Verlauf der AFP-Werte	48
Abbildung 14: Verlauf der Albumin-Werte	49
Abbildung 15: Verlauf der INR-Werte	50
Abbildung 16: Verlauf der GOT-Werte	51
Abbildung 17: Verlauf der GPT-Werte	52
Abbildung 18: Verlauf der μ GT-Werte	53
Abbildung 19: Verlauf der Bilirubin-Werte	54
Abbildung 20: Verlauf der LDL-Werte.....	55
Abbildung 21: Gesamtüberleben	56
Abbildung 22: Gesamtüberleben der Cholinesterase-Gruppen	58
Abbildung 23: Überlebenszeit nach Therapieart.....	59
Abbildung 24: Gesamtüberleben der Cholinesterase-Gruppen bei ausschließlich palliativ behandelten Patienten.....	60
Abbildung 25: Progressionsfreies Überleben	61
Abbildung 26: Progressionsfreies Überleben der Cholinesterase-Gruppen	62

Abbildung 27: Gesamtüberleben mit und ohne Lebertransplantation.....	63
Abbildung 28: Gesamtüberleben mit Lebertransplantation in den Cholinesterase- Gruppen	64
Abbildung 29: Gesamtüberleben ohne nachfolgende Lebertransplantation in den Cholinesterase-Gruppen	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation nach Pugh et al. ²¹¹	21
Tabelle 2: BCLC-Klassifikation nach Llovet et al. ⁹⁷	22
Tabelle 3: Grunderkrankungen in den Cholinesterase-Gruppen	32
Tabelle 4: Anzahl der Tumorherde in den Cholinesterase-Gruppen	36
Tabelle 5: BCLC-Score in den Cholinesterase-Gruppen	39
Tabelle 6: Vorbehandlungen in den Cholinesterase-Gruppen	40
Tabelle 7: Begleittherapie in den Cholinesterase-Gruppen	41
Tabelle 8: Nachbehandlungen in den Cholinesterase-Gruppen	42
Tabelle 9: Nebenwirkungen in den Cholinesterase-Gruppen	45
Tabelle 10: Übersicht der präinterventionellen Laborwerte	46
Tabelle 11: Univariatanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens	67
Tabelle 12: Multivariatanalyse der Faktoren mit $p < 0,1$	68
Tabelle 13: Multivariatanalyse mit schrittweise vorgehender Methode	69
Tabelle 14: Multivariatanalyse der Faktoren BCLC, CHE und GPT	69
Tabelle 15: Univariatanalyse bezüglich des progressionsfreien Überlebens....	71
Tabelle 16: Multivariatanalyse der Faktoren Alter und TACE-Anzahl	72
Tabelle 17: Vergleich der Überlebensraten anderer Studien	78

Abkürzungsverzeichnis

AA-Variante	Adenosin-Adenosin-Variante
AFLD	Alkoholische Fettlebererkrankung
AFP	α -Fetoprotein bzw. Alpha-1-Fetoprotein
AG-Variante	Adenosin-Guanin-Variante
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
BCLC	Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Klassifikation
BMI	Body-Mass-Index (engl.)
B-Raf	B-rapidly accelerated fibrosarcoma (engl.)
CCC-Ambulanz	Comprehensive Cancer Center (engl.)
CE-CT	Kontrastmittelverstärkte Computertomographie
CEUS	Kontrastmittelverstärkte Sonographie
CHE	Cholinesterase
CT	Computertomographie
DCP	Des-gamma carboxyprothrombin
DEB	Drug-eluting Beads (engl.)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EASL	European Association For The Study Of The Liver (engl.)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (engl.)
EGFR	Epidermal growth factor receptor (engl.)
μ GT	Gamma-Glutamyltransferase
GG-Variante	Guanin-Guanin-Variante
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (bzw. Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (bzw. Alanin-Aminotransferase)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HFE-Gen	Hereditäre-Hämochromatose-Gen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio (engl.)
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LTX	Lebertransplantation
MELD-Score	Model of End Stage Liver Disease-Score (engl.)
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mechanistic target of rapamycin (engl.)
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
OP	Operation bzw. Leberresektion
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PDGFR- β	Platelet-derived growth factor receptor beta (engl.)
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
Raf-1	Rapidly accelerated fibrosarcoma-1 (engl.)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (engl.)
RFA	Radiofrequenzablation
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SIRT	Selektive intraarterielle Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNF α -308	Tumornekrosefaktor- α -308
TNM	Tumorstadium
TTP	Time to Progression (Zeit bis zum Tumorprogress)
UCSF	University of California San Francisco (engl.)
VEGF	Vascular endothelial growth factor (engl.)

Inklusionsverweis

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit die gewohnte männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

1 Einleitung

1.1 Hepatozelluläres Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das primäre Leberkarzinom stellt weltweit die sechsthäufigste Tumorerkrankung dar. Es ist der fünfhäufigste Tumor bei Männern und der neunthäufigste bei Frauen.¹ Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) macht ungefähr 80 % dieser Erkrankungen aus, gefolgt vom cholangiozellulären Karzinom mit ca. 15 %.² Über 80 % der Neuerkrankungen treten in weniger entwickelten Ländern auf, mit besonders hohen Inzidenzen in Asien und Afrika. In Deutschland stand das HCC im Jahr 2012 mit ca. 8.500 Neuerkrankungen in der Rangliste der Tumorneuerkrankungen auf Platz 13 (Männer Platz 10, Frauen Platz 17).^{3, 4} Die Inzidenz hat sich in den letzten Jahrzehnten, insbesondere bei der männlichen Bevölkerung, auch in wirtschaftlich stärkeren Nationen wie den USA und Deutschland erhöht. In den USA stagniert sie allerdings und scheint auf einem Höhepunkt angekommen zu sein. In Deutschland hingegen steigt die Inzidenz weiter leicht an.⁴⁻⁸ Das Verhältnis von Frauen zu Männern bei Neuerkrankungen liegt in Europa bei 1:2 bis 1:5.^{4, 6, 9} Weltweit ist das HCC für ungefähr 9 % und damit über 800.000 aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt somit hinter Lungentumoren auf Platz zwei. In Deutschland ist das HCC, mit ungefähr 7.500 Todesfällen im Jahr 2013, die siebthäufigste Krebstodesursache.^{3, 4, 10} Das relative 5-Jahres-Überleben des HCC betrug im Jahr 2013 13 % bei Frauen und 16 % bei Männern.⁴ Aufgrund dieser schlechten Prognose entwickelte sich die Mortalität des HCC annähernd proportional zur Inzidenz.^{11, 12} Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland betrug im Jahr 2013 72,1 Jahre bei Frauen und 69,9 Jahre bei Männern.⁴

1.1.2 Ätiologie

Meistens entwickelt sich ein HCC auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung, insbesondere einer Leberzirrhose, die bei 80 – 90 % der HCCs zu finden ist.¹³⁻¹⁵ Hierfür kommen diverse auslösende Faktoren in Betracht.

Zum einen kann weltweit bei ca. 54 % der Patienten, bei denen ein HCC diagnostiziert wird, eine Hepatitis-B-Virus-Infektion (HBV) nachgewiesen werden. Jährlich sterben ca. 300.000 Menschen an einem HCC, welches durch eine HBV-Infektion ausgelöst wurde.^{10, 16, 17} Ungefähr 350 Millionen Menschen, die meisten davon in Asien und Afrika, haben eine chronische HBV-Infektion.¹⁸ In endemischen Gebieten, mit einer Prävalenz von mehr als 8 %, erfolgt die Übertragung meist perinatal von der Mutter auf das Kind, was dazu führt, dass die Kinder in mehr als 90 % der Fälle chronische HBV-Träger werden. In Gebieten mit niedriger Prävalenz, wie in Europa und Nordamerika, geschieht die Infektion hingegen meist sexuell oder parenteral, worauf in mehr als 90 % der Fälle eine Heilung mit Viruselimination eintritt.^{19, 20} Eine HBV-Infektion ist auch ohne Leberzirrhose ein Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs, auch wenn sich meist ein zirrhotischer Umbau der Leber nachweisen lässt.^{21, 22} Folgende Faktoren erhöhen das HCC-Risiko bei einer chronischen HBV-Infektion: männliches Geschlecht, höheres Alter, erhöhte GPT-Werte, positive HCC-Familienanamnese, Begleitinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus und Lebensstil-Faktoren wie Alkohol- oder Nikotinabusus und Aflatoxin-Kontakt.^{19, 23-25} In Europa führt der HBV-Genotyp D öfter zu einem HCC als der Genotyp A. In Asien hingegen verursacht der HBV-Genotyp C häufiger einen schwereren Krankheitsverlauf als der Genotyp B.^{19, 20, 26} Das relative Risiko von Menschen mit einer chronischen HBV-Infektion ein HCC zu entwickeln ist ungefähr 20-mal höher als bei nicht infizierten Patienten.²⁷ Die Inzidenzrate des HCCs von Patienten mit chronischer HBV-Infektion in Europa und Nordamerika liegt bei asymptomatischen HBV-Trägern bei 0,02 % pro Jahr, bei chronischer HBV-Infektion ohne Zirrhose bei 0,3 % jährlich und bei Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 2,2 % pro Jahr.²⁸ Durch konsequente Impfung bzw. Immunglobulingabe von Neugeborenen, ließ sich die Zahl der HBV-Neuinfektionen deutlich senken. Zum Beispiel in Taiwan reduzierte sich die HBV-Prävalenz bei unter 15-Jährigen von 9,8 % auf 0,7 % in 15 Jahren.^{19, 29}

Zum anderen erhöht eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus ebenfalls das Risiko an einem HCC zu erkranken.³⁰ Weltweit sind ungefähr 25 % aller HCCs

auf eine HCV-Infektion zurückzuführen.¹⁶ In einigen Regionen, darunter Südeuropa und Nordamerika, liegt dieser Anteil allerdings deutlich höher. In Japan liegt er sogar bei ca. 80 %.^{9, 31} Weltweit sind 130 bis 150 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis-C-Infektion erkrankt.³² Die Prävalenz in Deutschland beträgt 0,3 %.³³ Im Gegensatz zu einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus verlaufen bis zu 80 % aller HCV-Infektionen beim Erwachsenen chronisch. Bei diesen Patienten beträgt das Risiko innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose zu bekommen 15 bis 30 %. Diese haben dann ein Risiko von ein bis 4 % pro Jahr ein HCC zu entwickeln.^{9, 32} Vergleichbar mit der Hepatitis-B-Virus-Infektion gibt es Risikofaktoren, welche die Entstehung eines HCC begünstigen können. Dazu zählen männliches Geschlecht, höheres Alter, Co-Infektionen mit HBV oder HIV, Diabetes, Übergewicht, Rauchen und höherer Alkoholkonsum.^{9, 19, 24, 25, 27, 34} Zudem scheint der HCV-Genotyp 1b ein deutlich höheres HCC-Risiko mit sich zu bringen als andere Genotypen.³⁵ Auch bei einer HCV-Infektion kann sich selten ein HCC ohne Zirrhose oder nur auf dem Boden einer Fibrose entwickeln.^{36, 37}

Eine Leberzirrhose kann auch aus einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) entstehen. Man unterscheidet hierbei drei Stadien: Steatosis hepatis, nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) und Leberzirrhose.³⁸ Die Stadien können nach dem Brunt- oder NAS-Score unterschieden werden, welche Grad der Verfettung, Ballonierung und Grad der Entzündung berücksichtigen.³⁹ Die weltweite Prävalenz der NAFLD beträgt ungefähr 25 %. Von diesen Patienten entwickeln bis zu 30 % eine NASH.⁴⁰ Die NAFLD ist die hepatische Manifestierung des Metabolischen Syndroms, definiert als abdominale Adipositas plus zwei der folgenden Faktoren: Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, Bluthochdruck und Hyperglykämie.⁴¹⁻⁴³ Das HCC-Risiko scheint sich mit zunehmender Fibrosierung zu erhöhen, auch wenn die HCC-Entstehung bereits ohne Zirrhose nachgewiesen wurde.⁴⁴ Es zeigte sich, dass die HCC-Inzidenz von Patienten mit NAFLD, also ohne vorliegende Zirrhose, bei ungefähr 0,04 bis 0,5 % und bei einer NASH bzw. NASH-Zirrhose bei ca. 0,5 bis 2,6 % liegt.^{40, 45, 46} Die HCC-Inzidenz der NASH-assoziierten Zirrhose ist damit

ungefähr halb so hoch wie bei der HCV-Zirrhose.^{46, 47} Eine amerikanische Studie zeigte, dass sich die Zahl der Lebertransplantationen, welche aufgrund eines NASH-assoziierten HCCs durchgeführt wurden, in den letzten 10 Jahren annähernd vervierfacht hat und mittlerweile den zweithäufigsten Grund für eine Lebertransplantation darstellt.⁴⁸ In einer anderen Studie war das HCC die häufigste Todesursache von Patienten mit fortgeschrittener NASH-Zirrhose.⁴⁹ Es zeigt sich also, dass das HCC zwar eine seltene Komplikation der NAFLD ist, diese aber aufgrund der hohen Prävalenz einen wichtigen Risikofaktor darstellt.⁵⁰ In einer Metaanalyse wurden 4 bis 22 % der HCCs in der westlichen Welt auf eine NAFLD zurückgeführt.⁵¹ Darüber hinaus wurde gezeigt, dass sowohl das Metabolische Syndrom als auch Diabetes mellitus und Adipositas unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines HCCs sind und so den Verlauf idiopathischer Krankheitsverläufe erklären könnten.⁵²⁻⁵⁷ Da die Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland ca. 20 % beträgt, sind sehr viele Menschen von diesem Risikofaktor betroffen.⁵⁸

Durch Alkoholkonsum kann eine alkoholische Fettlebererkrankung (AFLD) ausgelöst werden, die in eine alkoholische Steatohepatitis (ASH) und eine Leberzirrhose übergehen kann. Als Abgrenzung zur nichtalkoholischen Fettlebererkrankung dient ein täglicher Alkoholgrenzwert von 10 g für Frauen und 20 g für Männer.³⁸ Bis zu 90 % der Alkoholabhängigen entwickeln eine AFLD und 10 bis 35 % haben in der Biopsie Zeichen einer ASH. Es wird geschätzt, dass bei einem Alkoholkonsum von mehr als 60 g/Tag bei Männern und mehr als 20 g/Tag bei Frauen über 10 Jahre, 6 bis 41 % der Patienten eine Leberzirrhose entwickeln.⁵⁹ Zudem verdoppelt hoher Alkoholkonsum das Zirrhose-Risiko von Patienten mit chronischer HCV-Infektion.⁶⁰ Alkoholkonsum über 60 g pro Tag erhöht das allgemeine HCC-Risiko linear und wie beschrieben, das HCC-Risiko bei Patienten mit HBV- (ca. 3-fach) und mit HCV-Zirrhose (ca. 2-fach).^{25, 61}

Aflatoxine sind Mykotoxine, die von Schimmelpilzen, insbesondere *Aspergillus flavus* und *Aspergillus parasiticus*, gebildet werden. Sie bilden sich hauptsächlich unter feuchtwarmen Bedingungen auf Getreide, Mais, Heu oder Erdnüssen.²⁰ Es

wird vermutet, dass sie eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53 bewirken.⁶² Eine asiatische Studie zeigt, dass sich das HCC-Risiko bei positivem Nachweis von Aflatoxin-Metaboliten im Urin um das 3,4-fache erhöht. Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion hatten sogar ein 60-fach erhöhtes HCC-Risiko.⁶³

Die Hämochromatose ist die häufigste genetische Erkrankung der kaukasischen Bevölkerung und tritt insbesondere bei Menschen nordeuropäischer Herkunft mit einer Prävalenz von ca. 0,44 % auf.^{64, 65} Es handelt sich meist um die C282Y-Mutation des HFE-Gens auf Chromosom 6, welche autosomal rezessiv vererbt wird.^{66, 67} Es kommt zu einer vermehrten intestinalen Eisenresorption, was in einer Erhöhung des Gesamtkörpereisens resultiert. In der Leber führt die Eisenüberladung durch oxidativen Stress zu Fibrose und Zirrhose.^{64, 68} Die Wahrscheinlichkeit an den Folgen eines HCC (119-fach) oder einer Leberzirrhose (10-fach) zu versterben, ist bei symptomatischen Hämochromatose-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht.⁶⁹

Des Weiteren gibt es genetische Faktoren, welche die Entwicklung eines HCCs begünstigen. Zum Beispiel zeigen die AA- und AG Varianten von TNF α -308 ein erhöhtes HCC-Risiko verglichen mit der GG Variante.^{70, 71}

1.1.3 Klinik

Die typische Klinik des HCC umfasst Schmerzen im rechten Oberbauch, Gewichtsverlust und Aszites. Zudem kann die Leber vergrößert sein, es ist eventuell ein Strömungsgeräusch auskultierbar oder eine vorbestehende Leberzirrhose dekompensiert. Darüber hinaus treten selten auch paraneoplastische Symptome wie Polyglobulie, Hypoglykämie und Hyperkalzämie auf. Sehr selten kann es auch zur Tumorruptur kommen, die sich durch stärkste Oberbauchschmerzen, einen Volumenmangelschock oder Peritonismus äußern kann. Da immer mehr HCCs bei der engmaschigen Überwachung einer Leberzirrhose oder Virushepatitis auffallen, wird die Diagnose heute zunehmend beim asymptomatischen Patienten gestellt.⁷²⁻⁷⁴

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 Früherkennung

Eine zentrale Rolle bei der Diagnostik des HCC stellt die Früherkennung dar, da die Prognose eines HCC, welches erst nach dem Einsetzen von Symptomen diagnostiziert wurde, sehr schlecht ist. Durch die Früherkennung ist es möglich das HCC häufiger in niedrigeren Stadien zu diagnostizieren und demzufolge einen kurativen Therapieansatz anzuwenden.^{75, 76} Die Leitlinien empfehlen bei Risikopatienten regelmäßige Screening-Untersuchungen, mittels Leber-Sonographie und gegebenenfalls AFP-Bestimmung, im Abstand von sechs Monaten durchzuführen.⁷⁷⁻⁷⁹ Dieses Untersuchungsintervall erscheint bei einer mittleren Tumorverdopplungszeit von ca. 130 – 170 Tagen sinnvoll.^{80, 81} Als Risikopatienten gelten solche mit Leberzirrhose jedweder Ätiologie, Patienten mit chronischer HBV-Infektion bestimmter ethnischer Herkunft oder positiver HCC-Familienanamnese und Patienten mit NASH oder Hämochromatose.⁷⁷⁻⁷⁹

Die Leber-Sonographie ist zwar untersucherabhängig, stellt aber eine kosteneffiziente Untersuchung dar.⁸² In einer Metaanalyse erreichte die Sonographie eine Sensitivität und Spezifität von 94 %, in einer anderen Studie wurde eine Sensitivität von 58 – 89 % und eine Spezifität von 45 – 94 % berichtet.^{76, 83} Bei der Diagnose des HCC im Frühstadium lag die Sensitivität hingegen nur bei 63 %, konnte allerdings durch die Kombination mit einer AFP-Bestimmung auf 69 % gesteigert werden. Eine alleinige AFP-Bestimmung erscheint bei einer Spezifität von ungefähr 60 % nicht sinnvoll.^{77, 84, 85} Eine Kombination der beiden Screening-Methoden sollte vor dem Hintergrund einer Erhöhung von falsch-positiven Ergebnissen und gesteigerten Kosten, bei nur gering gesteigerter Sensitivität, kritisch hinterfragt werden.⁸⁶

1.1.4.2 Weiterführende Diagnostik

Zur weiteren Diagnostik des HCCs wird folgendes Schema empfohlen:

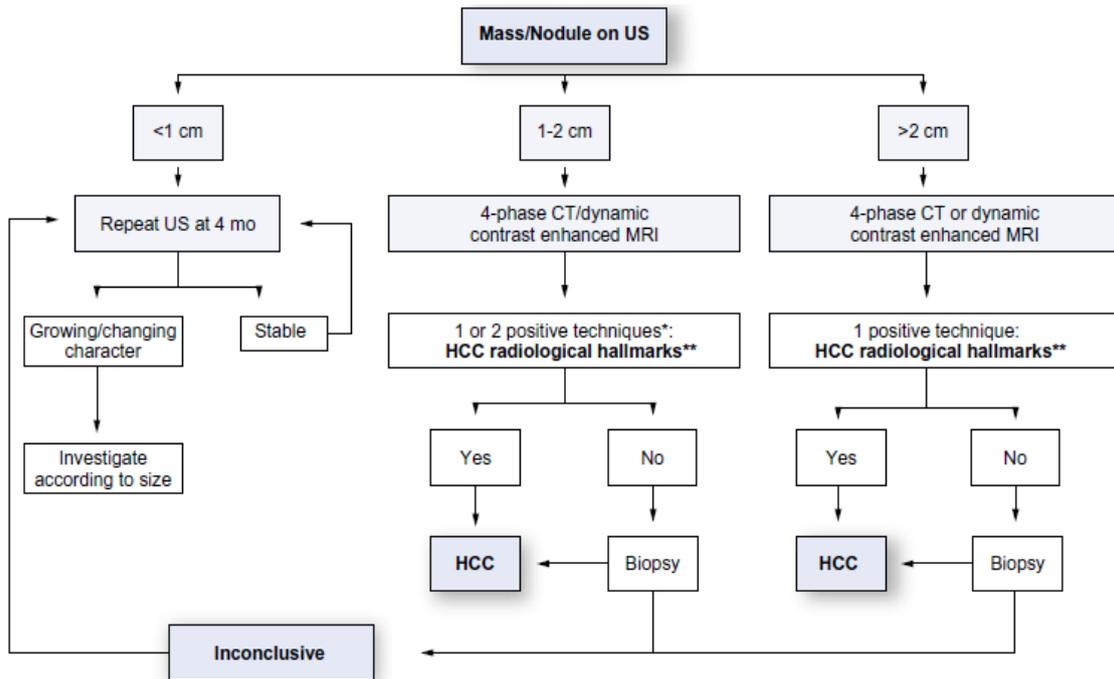


Abbildung 1: Diagnose-Schema nach European Association For The Study Of The Liver (EASL)⁷⁹ *One imaging technique only recommended in centers of excellence with high-end radiological equipment. **HCC radiological hallmark: arterial hypervascularity and venous / late phase washout.

Die Leitlinie der EASL empfiehlt bei Läsionen über 2 cm in der zirrhotischen Leber eine positive Bildgebung zur Diagnostik eines HCC. Falls diese nicht eindeutig ist, sollte eine Biopsie nachfolgen. Bei Herden von 1 – 2 cm Größe werden ein bis zwei typische radiologische Befunde gefordert, die mittels Biopsie bestätigt werden können. Läsionen unter 1 cm sollen im ersten Jahr alle vier Monate, danach alle sechs Monate, nachkontrolliert werden.⁷⁹ Die bildgebenden Verfahren werden durchgeführt um HCC-typisches Perfusionsverhalten nachzuweisen, das aus einer Hypervaskularisation in der arteriellen Phase sowie einem typischen Kontrastmittelauswaschen mit Kontrastumkehr in der venösen Phase besteht.^{78, 87} Hierfür stehen folgende radiologische Verfahren zur Verfügung: dynamische, kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CE-CT), Magnetresonanztomographie, eventuell mit Kontrastmittel-Gabe sowie kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS). Letztere findet allerdings nur in der deutschen Leitlinie Berücksichtigung, wird hier jedoch als den anderen Verfahren gleichwertig beschrieben.^{78, 79, 88} In einer Studie lag die Spezifität der radiologischen Testverfahren, bei positiven Perfusionskriterien, bei 91 – 100 %

(CEUS: 91 %, CT: 99 %, MRT: 100 %). Die Sensitivität lag dagegen nur bei 53 – 62 % (CEUS: 53 %, CT: 53 %, MRT: 62 %). Durch die sequentielle Anwendung, das heißt zuerst MRT dann CT, ließ sich die Sensitivität auf 74 %, bei einer Spezifität von 99 %, steigern.⁸⁹ Dennoch ist insbesondere bei Herden zwischen einem und zwei Zentimetern oft eine Leberbiopsie erforderlich, bei der Typisierung, Differenzierungsgrad oder die Beurteilung des Resektionsrandes im Fokus stehen.^{78, 90} Bei der Beurteilung kleiner Tumoren und zur Abgrenzung dysplastischer Knoten können genetische Tests angewandt werden.^{79, 91}

Als Marker für die Diagnostik des HCCs wurden diverse Laborparameter untersucht: α -Fetoprotein (AFP), Des-gamma carboxyprothrombin (DCP), Glypican-3 oder α -Fucosidase.^{92, 93} Der Einsatz der Parameter in der Diagnostik des HCCs wird derzeit allerdings nicht empfohlen.⁷⁸ Sensitivität (39 – 64 %) und Spezifität (76 – 91 %) einer AFP-Erhöhung sind relativ gering.⁹⁴ Dies liegt unter anderem daran, dass sich der Wert auch im Zuge anderer Erkrankungen, wie zum Beispiel einer Virus-Hepatitis oder anderen Tumorerkrankungen erhöhen kann.^{95, 96} Allerdings kann durch AFP-Bestimmung ein Rezidiv frühzeitig erkannt werden, weshalb die Bestimmung im Zuge der Verlaufskontrolle empfohlen wird.^{78, 79} Zur Ausbreitungsdiagnostik nach der Erstdiagnose empfiehlt die deutsche Leitlinie derzeit für die intrahepatische Beurteilung, hinsichtlich Pfortaderinvasion, Multifokalität und organüberschreitendem Wachstum, ein Kontrastmittel-MRT und für die extrahepatische Evaluation eine CT des Thorax.⁷⁸

1.1.4.3 Staging

Um die Wahl des richtigen Therapieverfahrens zu treffen und die Prognose und das Therapieansprechen beurteilen zu können, sind adäquate Staging-Systeme erforderlich. Im Gegensatz zur sonst verwendeten TNM-Klassifikation ist es hinsichtlich der Einteilung des HCC notwendig, zusätzlich zum Tumorstatus sowohl die Leberfunktion als auch den Allgemeinzustand des Patienten zu berücksichtigen. Die einzige Klassifikation, die alle diese Parameter berücksichtigt, ist die Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Klassifikation (BCLC), die deshalb von den Leitlinien empfohlen wird.^{78, 79, 97}

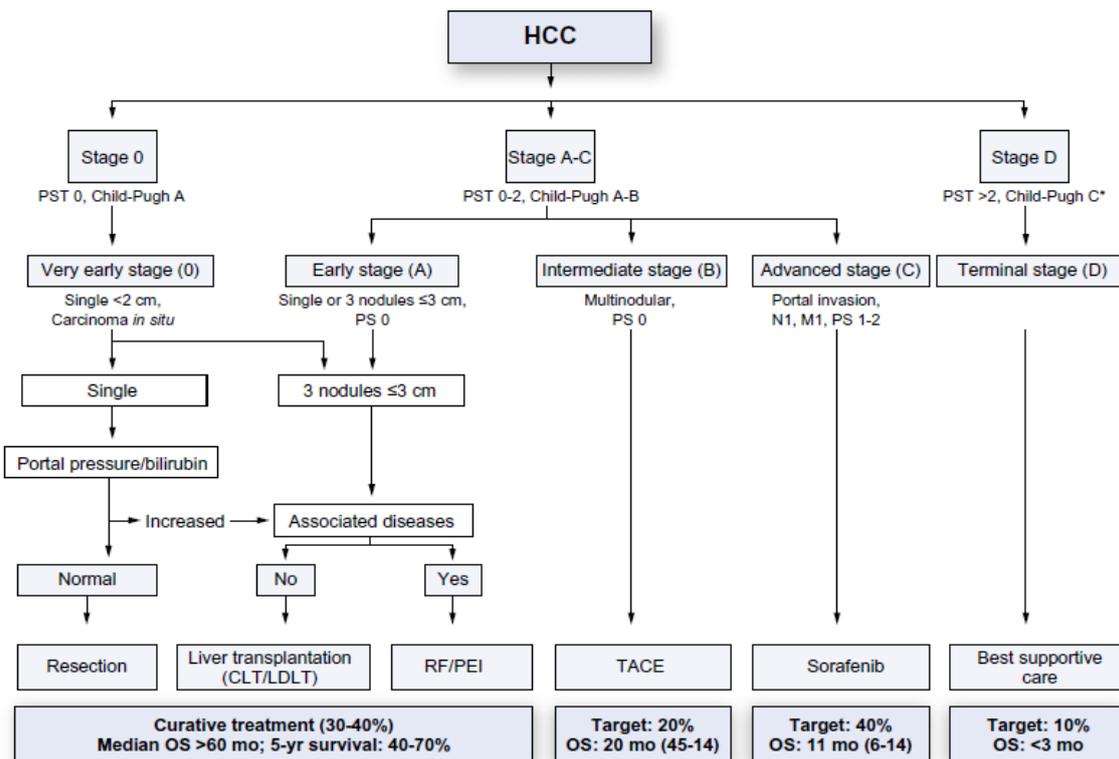


Abbildung 2: BCLC-Klassifikation nach European Association For The Study Of The Liver⁷⁹

Die HCCs werden hierbei in fünf Stadien eingeteilt, wobei zu jedem Stadium sowohl eine Therapieempfehlung (siehe Kapitel 1.1.5 Therapie) ausgesprochen als auch eine Aussage zur Prognose getroffen wird.

Im BCLC-Stadium 0 liegt ein einzelner, weniger als 2 cm messender Herd ohne lokale Infiltration vor. Der Patient befindet sich zudem in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0) und hat eine gute Leberfunktion (Child-Pugh A).⁷⁹ Dennoch sind in ca. 10 % der Fälle bereits intrahepatische Mikrometastasen und in bis zu 27 % eine Portalveneninvasion vorhanden.⁹⁸ Das BCLC-Stadium A wird in vier Untergruppen (A 1 – 4) aufgeteilt. Allen Gruppen gemeinsam ist ein ECOG-Status 0. Patienten mit einem einzelnen Tumor kleiner 5 cm fallen in die Gruppen A 1 – 3. Eine genauere Einteilung erfolgt anhand der Leberfunktion: A 1 ohne portale Hypertension, A 2 mit portaler Hypertension aber normalem Bilirubin-Wert und A 3 mit portaler Hypertension und erhöhtem Bilirubin. Patienten mit zwei oder drei Tumorherden, die alle kleiner als 3 cm im Durchmesser sind, fallen in das BCLC-Stadium A 4.⁹⁷ In den BCLC-Stadien 0 und A 1 – 4 wird ein kurativer

Therapieansatz empfohlen.^{78, 79} Patienten im BCLC-Stadium B haben ebenfalls ein ECOG-Stadium 0, einen Child-Pugh-Score A oder B, aber einen Tumor mit mehr als 5 cm Durchmesser oder mehr als drei Tumorherde, also ein multifokales HCC.⁹⁷ Ohne Behandlung beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate ca. 50 %.⁹⁹ Ein fortgeschrittenes Tumorstadium (BCLC C) wird charakterisiert durch einen reduzierten Allgemeinzustand (ECOG 1 – 2), extrahepatische Metastasen, eine Gefäßinvasion und einem Child-Pugh-Score A oder B.⁹⁷ Ohne Therapie überleben nur 25 % der Patienten ein Jahr.⁹⁹ Patienten mit einem Child-Pugh-Score C oder schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 3 – 4) fallen in das BCLC-Stadium D mit einer mittleren 1-Jahres-Überlebenszeit von 11 %.⁹⁹

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Operative Resektion

Die primäre operative Resektion ist die Therapie der Wahl für Patienten ohne Zeichen einer Leberzirrhose bzw. im BCLC Stadium 0.^{78, 79} Hierunter fallen allerdings nicht einmal 20 % aller HCC-Patienten.¹⁰⁰ Eine entscheidende Rolle für die postoperative Prognose spielt die passende Patientenauswahl. Nach der Resektion sollte bei einer gesunden Leber 25 – 30 % funktionales Lebergewebe erhalten bleiben, bei einer Child-A-Zirrhose mindestens 40 %.⁷⁸ Zudem verschlechtert eine portale Hypertension, die sich zum Beispiel durch eine reduzierte Thrombozytenzahl ($< 100.000 / \text{mm}^3$) oder eine Splenomegalie äußert, die Prognose.¹⁰¹ Die mediane 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion beträgt 50 – 70 %, kann aber bei kleinen Tumoren im BCLC-Stadium 0 auch bei ca. 90 % liegen.^{102, 103} Negative prognostische Faktoren hinsichtlich des Überlebens sind ein größerer Tumordurchmesser, mehr als ein Tumorherd und eine Gefäßinvasion.^{104, 105} Ein Rezidiv tritt in 60 – 80 % der Fälle innerhalb von fünf Jahren auf. In den ersten zwei Jahren sind hierfür meist, bereits bei der Resektion bestehende, intrahepatische Mikrometastasen verantwortlich. Nach mehr als zwei Jahren handelt es sich hauptsächlich um neu entstandene, unabhängige HCC-Herde.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Zudem kann laut der deutschen S3-Leitlinie auch bei ausgewählten Karzinomen, die größer als 5 cm sind, oder bei HCCs mit maximal drei Herden kleiner 5 cm eine operative Resektion als Alternative zur RFA

erfolgen.⁷⁸ Eine neoadjuvante Therapie (z.B. TACE) wird derzeit nicht empfohlen, kann aber in bestimmten Situationen durchgeführt werden.^{78, 79}

1.1.5.2 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation wird bei Patienten mit Zirrhose und einem gesicherten HCC empfohlen, das sich innerhalb der Mailand-Kriterien (ein Herd kleiner 5 cm oder drei Herde kleiner 3 cm) befindet.^{78, 79, 109} Die so über Eurotransplant gelisteten Patienten haben eine 5-Jahres Überlebensrate von ca. 70 % und eine Rezidivrate unter 15 %.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Eine Lebertransplantation kann auch bei Patienten erwogen werden, die sich zwar außerhalb der Mailand-Kriterien befinden, die aber weder eine makroskopische Gefäßinfiltration noch Fernmetastasen oder ein Tumorwachstum über die Lebergrenzen hinaus vorweisen.⁷⁷ Kriterien hierfür sind die UCSF-Kriterien (ein Herd kleiner 6,5 cm oder zwei bis drei Herde kleiner 4,5 cm und einen maximalen Gesamtdurchmesser von kleiner 8 cm) oder die „up-to-seven“-Kriterien (wenn 7 als Summe des Durchmessers (in cm) des größten Tumorherdes plus die Anzahl der Herde nicht überschritten wird). Unter Berücksichtigung dieser Kriterien ergeben sich, zumindest ohne mikroskopische Gefäßinfiltration, ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten von ungefähr 70 %. Dies sollte allerdings in weiteren prospektiven Studien validiert werden.^{111, 112}

Insbesondere wenn die Wartezeit mehr als sechs Monate beträgt kann eine neoadjuvante Therapie, also ein Bridging, mittels RFA oder TACE, durchgeführt werden.^{113, 114} Das Downstaging vor Transplantation erzielte in einer Studie vergleichbare Überlebensraten, wird aber derzeit nicht empfohlen.^{79, 115} Zudem besteht die Möglichkeit der Leber-Lebendspende, die Patienten mit langer Wartezeit angeboten werden kann, um dem Ausschluss von der Warteliste (Drop Out) aufgrund eines Tumorprogresses entgegen zu wirken.^{78, 116} Die Zuteilung von Spendenorganen erfolgt nach dem MELD-Score, in den die Laborwerte Bilirubin, INR und Serumkreatinin eingehen. Hieraus lässt sich eine Prognose für die 3-Monats-Überlebensrate berechnen und die Dringlichkeit einer Transplantation abschätzen.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Das HCC gilt allerdings als Ausnahme (Standard Exception), für die Patienten Bonuspunkte erhalten (match-MELD).¹²⁰

1.1.5.3 Ablationsverfahren

Ablationsverfahren sind bei nicht resezierbaren HCCs im BCLC-Stadium 0 oder A indiziert. Durch Hyperthermie (Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, Laserablation), Hypothermie (Kryoablation) oder Ethanol-Injektion (PEI) wird eine Koagulationsnekrose hervorgerufen, die das maligne Gewebe zerstört.⁷⁹ Die Radiofrequenzablation (RFA) wird derzeit von der deutschen S3-Leitlinie als Standardmethode empfohlen und kann vorzugsweise über einen perkutanen oder alternativ über einen laparoskopischen oder offenen Zugang durchgeführt werden.⁷⁸ Hinsichtlich der Überlebensraten nach RFA im Vergleich zur Resektion gibt es widersprüchliche Resultate. Während eine Studie keinen signifikanten Unterschied zeigte (4-Jahres Überlebensrate: RFA: 67,9 % vs. OP: 64,0 %), war die 5-Jahres-Überlebensrate bei einer anderen Studie nach Resektion signifikant höher (54,78 % vs. 75,65 %).^{121, 122} In jedem Fall ist die RFA weniger invasiv, kostengünstiger und komplikationsärmer.^{123, 124} Die deutsche Leitlinie empfiehlt daher, eine RFA, insbesondere bei portaler Hypertension, hohem perioperativem Risiko und ungünstiger Lage der HCC-Herde, auch bei primär resezierbaren HCCs in Betracht zu ziehen.⁷⁸ Eine RFA kann auch bei einem HCC eingesetzt werden, das mehr als 5 cm misst, auch wenn die Ablationsrate mit zunehmender Größe sinkt und damit das Risiko eines Lokalrezidivs steigt.¹²⁵ Weitere Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv sind eine subkapsuläre Lage und die Nähe zu großen Gefäßen, was aufgrund des sogenannten „heat sink effect“ zu einem vermehrten Wärmeverlust führt.^{126, 127} Eine perkutane Ethanolinjektion (PEI) ist indiziert, wenn eine RFA nicht durchgeführt werden kann.⁷⁹ Mittels PEI lässt sich bei ca. 90 % der HCCs kleiner als 4 cm initial eine komplette Tumornekrose erreichen.¹²⁸ Allerdings haben mehrere Studien gezeigt, dass die RFA der PEI hinsichtlich Überlebensrate und Rezidivrate deutlich überlegen ist.¹²⁸⁻¹³⁰

1.1.5.4 Transarterielle Chemoembolisation

Patienten im BCLC-Stadium B eignen sich für eine palliative Therapie mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE).⁷⁸ HCCs werden hauptsächlich über arterielle Blutgefäße versorgt, im Gegensatz zu gesundem Lebergewebe, das vorwiegend portalvenös versorgt wird.^{131, 132} Dies macht sich die TACE zu Nutzen

und embolisiert einerseits selektiv die tumorversorgenden Gefäße andererseits sorgt sie durch gleichzeitige Applikation eines Chemotherapeutikums für eine hohe lokale Konzentration. Dies geschieht über einen Katheter, der über die Arteria femoralis in die Arteria hepatica vorgeschoben wird, wo die tumorversorgenden Gefäße aufgesucht werden.^{133, 134} Bei der konventionellen TACE kommt hierfür eine Kombination aus einem Embolisat, meist sphärische Partikel mit einer Größe von 150 – 350 µm und einer Emulsion aus Lipiodol und einem Zytostatikum zum Einsatz.⁷⁸ Als Zytostatika werden meist die Antrazykline Doxorubicin und Epirubicin oder das Platinalogon Cisplatin eingesetzt. Bisher konnte für keinen Wirkstoff eine Überlegenheit nachgewiesen werden.¹³⁵

Zwei Studien zeigten eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch TACE im Vergleich zu Best Supportive Care. Die 2-Jahres-Überlebensraten nach TACE lagen bei 63 % und 31 % im Vergleich mit 27 % und 11 % in der Kontrollgruppe.^{136, 137} Dieser positive Effekt wurde in einer Meta-Analyse bestätigt.¹³⁸ Die Ansprechrate nach TACE lag in derselben Studie bei 16 – 62 %. Es wird empfohlen, die TACE-Therapie bei neu aufgetretenen Tumorherden oder verbliebenen hypervaskularisierten Anteilen fortzusetzen. Eine Beendigung ist dagegen bei einem Progress unter Therapie indiziert. Zur Beurteilung des Therapieerfolges und des Ansprechens sollten im Abstand von ein bis drei Monaten eine bildgebende Untersuchung mittels CT oder MRT und eine anschließende Bewertung nach den RECIST- oder EASL-Kriterien erfolgen.^{78, 133, 139, 140} Absolute Kontraindikationen der TACE sind eine dekompensierte Leberzirrhose, ein stark reduzierter Portalvenendurchfluss, fortgeschrittenes Tumorwachstum in beiden Leberlappen, eine Niereninsuffizienz Stadium 4 und technische Gegenanzeigen. Relative Kontraindikationen sind Komorbiditäten, Ösophagusvarizen oder eine Tumorgöße über 10 cm.¹⁴¹ Die häufigste Nebenwirkung ist ein Postembolisationssyndrom, das Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen und Fieber beinhaltet. Zudem können Infektionen, Fehlembolisationen und ein Leber- oder Nierenversagen auftreten.¹⁴²⁻¹⁴⁵ Es wurden diverse prognostische Faktoren ermittelt. Zum einen haben patientenbezogene Faktoren wie ein höherer Child-Pugh-Score, das Vorliegen

von Aszites, eine Portalvenenthrombose und ein schlechterer Allgemeinzustand negativen Einfluss auf die Prognose, zum anderen tumorbezogene Faktoren wie ein größerer Tumordurchmesser, ein höherer Vaskularisierungsgrad und ein infiltrativer Tumortyp.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Darüber hinaus wurde ein negativ prognostischer Effekt bei einer Erhöhung folgender Laborparameter nachgewiesen: α -Fetoprotein (AFP), Bilirubin und Laktatdehydrogenase (LDH).¹⁴⁷⁻¹⁵¹ Zudem zeigte eine Studie, dass niedrige Cholinesterase-Werte (CHE) einen negativen prognostischen Vorhersagewert bezüglich des Gesamtüberlebens besitzen.¹⁵⁰

Die Verwendung medikamentenfreisetzender Mikrosphären, sogenannter Drug-eluting Beads (DEB), stellt eine Weiterentwicklung dar. Die Zytostatika sind an Mikrosphären gebunden und werden am Zielort protrahiert freigesetzt.^{133, 152} Eine Metaanalyse zeigte, dass sich hierdurch im Vergleich zur konventionellen TACE, sowohl die Ansprechrate erhöht als auch die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten und das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern.^{153, 154} So kann eine höhere lokale Zytostatika-Konzentration bei einer gleichzeitigen Verminderung der systemischen Konzentration erreicht werden.¹⁵⁵ Studien zeigen, dass die Anwendung von DEBs sicher ist und sich die Zahl der Nebenwirkungen verringert.^{156, 157} Im Jahr 2013 wurden 43,5 % aller TACEs in Deutschland mit Drug-eluting Beads und Doxorubicin oder Epirubicin durchgeführt.¹⁵⁸

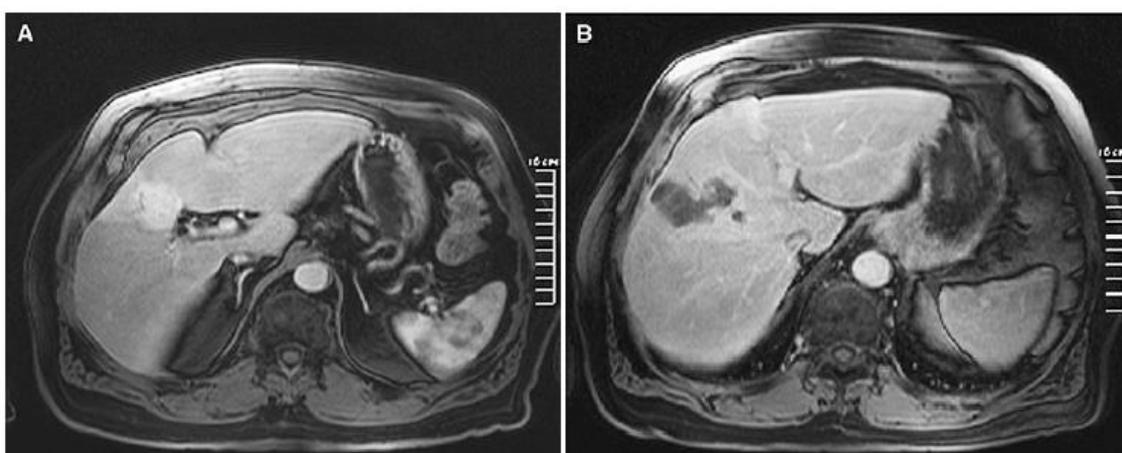


Abbildung 3: HCC vor und nach TACE mittels Doxorubicin-eluting Beads nach Huppert et al.¹³³ **A:** Die MRT des HCC vor TACE zeigt eine starke arterielle Hypervaskularisation. **B:** Nach der TACE mit Doxorubicin-eluting Beads (100 – 300 μ m) resultiert eine komplette Nekrose des HCC

1.1.5.5 Strahlentherapie

Die selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) macht sich wie die TACE die Hypervaskularisierung der HCC-Herde zu Nutzen. Mikrosphären, die den β -Strahler Yttrium-90 enthalten, werden mit einem Katheter über die Leberarterie in das maligne Gewebe gebracht. Vor der Therapie müssen größere arteriovenöse Shunts diagnostiziert und verschlossen werden, um andere Organe, insbesondere die Lunge, vor zu hoher Strahlung zu schützen.⁷⁹ Die SIRT kann im Gegensatz zur TACE auch bei Patienten mit einer Portalvenenthrombose eingesetzt werden, da der embolische Effekt geringer ist.¹⁵⁹ Die Ansprechrate nach SIRT beträgt ca. 20 – 47 % und die mediane Überlebenszeit 7,1 – 21,0 Monate.^{160, 161} Negative Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit sind eine schlechtere Leberfunktion, ein höheres Tumorstadium und eine Portalvenenthrombose.¹⁶²

Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit der konventionellen Strahlentherapie, die allerdings das Problem aufweist, dass das tumorfreie Lebergewebe, welches häufig durch eine Leberzirrhose vorgeschädigt ist, eine geringe Strahlentoleranz aufweist. Eine strahlenbedingte Leberentzündung kann die Folge sein.¹⁶³ Therapieoptionen um dieser Komplikation entgegenzuwirken sind eine 3D-Bestrahlung, eine stereotaktische Bestrahlung oder eine Partikeltherapie mit Protonen oder Kohlenstoffionen.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ Derzeit gibt es keine Empfehlung für den Einsatz oben genannter Verfahren, weitere Studien sind notwendig.^{78, 79}

1.1.5.6 Systemische Verfahren

Eine systemische Therapie kann Patienten mit guter Leberfunktion (Child-Pugh-Score A) in fortgeschrittenem Tumorstadium (BCLC-Stadium C) oder Patienten mit Progress unter Lokalthherapie angeboten werden. Es sollte eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten und ein ECOG-Status 0 bis 2 vorliegen.^{78, 79} Seit 2007 ist hierfür der Multikinase-Inhibitor Sorafenib zugelassen. Dieser hemmt die Serin-Threonin-Kinasen B-Raf und Raf-1 sowie die Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGF 1 bis 3 und PDGFR- β , was zu einer verminderten Tumorzell-Proliferation und Tumor-Angiogenese führt.^{168, 169}

In zwei großen placebokontrollierten, randomisierten Phase-III-Studien konnte eine signifikante Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit gegenüber BSC (10,7 und 6,5 Monate vs. 7,9 und 4,2 Monate) und des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden.^{170, 171} Als Nebenwirkungen treten am häufigsten Diarrhoe, das Hand-Fuß-Syndrom und Müdigkeit auf. Die Leitlinien empfehlen aktuell die Sorafenib-Therapie bei Patienten im Child-Pugh-Stadium B allenfalls im Einzelfall bei kompensierter Zirrhose einzusetzen, da es bislang keinen Nachweis der Überlegenheit gegenüber BSC gibt.^{78, 172, 173}

Der Einsatz anderer Substanzen, die auch gezielt Signalkaskaden blockieren, wurde ebenfalls getestet. Hierzu zählen Sunitinib (Multikinase-Inhibitor), Erlotinib (EGFR-Inhibitor), Bevacizumab (VEGF-Inhibitor), oder Sirolimus (mTOR-Inhibitor).¹⁷⁴⁻¹⁷⁸ Deren Einsatz wird außerhalb von Studien derzeit nicht empfohlen.⁷⁸ Patienten ohne Leberzirrhose kann laut deutscher Leitlinie eine systemische Chemotherapie, am besten im Rahmen einer Studie, angeboten werden, wenn eine Sorafenib-Unverträglichkeit vorliegt oder Sorafenib unwirksam ist. Als Wirkstoffe kommen Doxorubicin als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien in Betracht.⁷⁸

1.2 Cholinesterase

1.2.1 Allgemeines

Die Cholinesterase oder Pseudocholinesterase ist ein Enzym aus der Gruppe der Hydrolasen, welches unspezifisch die hydrolytische Spaltung von Cholin-Estern wie Butyrylcholin, Propionylcholin oder Succinylcholin und anderen Estern katalysiert. Die Cholinesterase wird in der Leber von Hepatozyten synthetisiert und dort in das Blutplasma abgegeben. Sie kommt zudem in anderen Geweben wie Pankreas, Darmschleimhaut oder Herz vor. Im Gegensatz dazu hydrolysiert die Acetylcholinesterase ausschließlich den Neurotransmitter Acetylcholin im Nervensystem.^{179, 180} Die genauen Funktionen des Enzyms im Körper sind bislang nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass die Cholinesterase bei der Neurogenese in der Embryonalentwicklung eine Rolle spielt und auf die cholinerge Signalübertragung im zentralen Nervensystem Einfluss nimmt.^{181, 182}

Darüber hinaus scheint die Cholinesterase eine Rolle im Lipidstoffwechsel zu spielen, was sich unter anderem durch eine Korrelation mit dem Triglyzeridspiegel zeigt.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Der Referenzbereich der Cholinesterase liegt im Zentrallabor der Universität Tübingen bei 4,9 – 12,0 kU/l.¹⁸⁶

1.2.2 Klinischer Stellenwert der Cholinesterase

Die Cholinesterase ist ein sensitiver Parameter zur Bestimmung der Syntheseleistung der Leber, insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose.¹⁸⁷ Sie korreliert dabei ungefähr mit dem Grad der Leberschädigung.¹⁸⁸ Vor allem eine Veränderung des Basiswertes ist sehr aussagekräftig, da der Aktivitätsbereich pro Patient in der Regel konstant ist.¹⁸⁹ Die Cholinesterase-Aktivität nimmt bei Leberschädigung aufgrund verminderter Synthese ab. Dies steht im Gegensatz zu anderen Leberfunktions-Parametern, welche durch eine Schädigung der Zellmembran vermehrt freigesetzt werden.¹⁹⁰ Bei einer akuten Hepatitis verringert sich die Cholinesterase-Aktivität um etwa 30 – 50 %, wohingegen sie sich bei einer schweren Leberzirrhose oder einer malignen Lebererkrankung meist sogar mehr als halbiert.^{179, 191} Deshalb eignet sich die Cholinesterase als Biomarker für die Diagnose und Überwachung der Leberzirrhose, wobei sich eine positive Korrelation mit dem Albumin-Spiegel und eine negative mit dem Child-Pugh-Score zeigt.^{187, 192, 193} Zudem hat sie eine prognostische Aussagekraft bezüglich der Leberzirrhose.¹⁹³ Es wurde gezeigt, dass sich die Cholinesterase-Aktivität bei vielen Malignomen verringert.¹⁹⁴ Ein Erklärungsansatz hierfür könnte die Entwicklung einer Tumorkachexie sein.¹⁹⁵ Hierfür würde ebenfalls sprechen, dass sich auch bei Mangelernährung ohne Tumorerkrankung eine verringerte Cholinesterase-Aktivität nachweisen lässt.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Darüber hinaus gibt es Studien, die darauf hinweisen, dass die Cholinesterase als prognostischer Marker bei diversen Krebserkrankungen, unter anderem bei Karzinomen des Magens und des Pankreas, dienen könnte.¹⁹⁹⁻²⁰²

Bezüglich des HCC konnte der prognostische Stellenwert der Cholinesterase bei mehreren Therapien dargelegt werden. Es zeigte sich, dass ein niedriger Cholinesterase-Spiegel drei Monate nach Leberresektion auf einen früheren Tod

aufgrund eines Rezidivs hinweist.²⁰³ Hinsichtlich des Überlebens nach einer Lebertransplantation zeigte sich die Cholinesterase als unabhängiger und signifikanter Vorhersagewert.²⁰⁴ Bei der palliativen Therapie von Patienten im Child-Pugh-Stadium A mit Sorafenib war die Cholinesterase ebenfalls eine signifikante Einflussgröße hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie der Entwicklung einer schweren Leberschädigung im Verlauf.²⁰⁵ Die Ergebnisse einer Studie von Kohles et al. deuten darauf hin, dass die Cholinesterase auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Patienten, die mittels TACE behandelt wurden, ein prognostischer Faktor ist.¹⁵⁰

Eine Verringerung der Cholinesterase-Aktivität kann allerdings auch durch Erkrankungen oder Umstände ausgelöst werden, die nicht die Leber betreffen. Hierzu zählen unter anderem ein Myokardinfarkt, ein Lungenödem, akute oder chronische Infektionen, Traumata, Operationen oder Schwangerschaft.^{179, 189, 191} Die Messung der Cholinesterase-Aktivität spielt zudem bei dem Verdacht auf eine Vergiftung mit Organophosphaten eine Rolle. Diese sind unter anderem in Insektiziden enthalten und hemmen sowohl die Cholinesterase als auch die Acetylcholinesterase.¹⁹¹ Die Bestimmung atypischer Cholinesterasen mittels Dibucain-Zahl ist im Bereich der Anästhesie, insbesondere vor dem Einsatz von Succinylcholin, von Bedeutung.¹⁷⁹

Demgegenüber kommt eine Erhöhung der Cholinesterase bei Erkrankungen mit vermehrter kompensatorischer Proteinsynthese in der Leber, insbesondere bei Proteinverlustsyndromen wie dem nephrotischen Syndrom vor.¹⁷⁹ Mehrere Studien zeigen, dass sich vor allem bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 und Patienten mit metabolischem Syndrom eine erhöhte Cholinesterase-Aktivität nachweisen lässt.^{184, 206-209} Auch bei Patienten mit einer Fettlebererkrankung zeigte sich ein erhöhter Cholinesterase-Spiegel.²¹⁰

2 Zielsetzung

Nicht alle Patienten profitieren von einer TACE, was sich unter anderem in einer Ansprechrate von nur 16 – 62 % widerspiegelt.¹³⁸ Deshalb wurden bereits diverse Biomarker dahingehend untersucht, ob sie das Outcome von Patienten mit einem HCC, welche mit einer TACE behandelt werden, vorhersagen können. Es wurde bisher gezeigt, dass sowohl allgemeine Tumordaten wie die Tumorgöße, die Anzahl der Tumorherde und der Tumortyp, die Tumormarker AFP und LDH, als auch leberassoziierte Faktoren wie der Child-Pugh-Score wichtige prädiktive Marker sind.¹⁴⁶⁻¹⁵⁰ Des Weiteren wurde entdeckt, dass auch der Cholinesterase-Spiegel, als Syntheseparameter der Leber, eine prognostische Aussagekraft hat.¹⁵⁰ Zudem konnte die prognostische Relevanz der Cholinesterase bereits bei diversen Therapien des HCC (Leberresektion und -transplantation sowie Sorafenib) nachgewiesen werden.²⁰³⁻²⁰⁵

Ziel dieser Dissertation soll es daher sein, den Stellenwert der Cholinesterase als prädiktiver Marker für das Therapieansprechen der TACE zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden folgende Unterziele festgelegt:

- Analyse der Gesamtüberlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens nach der TACE-Therapie sowie des Einflusses der Cholinesterase auf diese Parameter.
- Erfassung und Analyse von aufgetretenen Nebenwirkungen nach der TACE-Therapie.
- Untersuchung möglicher prognostischer Faktoren für die Gesamtüberlebenszeit sowie das progressionsfreie Überleben nach TACE.
- Analyse der Einwirkung einer nachfolgenden Lebertransplantation sowie der prognostischen Aussagekraft des Cholinesterase-Spiegels für diese.

3 Patienten und Methoden

3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum Dezember 2014 bis Dezember 2015 mit dem Krankenhausinformationssystem i.s.h.med von SAP des Universitätsklinikums Tübingen. Die Datenerfassung wurde retrospektiv durchgeführt.

Es wurden insbesondere Arztbriefe, radiologische Befunde, Behandlungsdokumentationen, Aufnahmebögen und die Laborbefunde des Zentrallabors gesichtet und die relevanten Befunde und Werte festgehalten. Die Einschlusskriterien umfassten einerseits eine TACE zur Behandlung eines HCC, die im Zeitraum von September 2005 bis einschließlich März 2014 am Universitätsklinikum Tübingen erstmals durchgeführt und ausreichend dokumentiert wurde. Andererseits musste ein präinterventioneller Cholinesterase-Wert maximal vier Wochen vor der ersten TACE vorliegen. Dieser Zeitraum musste bei fünf Patienten auf acht Wochen erweitert werden. Zudem musste mindestens ein postinterventioneller Cholinesterase-Wert im Zeitraum von sechs bis 48 Wochen nach der ersten TACE vorhanden sein. Es gab keine Ausschlusskriterien hinsichtlich Vorerkrankungen, Patientenalter oder Vor- und Folgebehandlungen.

3.2 Patientenkollektiv

Die Einschlusskriterien wurden von insgesamt 102 Patienten erfüllt, welche demzufolge in die Studie aufgenommen und anonymisiert wurden. Um patientenassoziierte Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen und den Verlauf der Krankheit bei der Analyse bestimmen zu können, wurden das Patientenalter bei Erstdiagnose des HCC sowie bei der ersten durchgeführten TACE bestimmt. Des Weiteren wurden das Geschlecht und der Body-Mass-Index dokumentiert. Für die Analyse des progressionsfreien Überlebens wurden radiologische Nachuntersuchungen, Nachsorgeprotokolle in der CCC-Ambulanz

(Comprehensive Cancer Center) des Universitätsklinikums Tübingen sowie Beschlüsse der Tumorkonferenz dokumentiert. Zudem wurde das Sterbedatum der Patienten notiert. Von Patienten, welche nicht in der Klinik verstorben sind, ließ sich das Sterbedatum allerdings in den meisten Fällen nicht eindeutig bestimmen. Um dennoch eine Analyse der Überlebenszeit durchführen zu können, wurde bei diesen Patienten stattdessen das Datum der letzten Vorstellung in der Klinik dokumentiert. Dies geschah, da davon auszugehen war, dass der Tod des Patienten der Grund für die ausbleibende Vorstellung in der Klinik war.

3.3 Grunderkrankung

Um einen möglichen Einfluss der zugrundeliegenden Lebererkrankung bzw. der Ätiologie des HCC bei der Analyse berücksichtigen zu können, wurde die jeweilige Grunderkrankung der Patienten erfasst. Es erfolgte eine Einteilung in sieben Gruppen: Hepatitis-B-assoziierte Zirrhose, Hepatitis-C-assoziierte Zirrhose, äthyltoxische Leberzirrhose, Zirrhose aufgrund einer NASH oder NAFLD, kryptogene Zirrhose, andere Lebererkrankungen und keine bekannte Erkrankung der Leber. Zudem wurde zur Beschreibung und Einteilung der Leberzirrhose der präinterventionelle Child-Pugh-Score erfasst, bzw. berechnet.

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	0	I – II	III – IV
Aszites	0	Leicht	Mittelgradig
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 3,5
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation nach Pugh et al.²¹¹ Child-Pugh A: 5 – 6 Punkte, B: 7 – 9 Punkte, C: 10 – 15 Punkte

3.4 Tumorparameter

Um tumorassoziierte Einflussfaktoren in die Analyse mit einzubeziehen, wurde das Datum der Erstdiagnose des HCC festgehalten. Sofern präinterventionelle Aussagen bezüglich des Tumorstadiums des Patienten auffindbar waren, wurden diese notiert. Des Weiteren wurde ein eventuell vorhandenes Tumor-Grading erfasst. Es wurde ebenfalls erörtert, ob das HCC durch eine Histologie bzw. Pathologie nach Operation oder Lebertransplantation gesichert wurde. Zur genauen Erfassung des initialen Tumorstadiums wurde das BCLC-Stadium berechnet oder notiert.

Stadium	ECOG-Status	Tumorstatus	Leberfunktion
Stadium A: früh A1	0	solitär	Keine portale Hypertension, normwertiges Bilirubin
A2	0	solitär	Portale Hypertension, normwertiges Bilirubin
A3	0	solitär	Portale Hypertension und unnormales Bilirubin
A4	0	3 Tumoren < 3 cm	Child-Pugh A/B
Stadium B: intermediär	0	Groß, multifokal	Child-Pugh A/B
Stadium C: fortgeschritten	1 – 2	Gefäßinfiltration, extrahepatisch	Child-Pugh A/B
Stadium D: Endstadium	3 – 4	jeder	Child-Pugh C

Tabelle 2: BCLC-Klassifikation nach Llovet et al.⁹⁷ Stadium A und B: alle Kriterien sollten erfüllt sein, Stadium C und D: jeweils mindestens 1 Kriterium

Allgemeine Tumorparameter wie der maximale Durchmesser des Tumors, die Anzahl der Tumorherde oder eine Portalveneninvasion wurden ebenfalls festgehalten.

3.5 Therapie

3.5.1 Vorbehandlungen

Da einige der Patienten vor der ersten TACE schon mit einem anderen Verfahren therapiert wurden, ist sowohl die Art der Vorbehandlung als auch deren Zeitpunkt erfasst worden. Grund dafür war, einen möglichen Einfluss der Erstlinientherapie auf das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben nach der TACE analysieren zu können.

3.5.2 TACE-Therapie

Das jeweilige Datum der TACE und die Anzahl der durchgeführten TACEs pro Patienten wurden erfasst. Um einen möglichen Einfluss der eingesetzten Chemotherapeutika auf die Gesamtüberlebenszeit sowie das progressionsfreie Überleben ermitteln zu können, wurde das verwendete TACE-Verfahren bei der ersten transarteriellen Chemoembolisation dokumentiert. Eventuell aufgetretene TACE-assoziierte Nebenwirkungen wurden registriert und in die folgenden Gruppen unterteilt: Keine Nebenwirkungen, Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Einblutung in das Tumorbett, Infektionen, Fieber, Paravasat, sonstige Nebenwirkungen und Tod.

Die TACE-Behandlungen erfolgten nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten. Nach Lokalanästhesie im Bereich der rechten Leiste erfolgte eine inguinale Punktion der rechten Arteria femoralis communis mit Einbringung einer 4-French-Schleuse über einen Führungsdraht. Im Anschluss wurde eine Oberbauchangiographie durchgeführt, um alle lebersversorgenden, und damit auch potentiell tumorversorgenden, Gefäße sicher darzustellen. Danach wurde ein Cobra-Katheter bzw. ein superselektiver Mikrokatheter eingebracht. Über den Truncus coeliacus erfolgte anschließend eine Übersichtsangiographie der Leber mit Evaluation und selektiver Sondierung der tumorversorgenden Gefäße. Unter Durchleuchtung folgte dann die Applikation der beladenen Mikropartikel (DEBs), die gegebenenfalls in mehreren Applikationszyklen bzw. in verschiedenen

tumorversorgenden Gefäßen durchgeführt wurde. Nach einer Abschlusskontrolle wurde für 24 Stunden ein Druckverband angelegt und der Patient sollte für 6 Stunden Bettruhe halten. Eine CT-Kontrolle zur Beurteilung des Embolisierungserfolges wurde am Folgetag durchgeführt.

Als Chemotherapeutikum kamen die Antrazykline Epirubicin und Doxorubicin zum Einsatz. Je nach Patient wurden 5 – 100 mg Epirubicin bzw. Epirubicin und 20 – 50 mg Doxorubicin verwendet. Antrazykline führen zu einer Inhibition der DNA- und RNA-Polymerase, einer Topoisomerase-2 Inhibition und einer Interkalation, also einer Einlagerung in die DNA-Doppelhelix. Diese Mechanismen sorgen für einen antiproliferativen Effekt und können Doppelstrangbrüche verursachen.^{212, 213} Typische Nebenwirkungen von Antrazyklinen sind Kardiotoxizität, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Beschwerden, Knochenmarksdepression oder Haarausfall.^{212, 213} Wie bereits beschrieben, lässt sich durch die Verwendung von DEB-Beads die systemische Chemotherapeutika-Konzentration senken, was zu einer Verminderung der dosisabhängigen unerwünschten Nebenwirkungen führt.^{155, 156} In den meisten Fällen wurden Drug-eluting-Beads als Embolisat verwendet. Die Mikropartikel waren entweder 100 – 300 µm, 300 – 500 µm oder in einem Fall 500 – 700 µm groß. Bei einer TACE kam Lipiodol zum Einsatz.

3.5.3 Nachbehandlungen

An eine TACE können verschiedene Therapien anschließen. Dies kann zum einen eine prinzipiell kurative Therapie sein (Leberresektion oder -transplantation und RFA). Zum anderen ist eine Behandlung in palliativer Intention (SIRT, systemische Chemotherapie mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib oder Best Supportive Care) möglich. Sofern eine dieser Therapien Anwendung fand, wurden sowohl die Art als auch das Datum erfasst.

3.6 Laborparameter

Um die verschiedenen Laborwerte miteinander vergleichbar zu machen und um einen ausreichenden Verlauf derselben darstellen zu können, wurden sämtliche

Laborparameter nach dem nachfolgenden Schema erfasst. Als Ausgangswert wurde ein präinterventioneller Wert notiert, der maximal sechs Wochen vor der ersten TACE bestimmt wurde. Postinterventionell wurden acht Zeitabschnitte zu je sechs Wochen errechnet und die Werte, welche in ein passendes Zeitfenster fielen, erfasst. Nach diesem Schema wurden so pro Parameter maximal neun Laborwerte notiert. Dies entspricht einem Follow-up von 48 Wochen. So wurden die Labordaten folgender Parameter erfasst: Cholinesterase, AFP, Albumin, Quick, INR, GOT, GPT, μ GT, Gesamtbilirubin und LDH. Die Cut-off-Werte wurden bei der Analyse der prognostischen Faktoren zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien und dem klinischen Alltag entsprechend den, zum Zeitpunkt der Datenerhebung geltenden, Referenzbereichen des Universitätsklinikums Tübingen festgelegt. Für die Parameter GOT, GPT und μ GT galten geschlechterspezifische Referenzbereiche. Da in unserem Patientenkollektiv deutlich mehr Männer zu finden sind, erfolgte eine Einteilung nach dem Referenzbereich für das männliche Geschlecht. Bei der Cholinesterase, dem Albumin-Spiegel und dem INR-Wert orientierten wir uns zudem am Median der jeweiligen Ergebnisse.

3.7 Radiologisches Ansprechen

Radiologische Nachsorgeuntersuchungen erfolgten am Universitätsklinikum Tübingen in der Regel im Abstand von drei Monaten, was dem in der deutschen Leitlinie empfohlenen Intervall von ein bis drei Monaten entspricht.⁷⁸ Die hierbei festgestellten, relevanten Befunde wurden dokumentiert. Da die radiologischen Beurteilungen meist nicht die RECIST-Kriterien berücksichtigten, mussten diese nochmals gezielt hinsichtlich eines Progresses beurteilt werden. Die Progresskriterien dieser Beurteilung werden im folgenden Abschnitt genau betrachtet.

3.8 Endpunkte

Die Berechnung des progressionsfreien Überlebens macht eine einheitliche Definition des Progresszeitpunktes erforderlich. Daher wurden folgende Definitionen für diesen festgelegt:

Von einem Progress kann bezüglich des behandelten Herdes erst gesprochen werden, wenn dieser nicht mehr mittels TACE therapierbar ist. Das erste Kriterium war der bereits erwähnte radiologische Progress. Als solcher wurden folgende Ereignisse definiert: Neu aufgetretene Fernmetastasen, Lokalrezidiv des behandelten HCC, neu aufgetretene HCC-Herde, neue Tumordinfiltration der Pfortader sowie Tumorwachstum per continuitatem mit Therapiewechsel oder -abbruch. Das zweite Kriterium war eine Umstellung auf eine palliative Therapie mittels SIRT, eine Systemtherapie mit Sorafenib oder Best Supportive Care. Als unterstützende Kriterien wurden eine deutliche AFP-Erhöhung und eine mögliche histologische Beurteilung erfasst. Das Versterben des Patienten wurde, sofern von einer HCC-assoziierten Todesursache ausgegangen werden konnte, als viertes Kriterium festgehalten. Da es in unserer Studie keine Hinweise darauf gab, dass einer der Todesfälle, der als Progress gewertet wurde, nicht HCC-bedingt war, entspricht das progressionsfreie Überleben der Zeit bis zur Tumorprogression (Time to Progression).

Des Weiteren wurden noch Endpunkte der Studie definiert, welche nicht zu einem Progress führten. Hierzu zählten sowohl eine anschließende Lebertransplantation als auch eine Leberresektion. Ein Abbruch der TACE-Therapie aufgrund von Kontraindikationen führte ebenso zum Ausscheiden aus der Studie. Bei einigen Patienten war es nicht möglich eine adäquate Nachverfolgung des Krankheitsverlaufes festzustellen. Diese Patienten fielen unter die Kategorie Loss-of-follow-up. Das Gesamtüberleben spiegelt die Zeitspanne vom Beginn der TACE-Therapie bis zum Exitus des Patienten wider. Da dies retrospektiv nicht für alle Patienten ermittelt werden konnte, wurde für diese ersatzweise das Datum der letzten Vorstellung am Universitätsklinikum Tübingen verwendet. Die mediane Nachbeobachtungszeit (mediane follow-up-Zeit) wurde mittels reverser Kaplan-Meier-Funktion berechnet.

3.9 Gruppeneinteilung

Um den Einfluss der präinterventionellen Cholinesterase auf die folgenden Analysen berücksichtigen zu können, wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Diese Einteilung erfolgte nach dem Median des präinterventionellen Cholinesterase-Wertes, welcher bei 5,15 kU/l lag (Mittelwert: 5,20 kU/l; Range 1,4 – 13,3 kU/l; SD: 2,59 kU/l). Einen präinterventionellen Cholinesterase-Wert von mehr als 5,1 kU/l wiesen 51 (50,0 %) Patienten auf. Diese werden in den nachfolgenden Analysen als Gruppe 1 bezeichnet. In Gruppe 2 sind ebenfalls 51 (50,0 %) Patienten enthalten. Diese hatten einen präinterventionellen Cholinesterase-Wert von kleiner oder gleich 5,1 kU/l.

3.10 Statistik

Die Datenauswertung erfolgte mit dem Programm Statistical Package for the Social Science in der Version 22 für Windows (SPSS® Statistics, IBM®, NY, USA). Das Signifikanzniveau wurde für alle Verfahren auf $p \leq 0,05$ festgelegt und mit den jeweils geeigneten statistischen Verfahren berechnet. Die Gesamtüberlebenszeit sowie das progressionsfreie Überleben wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Falls das Ereignis (Tod bzw. Progress) zum Analysezeitpunkt noch nicht eingetreten war, wurde die Überlebenszeit dieses Patienten zensiert. Die Analyse der prognostischen Faktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens erfolgte mittels Regressionsanalyse nach Cox. Zum Vergleich zwischen den Überlebenszeiten lässt sich die Hazard-Ratio (HR) heranziehen. Liegt diese über 1 ist das Sterberisiko bzw. das Progressrisiko erhöht, liegt die HR dagegen unter 1 ist das Risiko vermindert. Zunächst erfolgte eine univariate Analyse und im Anschluss eine Multivariatanalyse der Faktoren mit einem Signifikanzniveau $p < 0,1$ in der vorhergehenden Analyse.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Von den 102 Patienten waren 13 (12,7 %) Patientinnen weiblich und 89 (87,3 %) Patienten männlich. Dies entspricht einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 1:6,8. Das Durchschnittsalter der 102 Patienten betrug bei Erstdiagnose des HCC 63,6 Jahre (Median: 64,2 Jahre; Standardabweichung SD: 9,1 Jahre; Range: 36,6 – 88,8 Jahre). Der Mittelwert bei Männern betrug 63,3 Jahre (Median: 64,0 Jahre; SD: 9,4 Jahre; Range: 36,6 – 88,8 Jahre) und bei Frauen 65,2 Jahre (Median: 65,4 Jahre; SD: 6,6 Jahre; Range: 51,6 – 76,8 Jahre). Das durchschnittliche Alter bei der ersten durchgeführten TACE lag bei 64,0 Jahren mit einer SD von 9,3 Jahren und einem Median von 64,7 Jahren. Die Patienten waren bei der ersten TACE zwischen 37 und 89 Jahre alt. Das Durchschnittsalter bei der ersten TACE betrug bei Männern 63,8 Jahre (Median: 64,6 Jahre; Range: 37,2 – 89,1 Jahre; SD: 9,6 Jahre) und bei Frauen 65,7 Jahre (Median: 65,4 Jahre; Range: 51,7 – 77,2 Jahre; SD: 7,4 Jahre). Die Gruppe der 30- bis 39-Jährigen wird nur von einem (1,0 %) Patienten repräsentiert, bei dem die erstmalige TACE im Alter von 37 Jahren durchgeführt wurde. 6 (5,9 %) männliche Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten TACE 40 bis 49 Jahre alt. Insgesamt 25 (24,5 %) Patienten, darunter 2 weibliche Patienten, erhielten im Alter von 50 bis 59 Jahren zum ersten Mal eine TACE. Die Gruppe der 60- bis 69-Jährigen stellt mit 42 (41,2 %) Patienten die größte Gruppe dar. Sie beinhaltet 35 männliche und 7 weibliche Patienten. 24 (23,5 %) Patienten, davon 4 weibliche, waren zum Zeitpunkt der ersten TACE 70-79 Jahre alt. Bei 4 (3,9 %) männlichen Patienten wurde nach dem 80. Lebensjahr eine TACE durchgeführt.

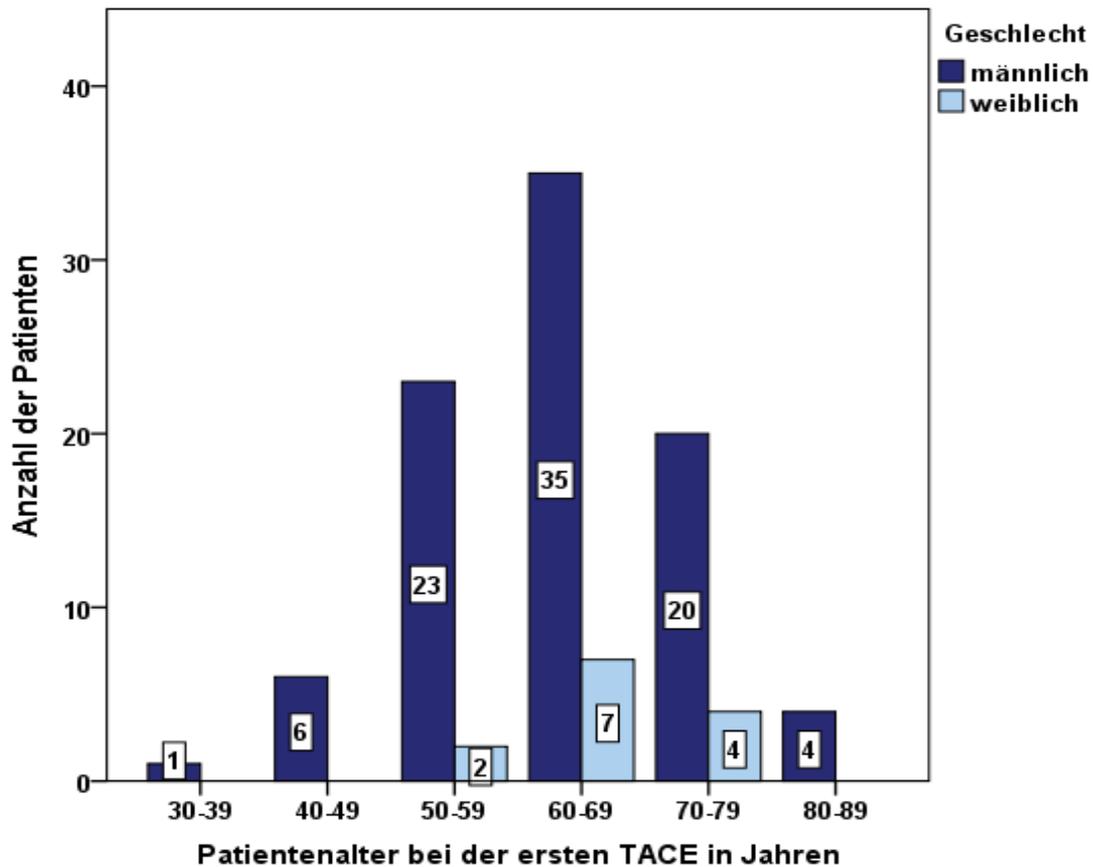


Abbildung 4: Altersverteilung bei der ersten TACE

Zwischen den Cholinesterase-Gruppen zeigte sich bezüglich des Durchschnittsalters bei der ersten TACE ein signifikanter Unterschied (T-Test bei unabhängigen Stichproben: $p = 0,017$; $T = 2,421$). So hatten Patienten in Gruppe 1 ($>5,1$ kU/l) bei der ersten durchgeführten TACE ein Durchschnittsalter von 66,2 Jahren. Patienten in Gruppe 2 erhielten hingegen schon mit einem durchschnittlichen Alter von 61,8 Jahren die erste TACE.

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug vor der ersten TACE $27,9$ kg/m² (Median: $27,1$ kg/m²; Range; $19,8 - 44,8$ kg/m²; SD: $4,9$ kg/m²). 26 (25,5 %) Patienten wiesen einen BMI von mehr als 30 kg/m² auf, und erfüllten damit die Kriterien für eine Adipositas. Hiervon hatten 3 (2,9 %) Patienten einen BMI von mehr als 40 kg/m² und damit eine Adipositas Grad 3.²¹⁴ Bei 10 (9,8 %) Patienten konnte der BMI retrospektiv nicht eindeutig ermittelt werden oder wurde nur mehr als 6 Wochen vor oder nach der ersten TACE erfasst.

Um bei der Analyse der prognostischen Faktoren eine Aussage zum Stellenwert des BMI für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben treffen zu können, wurden die Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt. 44 (43,1 %) Patienten hatten vor der ersten TACE einen BMI von $< 27,0 \text{ kg/m}^2$, wohingegen 48 (47,1 %) Patienten einen BMI von $\geq 27,0 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen.

Zwischen den Cholinesterase-Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-Test: $p = 0,096$; $Z = -1,667$) bezüglich der Verteilung des BMI gezeigt werden. Der durchschnittliche BMI in Gruppe 1 betrug $28,5 \text{ kg/m}^2$ (Median: $27,8 \text{ kg/m}^2$; Range: $19,9 - 44,8 \text{ kg/m}^2$; SD: $4,5 \text{ kg/m}^2$) und in Gruppe 2 $27,3 \text{ kg/m}^2$ (Median: $26,3 \text{ kg/m}^2$; Range: $19,8 - 44,1 \text{ kg/m}^2$; SD: $5,2 \text{ kg/m}^2$).

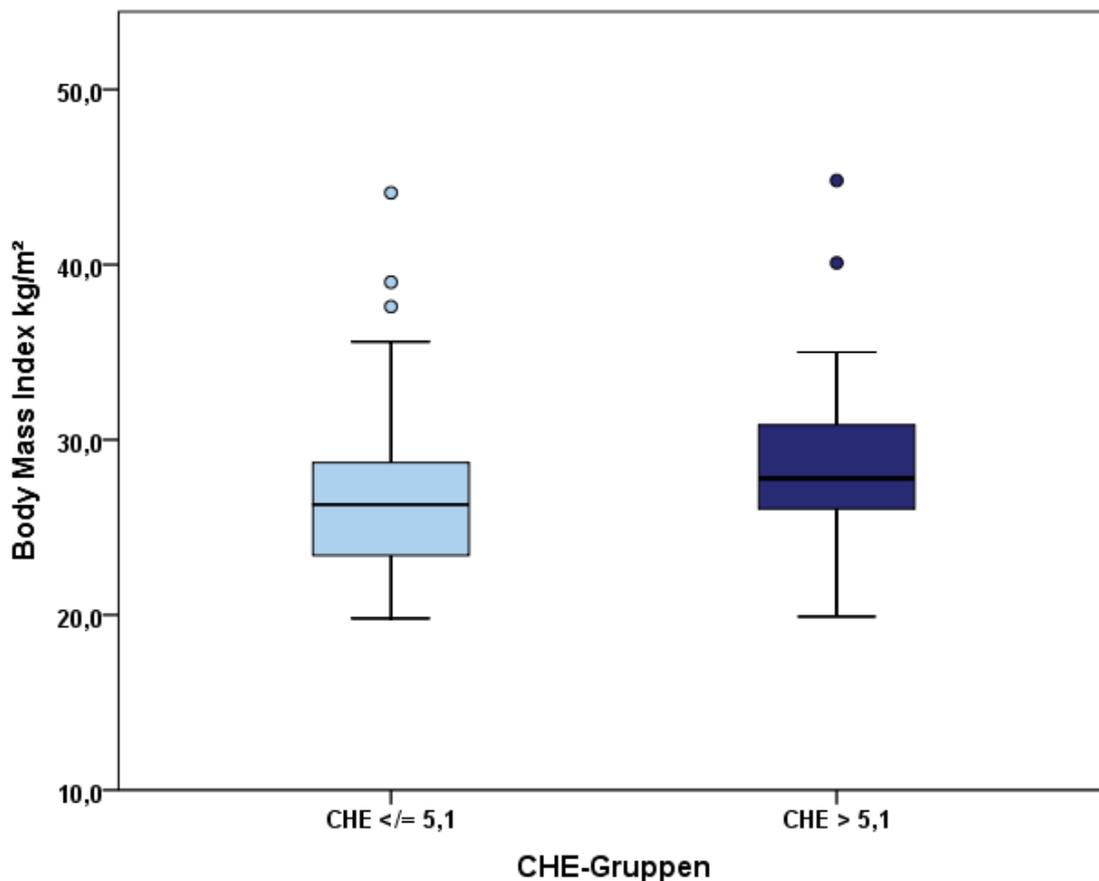


Abbildung 5: Body-Mass-Index in den Cholinesterase-Gruppen

4.2 Grunderkrankung

4.2.1 Art der Grunderkrankung

Die Grunderkrankungen wurden erfasst, um deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Patienten berücksichtigen zu können. Da bei insgesamt 18 (17,6 %) Patienten allerdings nicht nur eine sondern zwei Grunderkrankungen vorlagen, musste dies in die weitere Analyse miteinbezogen werden. 13 (12,7 %) Patienten hatten eine Leberzirrhose aufgrund einer Hepatitis-B-Infektion. Bei 32 (31,4 %) Patienten lag eine Hepatitis-C-Virus assoziierte Leberzirrhose vor. Eine äthyltoxische Leberzirrhose war bei 43 (42,2 %) Patienten zu finden, und stellte damit die häufigste Grunderkrankung dar. 8 (7,8 %) Patienten hatten eine Leberzirrhose aufgrund einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NASH bzw. NAFLD). Bei 9 Patienten (8,8 %) lag eine kryptogene Zirrhose vor. Insgesamt 10 (9,8 %) Patienten fielen unter die Kategorie sonstige Lebererkrankungen. Davon hatten 2 Patienten eine exotoxische Zirrhose, wohl aufgrund von Benzol. Ein Patient hatte eine primär biliäre Cholangitis (PBC). Ein weiterer Patient hatte als Grunderkrankung eine Hämochromatose. Je ein Patient wies eine NASH, ASH, Hepatitis B oder Hepatitis C ohne Zirrhose auf. Bei 5 (4,9 %) Patienten ließ sich keine Lebererkrankung nachweisen.

Mittels Chi-Quadrat-Test ließ sich zeigen, dass in Gruppe 1, mit einer Cholinesterase über 5,1 kU/l, signifikant häufiger eine Fettleber-Zirrhose ($p = 0,027$) oder keine Lebererkrankung ($p = 0,022$) vorlag. In Gruppe 2 hingegen lag als Grunderkrankung signifikant häufiger eine HCV-Zirrhose ($p = 0,003$) vor. Bezüglich des Vorliegens von HBV-Zirrhose ($p = 0,138$), äthyltoxischer Leberzirrhose ($p = 0,316$), kryptogener Zirrhose ($p = 0,295$) und sonstigen Lebererkrankungen ($p = 1,000$) ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen.

		Patientenanzahl			Chi- Quadrat- Test
		CHE > 5,1	CHE ≤ 5,1	Gesamt	
Art der Grund- erkrankung	HBV-Zirrhose	4 7,8 %	9 17,6 %	13 12,7 %	p = 0,138
	HCV-Zirrhose	9 17,6 %	23 45,1 %	32 31,4 %	p = 0,003
	Äthyltoxische Zirrhose	19 37,3 %	24 47,1 %	43 42,2 %	p = 0,316
	Fettleber- Zirrhose	7 13,7 %	1 2,0 %	8 7,8 %	p = 0,027
	Kryptogene Zirrhose	6 11,8 %	3 5,9 %	9 8,8 %	p = 0,295
	Sonstige Lebererkrankung	5 9,8 %	5 9,8 %	10 9,8 %	p = 1,000
	Keine Lebererkrankung	5 9,8 %	0 0,0 %	5 4,9 %	p = 0,022

Tabelle 3: Grunderkrankungen in den Cholinesterase-Gruppen (signifikante Unterschiede hervorgehoben)

4.2.2 Child-Pugh-Score

Zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose wurde der Child-Pugh-Score erfasst bzw. berechnet. Bei 59 (57,8 %) Patienten lag vor dem Start der TACE-Therapie ein Child-Pugh-Stadium A vor. 27 (26,5 %) Patienten wiesen ein Child-Pugh-Stadium B auf, wohingegen bei 5 (4,9 %) Patienten ein Stadium C vorlag. Bei 11 (10,8 %) Patienten ließ sich keine Leberzirrhose nachweisen und demzufolge auch kein Child-Pugh-Score berechnen.

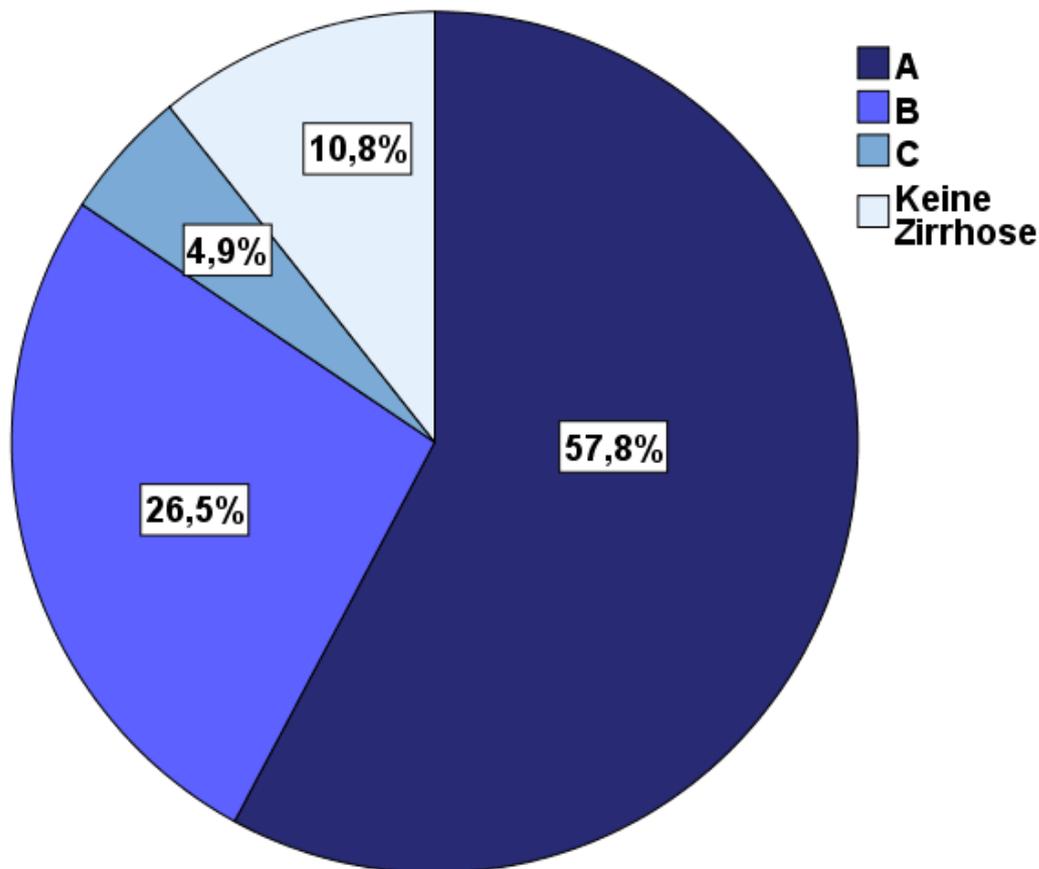


Abbildung 6: Verteilung des Child-Pugh-Scores im Patientenkollektiv

In Cholinesterase-Gruppe 1 hatten 34 (66,7 %) Patienten einen Child-Pugh Score A, 8 (15,7 %) Patienten B und ein (2,0 %) Patient C. 8 (15,7 %) Patienten zeigten keine Zirrhose. In Gruppe 2 wiesen 25 (49,0 %) Patienten einen Child-Pugh-Score A auf, 19 (37,3 %) Patienten B und 4 (7,8 %) C. Ein (2,0 %) Patient hatte keine Zirrhose.

Betrachtet man nur die Patienten, bei denen eine Leberzirrhose vorlag und sich demzufolge ein Child-Pugh-Score errechnen ließ, zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-Test: $p = 0,007$; $Z = -2,706$) zwischen den Gruppen. In Gruppe 1 lag häufiger ein Child-Pugh-Score A vor, wohingegen in Gruppe 2 häufiger ein Child-Pugh-Score B oder C vorlag.

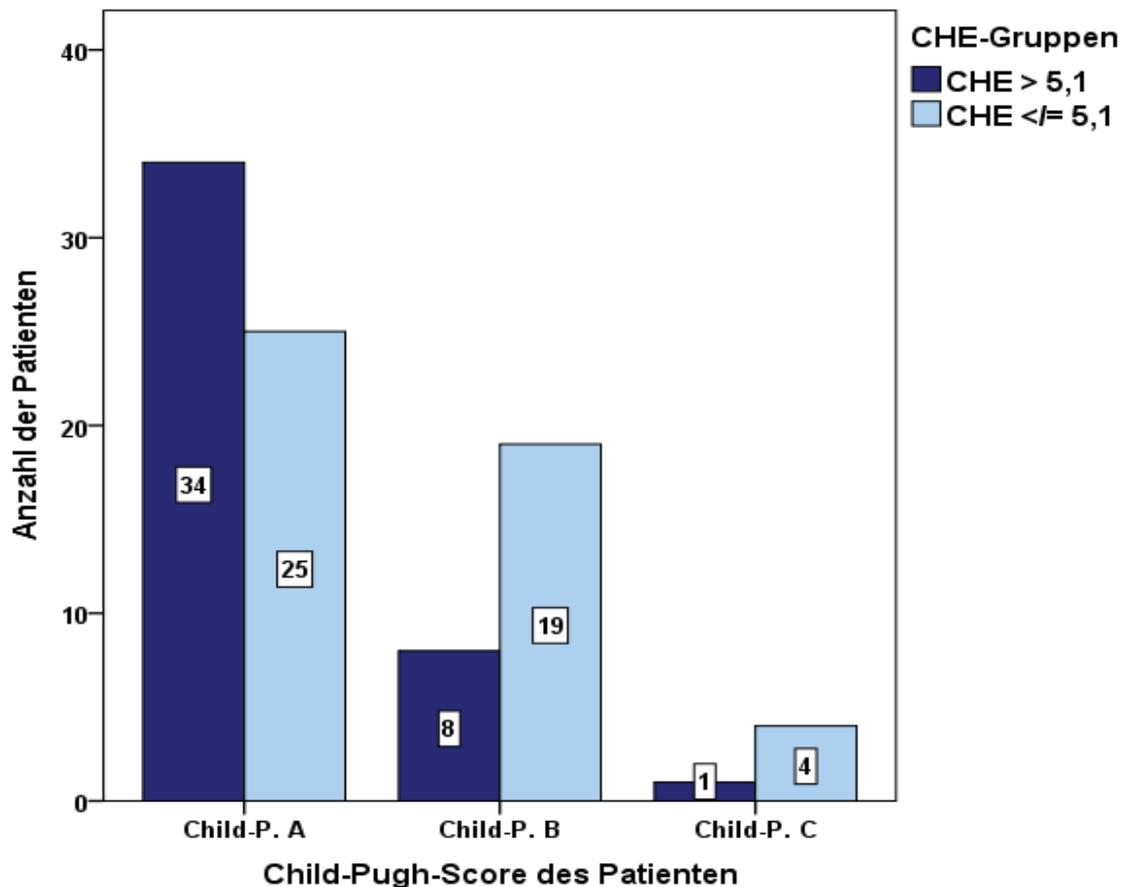


Abbildung 7: Child-Pugh-Score in den Cholinesterase-Gruppen

Zudem ergab sich eine negative Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Spearman: -0,233) des Child-Pugh-Scores mit dem präinterventionellen Cholinesterase-Wert. Dies stellt zwar eine geringe, aber signifikante ($p = 0,016$) Korrelation dar.

4.3 Tumorparameter

4.3.1 Tumorgröße und Anzahl der HCC-Herde

Der maximale Tumordurchmesser betrug im Schnitt 4,1 cm (Range: 0,8 – 9,5 cm; SD: 1,8 cm). 30 (29,4 %) Patienten hatten zu Beginn der TACE-Therapie einen Tumorherd. Bei 20 (19,6 %) Patienten lagen 2 HCC-Herde vor. 3 Herde waren bei 6 (5,9 %) Patienten zu finden. Bei 46 (45,1 %) Patienten lagen zu Beginn der TACE-Therapie 4 oder mehr Tumorherde, also ein multifokales HCC vor.

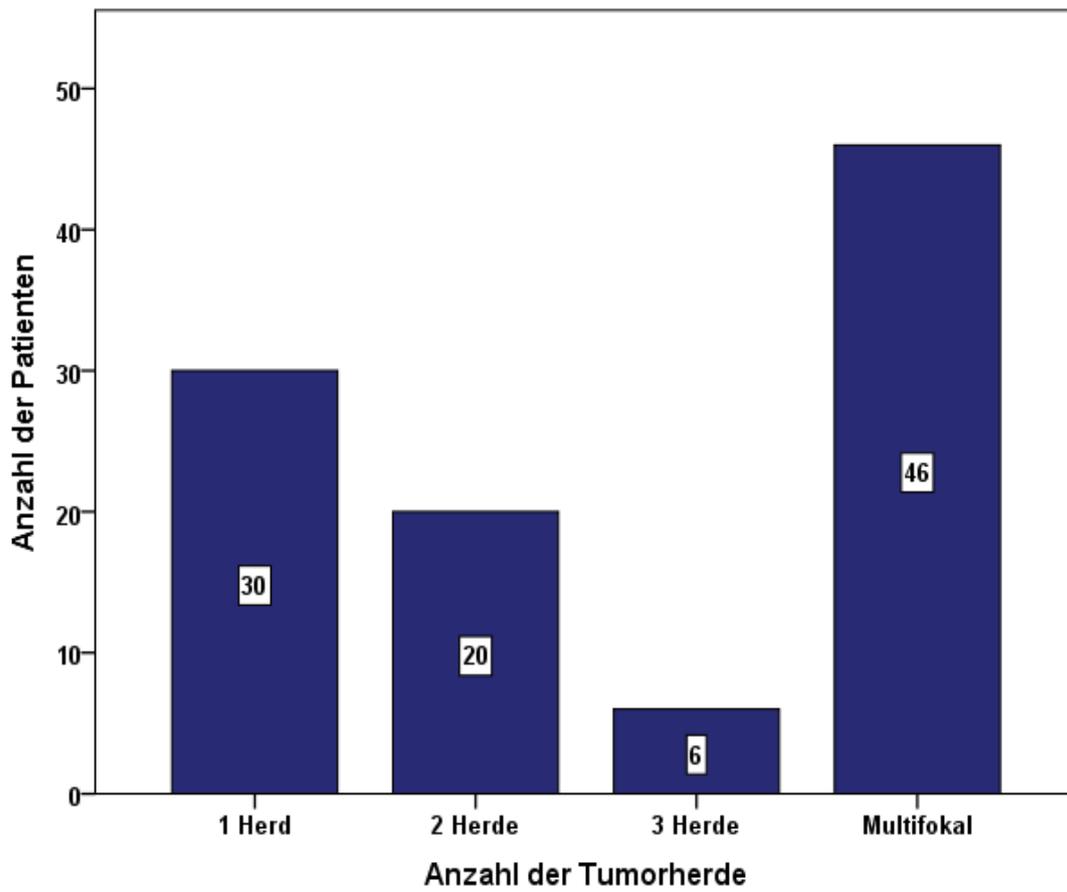


Abbildung 8: Anzahl der Tumorherde

Der maximale Tumordurchmesser in Cholinesterase-Gruppe 1 lag bei 4,3 cm (Range: 0,8 – 9,5 cm; SD: 2,1 cm) und in Gruppe 2 bei 4,0 cm (Range: 1,0 – 7,0 cm; SD: 1,6 cm). Dieser Unterschied ist nicht signifikant (T-Test: $p = 0,107$; T: 0,761).

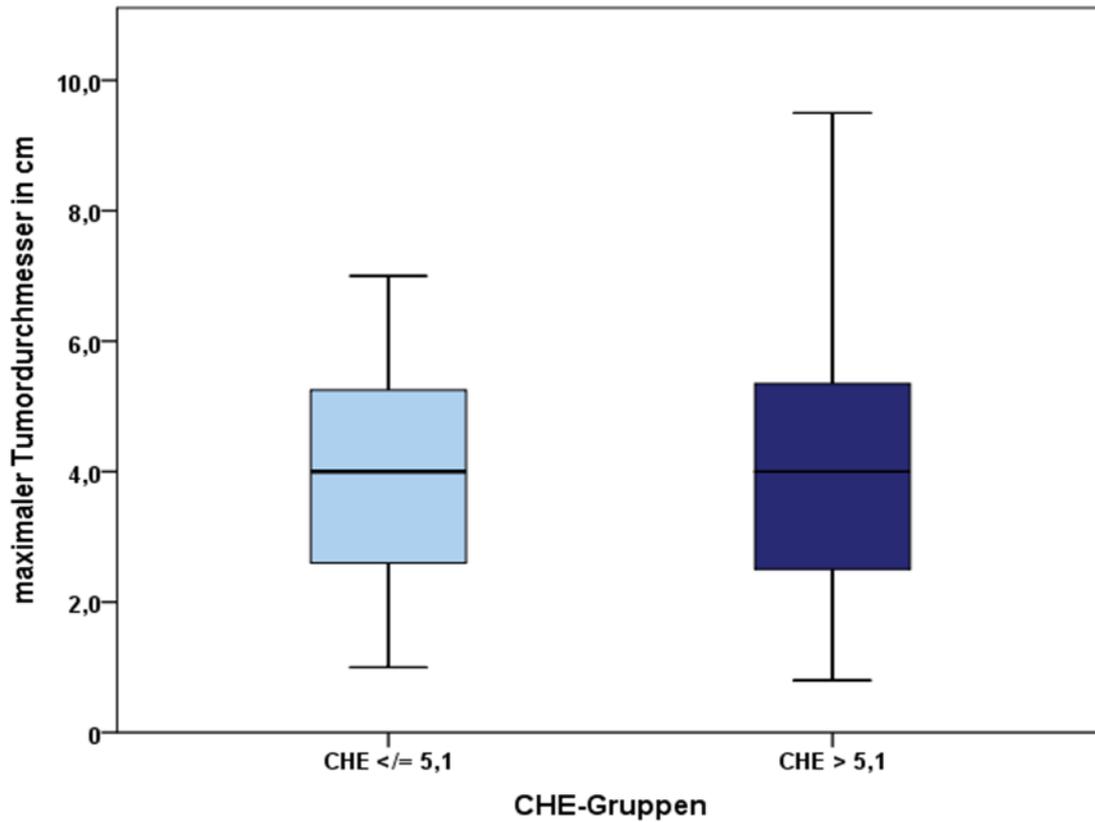


Abbildung 9: Maximaler Tumordurchmesser der Cholinesterase-Gruppen

Die Anzahl der Tumorherde verteilte sich wie in Tabelle 4 dargestellt auf die Cholinesterase Gruppen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-Test: $p = 0,775$; $Z = -0,286$).

		Patientenanzahl		
		CHE > 5,1	CHE ≤ 5,1	Gesamt
Anzahl der Tumorherde	1 Herd	16 31,4 %	14 27,5 %	30 29,4 %
	2 Herde	8 15,7 %	12 23,5 %	20 19,6 %
	3 Herde	2 3,9 %	4 7,8 %	6 5,9 %
	Multifokal	25 49,0 %	21 41,2 %	46 45,1 %

Tabelle 4: Anzahl der Tumorherde in den Cholinesterase-Gruppen

4.3.2 Portalveneninvasion

Bei 4 (3,9 %) Patienten lag zu Beginn der TACE-Therapie bereits eine Portalveneninvasion vor. Bei 5 (4,9 %) weiteren Patienten trat im Verlauf der Therapie eine Portalveneninvasion auf. 93 (91,2 %) Patienten wiesen weder zu Beginn noch im Verlauf der TACE-Therapie eine Portalveneninvasion auf. Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 hatten jeweils 2 (3,9 %) Patienten eine Portalveneninvasion zum Zeitpunkt der ersten TACE. In Gruppe 1 entwickelten 3 (5,9 %) Patienten im Verlauf eine Portalveneninvasion, in Gruppe 2 hingegen 2 (3,9 %) Patienten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,900$) zwischen den Gruppen.

4.3.3 Histologie

Das HCC wurde bei 65 (63,7 %) Patienten durch eine Histologie, bzw. Pathologie nach Leberresektion oder Lebertransplantation gesichert. Bei 37 (36,3 %) Patienten lag weder eine Histologie noch eine Pathologie vor. In Gruppe 1 lag bei 33 (64,7 %) Patienten eine Histologie vor und bei 18 (35,3 %) Patienten nicht. Bei 32 (62,7 %) Patienten in Gruppe 2 wurde das HCC durch eine Histologie gesichert und bei 19 (37,3 %) Patienten nicht. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,837$).

4.3.4 TNM-Stadium und Tumordifferenzierung

Lediglich bei 16 (15,7 %) Patienten konnte retrospektiv ein Tumorstadium nach TNM-Klassifikation vor Beginn der TACE-Therapie ermittelt werden, wohingegen dies bei 86 (84,3 %) Patienten nicht möglich war. Von den 16 Patienten, wiesen 7 (6,9 %) ein TNM-Stadium 1 auf. 6 (5,9 %) Patienten hatten ein Stadium 2. Bei 2 (2,0 %) Patienten zeigte sich ein Stadium 3a und ein (1,0 %) Patient wies ein Stadium 3c, hier mit Lymphknotenbefall, auf. Bei 29 (28,4 %) Patienten ließ sich retrospektiv der Grad der Tumordifferenzierung erörtern. Davon zeigten 11 (10,8 %) Patienten ein Tumorigrad G1. Bei 16 (15,7 %) Patienten lag ein Tumorigrad G2 vor und 2 (2,0 %) Patienten zeigten ein Tumorigrad G3. Bei 73 (71,6 %) Patienten ließ sich kein Grad der Tumordifferenzierung herausfinden.

Hinsichtlich TNM-Stadium (Mann-Whitney-Test: $p = 0,459$; $Z = -0,740$) und Tumorgrading (Mann-Whitney-Test: $p = 0,823$; $Z = -0,224$) ergaben sich zwischen den Cholinesterase-Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

4.3.5 HCC Klassifikation nach BCLC-Score

Im Kollektiv lag bei 2 (2,0 %) Patienten vor Beginn der TACE-Therapie ein BCLC-Score 0 vor. Insgesamt 32 (31,5 %) Patienten zeigten einen BCLC-Score A, wobei 9 (8,8 %) Patienten ein Stadium A1 – 2, 13 (12,7 %) Patienten ein Stadium A3 und 10 (9,8 %) Patienten ein Stadium A4 aufwiesen. Am häufigsten, bei 66 (64,7 %) Patienten, lag ein BCLC-Score B vor. 2 (2,0 %) Patienten wiesen zum Zeitpunkt der ersten TACE-Therapie bereits einen BCLC-Score C auf.

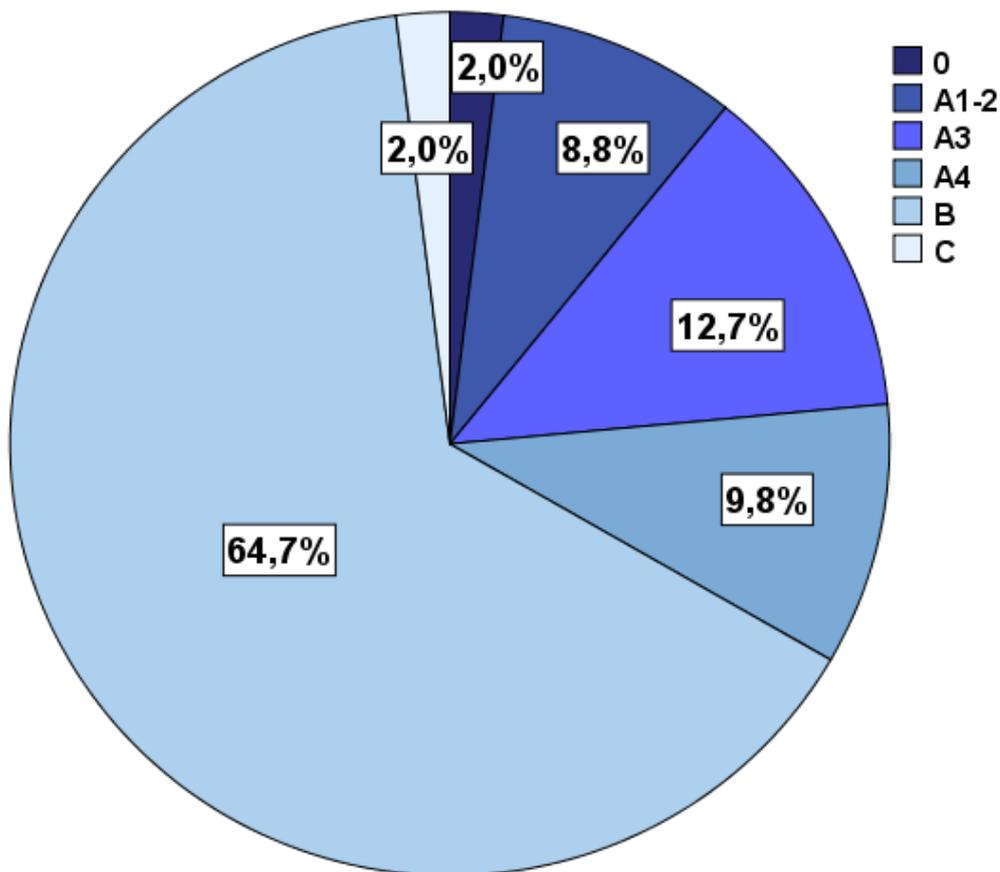


Abbildung 10: Verteilung des BCLC-Scores im Patientenkollektiv

Zwischen den Cholinesterase-Gruppen zeigten sich, wie in Tabelle 5 dargestellt, keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-Test: $p = 0,543$; $Z = -0,609$).

		Patientenanzahl		
		CHE > 5,1	CHE ≤ 5,1	Gesamt
BCLC-Score	BCLC 0	2 3,9 %	0 0,0 %	2 2,0 %
	BCLC A1-2	7 13,7 %	2 3,9 %	9 8,8 %
	BCLC A3	2 3,9 %	11 21,6 %	13 12,7 %
	BCLC A4	4 7,8 %	6 11,8 %	10 9,8 %
	BCLC B	34 66,7 %	32 62,7 %	66 64,7 %
	BCLC C	2 3,9 %	0 0,0 %	2 2,0 %
Gesamt		51 100,0 %	51 100,0 %	102 100,0 %

Tabelle 5: BCLC-Score in den Cholinesterase-Gruppen

4.3.6 Rezidiv

Bei 12 (11,8 %) Patienten lag zum Zeitpunkt der erstmaligen TACE-Therapie bereits ein Rezidiv des hepatozellulären Karzinoms vor. In Gruppe 1 lag bei 8 (15,7 %) Patienten ein Rezidiv vor, in Gruppe 2 hingegen bei 4 (7,8 %) Patienten. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat: $p = 0,219$).

4.4 Vor-, Begleit- und Nachbehandlungen

4.4.1 Vorbehandlungen

Bei 18 (17,6 %) Patienten wurden Vorbehandlungen durchgeführt. Davon bekamen 2 (2,0 %) Patienten 2 Vorbehandlungen. 10 (9,8 %) Patienten wurden bereits vor der ersten TACE operiert. Die Operation bzw. Leberteilresektion stellt somit die häufigste Vorbehandlung dar. 6 (5,9 %) Patienten wurden mit einer RFA behandelt. Bei einem (1,0 %) Patienten wurde eine PEI durchgeführt. 3 (2,9 %) Patienten bekamen eine Chemotherapie mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib.

In Gruppe 1 wurde bei 10 (19,6 %) Patienten eine Vorbehandlung durchgeführt, von diesen bekamen 2 (3,9 %) Patienten zwei Vorbehandlungen. In Gruppe 2 bekamen 8 (15,7 %) Patienten eine Vorbehandlung. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Chi-Quadrat: $p = 0,603$). Hinsichtlich der Art der Vorbehandlung zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

		Patientenanzahl			Chi-Quadrat-Test
		CHE > 5,1	CHE ≤ 5,1	Gesamt	
RFA als Vorbehandlung durchgeführt?	ja	4 7,8 %	2 3,9 %	6 5,9 %	$p = 0,400$
	nein	47 92,2 %	49 96,1 %	96 94,1 %	
OP als Vorbehandlung durchgeführt?	ja	7 13,7 %	3 5,9 %	10 9,8 %	$p = 0,183$
	nein	44 86,3 %	48 94,1 %	92 90,2 %	
PEI als Vorbehandlung durchgeführt?	ja	0 0,0 %	1 2,0 %	1 1,0 %	$p = 0,315$
	nein	51 100,0 %	50 98,0 %	101 99,0 %	
Sorafenib als Vorbehandlung durchgeführt?	ja	1 2,0 %	2 3,9 %	3 2,9 %	$p = 0,558$
	nein	50 98,0 %	49 96,1 %	99 97,1 %	

Tabelle 6: Vorbehandlungen in den Cholinesterase-Gruppen

4.4.2 Begleittherapie

Insgesamt 20 (19,6 %) Patienten bekamen eine Kombinationstherapie. Hiervon wurde bei 17 (16,7 %) Patienten eine RFA, entweder direkt als Doppeltherapie, zwischen den TACEs oder direkt im Anschluss durchgeführt. 3 (2,9 %) Patienten bekamen zwischen den TACEs eine Leberresektion. In Gruppe 1 wurde bei 13 (25,5 %) Patienten eine Begleittherapie durchgeführt, in Gruppe 2 bei 7 (13,7 %) Patienten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,135$).

Hinsichtlich der Art der Begleittherapie ergaben sich, wie in Tabelle 7 dargestellt, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Cholinesterase-Gruppen.

		Patientenanzahl			Chi- Quadrat- Test
		CHE > 5,1	CHE ≤ 5,1	Gesamt	
RFA zwischen TACEs durchgeführt?	ja	2 3,9 %	3 5,9 %	5 4,9 %	p = 0,647
	nein	49 96,1 %	48 94,1 %	97 95,1 %	
RFA als Doppeltherapie durchgeführt?	ja	5 9,8 %	1 2,0 %	6 5,9 %	p = 0,092
	nein	46 90,2 %	50 98,0 %	96 94,1 %	
RFA direkt im Anschluss an TACEs durchgeführt?	ja	3 5,9 %	3 5,9 %	6 5,9 %	p = 1,000
	nein	48 94,1 %	48 94,1 %	96 94,1 %	
OP als Begleittherapie durchgeführt?	ja	3 5,9 %	0 0,0 %	3 2,9 %	p = 0,079
	nein	48 94,1 %	51 100,0 %	99 97,1 %	

Tabelle 7: Begleittherapie in den Cholinesterase-Gruppen

4.4.3 Nachbehandlungen

Bei 78 (76,5 %) Patienten wurden im Anschluss an die erste TACE-Therapie noch Nachbehandlungen durchgeführt. Insgesamt 13 (12,7 %) Patienten wurden mit 2 Therapiearten behandelt.

Die Lebertransplantation war in unserer Studie die häufigste Folgebehandlung. Sie wurde bei 30 (29,4 %) Patienten durchgeführt. 10 (9,8 %) Patienten wurden nach der ersten TACE mittels Leberresektion behandelt. Bei 17 (16,7 %) Patienten wurde eine RFA als Nachbehandlung angewandt. 9 (8,8 %) Patienten wurden mittels SIRT behandelt. Bei 25 (24,5 %) Patienten wurde eine palliative Therapie mit Sorafenib durchgeführt. Bei insgesamt 50 (49,0 %) Patienten wurde

also im Anschluss an die TACE eine kurative Therapie (Leberresektion- oder Transplantation und RFA) durchgeführt. 31 (30,4 %) Patienten wurden nach der TACE noch mit einer anderen palliativen Folgebehandlung (SIRT oder Sorafenib) therapiert. 3 (2,9 %) Patienten bekamen im Anschluss an die transarterielle Chemoembolisation sowohl eine kurative als auch eine palliative Therapie.

In Gruppe 1 wurde bei 42 (82,4 %) Patienten eine Nachbehandlung durchgeführt und in Gruppe 2 bei 36 (70,6 %) Patienten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,161$). Es zeigte sich, dass in Gruppe 1 signifikant häufiger eine Operation (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,046$) durchgeführt wurde. Bei den übrigen Nachbehandlungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

		Patientenanzahl			Chi-Quadrat-Test
		CHE > 5,1	CHE ≤ 5,1	Gesamt	
LTX als Nachbehandlung durchgeführt?	ja	12 23,5 %	18 35,3 %	30 29,4 %	$p = 0,192$
	nein	39 76,5 %	33 64,7 %	72 70,6 %	
OP als Nachbehandlung durchgeführt?	ja	8 15,7 %	2 3,9 %	10 9,8 %	$p = 0,046$
	nein	43 84,3 %	49 96,1 %	92 90,2 %	
RFA als Nachbehandlung durchgeführt?	ja	10 19,6 %	7 13,7 %	17 16,7 %	$p = 0,425$
	nein	41 80,4 %	44 86,3 %	85 83,3 %	
SIRT als Nachbehandlung durchgeführt?	ja	7 13,7 %	2 3,9 %	9 8,8 %	$p = 0,081$
	nein	44 86,3 %	49 96,1 %	93 91,2 %	
Sorafenib als Nachbehandlung durchgeführt?	ja	14 27,5 %	11 21,6 %	25 24,5 %	$p = 0,490$
	nein	37 72,5 %	40 78,4 %	77 75,5 %	

Tabelle 8: Nachbehandlungen in den Cholinesterase-Gruppen (signifikante Unterschiede hervorgehoben)

4.5 TACE-Therapie

4.5.1 Anzahl der TACE-Behandlungen

Insgesamt erhielten alle Patienten zusammen 270 TACE-Behandlungen. Durchschnittlich wurden pro Patient 2,7 (Range: 1 – 8 TACE-Therapien; SD: 1,6 TACE-Therapien) TACE-Behandlungen durchgeführt. 27 (26,5 %) Patienten bekamen nur eine TACE-Therapie und bei 2 (2,0 %) Patienten wurden 8 TACE-Behandlungen durchgeführt.

Zwischen den Cholinesterase-Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-Test: $p = 0,322$; $Z = -0,991$) hinsichtlich der Anzahl der durchgeführten TACE-Behandlungen. In Gruppe 1 bekamen die Patienten im Durchschnitt 2,8 TACEs. In Gruppe 2 wurden durchschnittlich 2,5 TACE-Behandlungen durchgeführt.

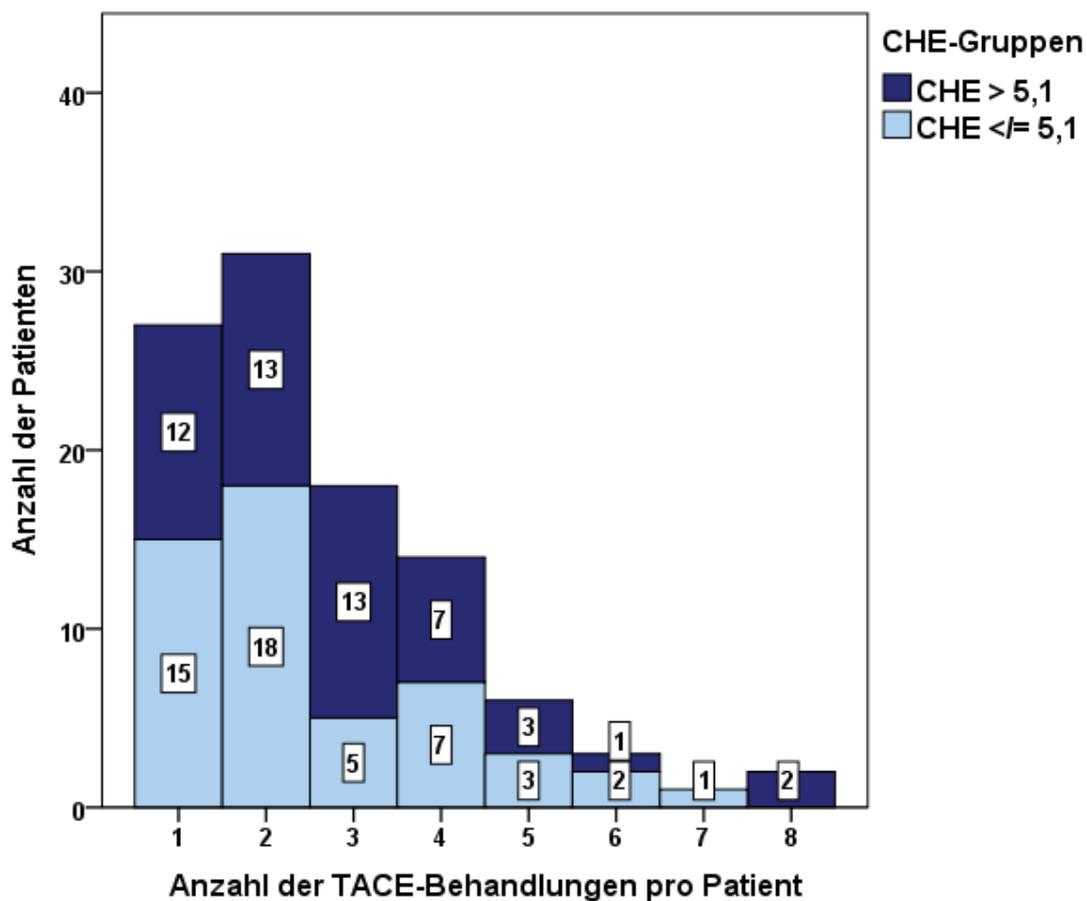


Abbildung 11: Anzahl der TACE-Behandlungen pro Patient

4.5.2 TACE-Verfahren

Bei der ersten TACE wurde in 91 (89,2 %) Fällen Epirubicin (bei 35 (34,3 %) Fällen mit dem Handelsnamen Farmorubicin bezeichnet) eingesetzt. Fünfmal (4,9 %) kam Doxorubicin zum Einsatz. In 6 (5,9 %) Fällen ließ sich das verwendete Zytostatikum retrospektiv nicht mehr eindeutig ermitteln. Bei einem (1,0 %) Patienten kam als Embolisat Lipiodol in Kombination mit Epirubicin zum Einsatz. Bei den übrigen 101 (99,0 %) Patienten wurden Mikropartikel (DEBs) verwendet.

Zwischen den Cholinesterase-Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,900$) hinsichtlich der Art des eingesetzten Chemotherapeutikums bei der ersten TACE. In Gruppe 1 wurde bei 46 (90,2 %) Patienten Epirubicin und bei 2 (3,9 %) Patienten Doxorubicin eingesetzt. In Gruppe 2 kam in 45 (88,2 %) Fällen Epirubicin und in 3 (5,9 %) Fällen Doxorubicin zum Einsatz. In beiden Gruppen war bei je 3 (5,9 %) Patienten das Verfahren bei der ersten TACE retrospektiv nicht eindeutig ermittelbar.

4.5.3 Nebenwirkungen der TACE-Therapie

Bei 38 (37,3 %) Patienten wurde bei einer der durchgeführten TACE-Behandlungen eine unerwünschte Nebenwirkung registriert. Dabei traten bei 13 (12,7 %) Patienten zweimal, und bei 3 (2,9 %) Patienten sogar drei oder mehrmal Nebenwirkungen auf.

Am häufigsten traten Oberbauchschmerzen auf. Dies geschah bei 13 (12,7 %) Patienten. 6 (5,9 %) Patienten litten unter Übelkeit oder Erbrechen. 5 (4,9 %) Patienten wiesen Einblutungen in das Tumorbett auf. Ebenfalls 5 (4,9 %) Patienten beklagten eine postinterventionelle Infektion. 4 (3,9 %) Patienten hatten nach einer TACE-Behandlung Fieber. Bei 3 (2,9 %) Patienten zeigte sich postinterventionell ein Paravasat. Ein (1,0 %) Patient verstarb nach einer TACE-Therapie an deren Nebenwirkungen. Bei Insgesamt 18 (17,6 %) Patienten traten sonstige Nebenwirkungen auf. Des Weiteren traten bei jeweils 2 (2,0 %) Patienten folgende unerwünschte Nebenwirkungen auf: Müdigkeit, Aneurysma

spurium, Nierenversagen, Enzephalopathie, Hämatombildung und unspezifische Schmerzen. Je ein (1,0 %) weiterer Patient beklagte folgende Nebenwirkungen: Hypotonie, Milzinfarkt, Pankreatitis, Gallenblasenhydrops, Pleuraerguss und Thrombozytenabfall. Zudem zeigte sich bei 40 (39,2 %) Patienten ein postinterventioneller Transaminasenanstieg nach der ersten TACE.

Zwischen den Cholinesterase-Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen.

		Patientenanzahl			Chi- Quadrat- Test
		CHE > 5,1	CHE ≤ 5,1	Gesamt	
Neben- wirkungen	Oberbauch- schmerzen	6 11,8 %	7 13,7 %	13 12,7 %	p = 0,767
	Übelkeit und Erbrechen	3 5,9 %	3 5,9 %	6 5,9 %	p = 1,000
	Einblutungen in das Tumorbett	2 3,9 %	3 5,9 %	5 4,9 %	p = 0,647
	Infektionen	3 5,9 %	2 3,9 %	5 4,9 %	p = 0,647
	Fieber	2 3,9 %	2 3,9 %	4 3,9 %	p = 1,000
	Paravasat	2 3,9 %	1 2,0 %	3 2,9 %	p = 0,558
	Sonstige	8 15,7 %	10 19,6 %	18 17,6 %	p = 0,603
	Transaminasen -anstieg	21 41,2 %	19 37,3 %	40 39,2 %	p = 0,685

Tabelle 9: Nebenwirkungen in den Cholinesterase-Gruppen

4.6 Laborparameter

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die erfassten Laborparameter:

	CHE kU/l	AFP µg/l	Albumin g/dl	INR	GOT U/l	GPT U/l	µGT U/l	Bilirubin mg/dl	LDH U/l
Patienten- anzahl	102	79	78	102	101	102	102	102	100
Mittelwert	5,2	247	3,7	1,2	68,2	56,7	168	1,36	205
Median	5,2	11,0	3,8	1,1	54,0	42,0	114	1,10	194
Minimum	1,4	1,0	0,9	0,6	11	12	22	0,3	102
Maximum	13,3	6951	4,9	1,8	226	181	758	9,0	611
Standard- abweichung	2,6	873	0,66	0,18	45,4	38,4	168	1,07	62,9

Tabelle 10: Übersicht der präinterventionellen Laborwerte

4.6.1 Cholinesterase (CHE)

Der Mittelwert der präinterventionellen Cholinesterase lag bei 5,2 kU/l (Median: 5,15 kU/l; Range: 1,4 – 13,3 kU/l; SD: 11,9 kU/l). Der Referenzbereich zur Zeit der Datenerhebung an der Universität Tübingen betrug 4,9 – 12 kU/l. Die Patienten wurden zu Analyse Zwecken in 2 Gruppen eingeteilt. Der Cut-off-Wert wurde auf 5,1 kU/l festgelegt, sodass je 51 (50 %) Patienten einen präinterventionellen CHE-Wert von > 5,1 kU/l (Gruppe 1; Mittelwert: 3,0 kU/l; SD: 1,1 kU/l) und ≤ 5,1 kU/l (Gruppe 2; Mittelwert 7,4 kU/l; SD 1,6 kU/l) aufwiesen.

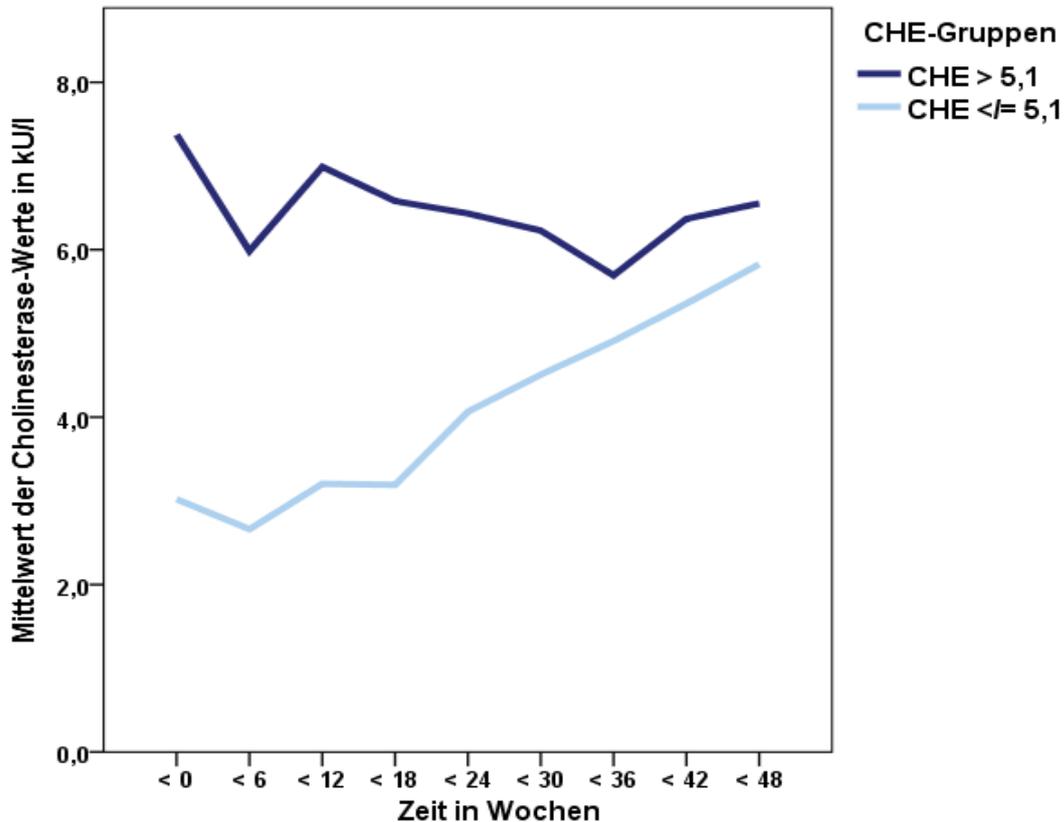


Abbildung 12: Verlauf der Cholinesterase-Werte

Darüber hinaus wurde die Korrelation der Cholinesterase mit anderen Laborparametern untersucht. Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation mit dem präinterventionellen Albumin-Spiegel (Korrelationskoeffizient nach Pearson: $r = 0,717$; $p < 0,001$) und dem Quick-Wert ($r = 0,408$; $p < 0,001$). Zudem ergab sich eine signifikant negative Korrelation mit dem INR ($r = -0,420$; $p < 0,001$), dem GOT-Spiegel ($r = -0,426$; $p < 0,001$), dem Bilirubin-Wert ($r = -0,329$; $p = 0,001$) und der Laktatdehydrogenase ($r = -0,203$; $p = 0,042$).

4.6.2 Alpha-1-Fetoprotein (AFP)

Der präinterventionelle AFP-Wert konnte bei 79 (77,5 %) Patienten ermittelt werden. Der Mittelwert betrug 246,8 µg/l (Median: 11,0 µg/l; Range: 1- 6951 µg/l; SD: 872,8 µg/l). Der Referenzbereich lag zum Zeitpunkt der Analyse bei < 8 µg/l für Männer und < 6 µg/l für Frauen von 15 – 55 Jahren. Demzufolge hatten 51 (50,0 %) Patienten einen erhöhten AFP-Spiegel. 28 (27,5 %) Patienten hatten dagegen einen normwertigen AFP-Wert. Die hohe Standardabweichung

resultiert aus großen Unterschieden bei den AFP-Werten. Zu Analyse Zwecken wurde der Cut-off-Wert analog zum Referenzbereich auf 8 µg/l festgelegt.

In Gruppe 1 wiesen 20 (39,2 %) Patienten einen erhöhten präinterventionellen AFP-Spiegel auf, in Gruppe 2 31 (60,8 %) Patienten. Der Mittelwert in Gruppe 1 betrug 139,8 µg/l (Median: 8,5 µg/l; Range: 1- 1526 µg/l; SD: 306,7 µg/l) und in Gruppe 2 336,4 µg/l (Median: 18,0 µg/l; Range: 2- 6951 µg/l; SD: 1158,1 µg/l). Der Unterschied ist nicht signifikant (Mann-Whitney-Test: $p = 0,231$; $Z = -1.198$).

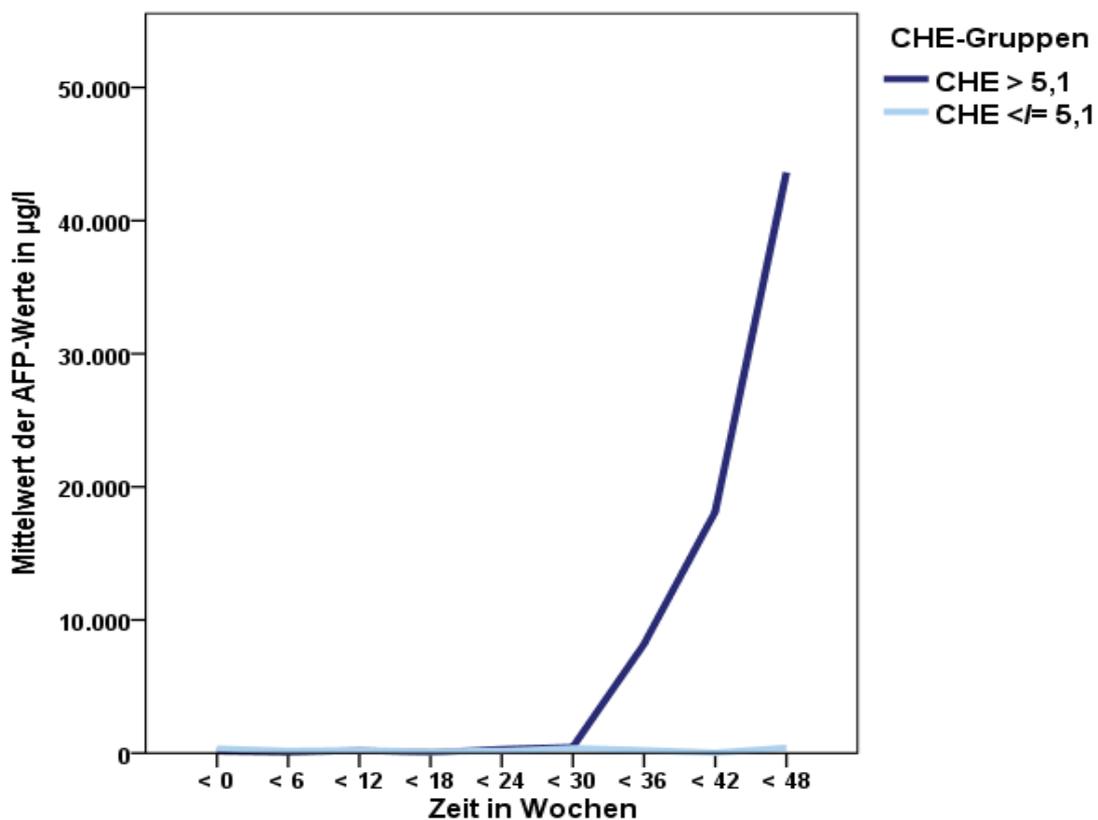


Abbildung 13: Verlauf der AFP-Werte

Im Verlauf zeigte sich ein starker Anstieg des AFP-Spiegels in Gruppe 1. Dieser Unterschied des durchschnittlichen AFP-Spiegels im Zeitraum 42 – 48 Wochen nach der ersten TACE kommt durch Ausreißer in Gruppe 1 zustande und spiegelt sich weder im Median (Gruppe 1: 4,0 µg/l bzw. Gruppe 2: 6,0 µg/l) noch im statistischen Test (Mann-Whitney-Test: $p = 0,913$; $Z = -0,150$) wieder.

4.6.3 Albumin (Plasma)

Der Albumin-Wert im Plasma konnte präinterventionell bei 78 (76,5 %) Patienten ermittelt werden. Der Mittelwert betrug 3,7 g/dl (Median: 3,8 g/dl; Range: 0,9 – 4,9 g/dl; SD: 0,66 g/dl). Der Referenzbereich betrug 3,0 – 5,0 g/dl. Der Cut-Off-Wert wurde orientierend an Median und Mittelwert auf 3,7 g/dl festgelegt.

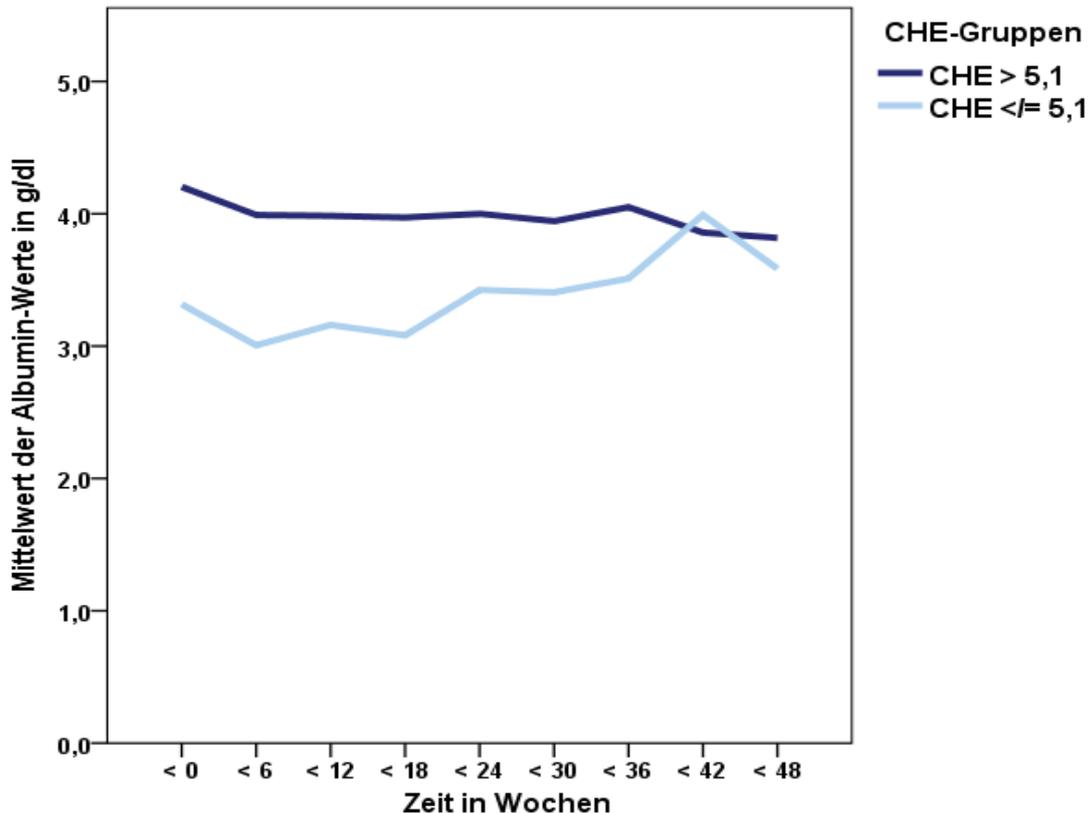


Abbildung 14: Verlauf der Albumin-Werte

Der Mittelwert in Gruppe 1 betrug 4,2 g/dl (Median: 4,2 g/dl; Range: 3,4 – 4,9 g/dl; SD: 0,34 g/dl). Im Vergleich dazu betrug er in Gruppe 2 3,3 g/dl (Median: 3,4 g/dl; Range: 0,9 – 4,2 g/dl; SD: 0,58 g/dl). Dieser Unterschied ist signifikant (Mann-Whitney-Test: $p < 0,001$; $Z = -6,665$). In Gruppe 1 hatte kein Patient einen zu niedrigen Albumin-Wert vor der ersten TACE, in Gruppe 2 hingegen hatten 9 (17,6 %) Patienten einen Albumin-Wert unterhalb des Referenzbereiches.

4.6.4 International Normalized Ratio (INR)

Bei allen 102 Patienten konnte der präinterventionelle INR bestimmt werden. Der Mittelwert betrug 1,2 (Median: 1,1; Range: 0,6 – 1,8; SD: 0,18). Der Referenzbereich zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug 0,85 – 1,2. Ein (1,0 %) Patient hatte einen zu niedrigen INR, 75 (73,5 %) Patienten hatten einen normwertigen INR und 26 (25,5 %) Patienten hatten einen erhöhten INR.

In Gruppe 1 betrug der Mittelwert des präinterventionellen INR 1,1 (Median: 1,1; Range: 0,6 – 1,5; SD: 0,15) und in Gruppe 2 1,2 (Median: 1,2; Range: 1,0 – 1,8; SD: 0,17). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist signifikant (Mann-Whitney-Test: $p < 0,001$; $Z = -4,669$). In Gruppe 1 hatten 6 (11,8 %) Patienten einen erhöhten INR, in Gruppe 2 hingegen 20 (39,2 %) Patienten.

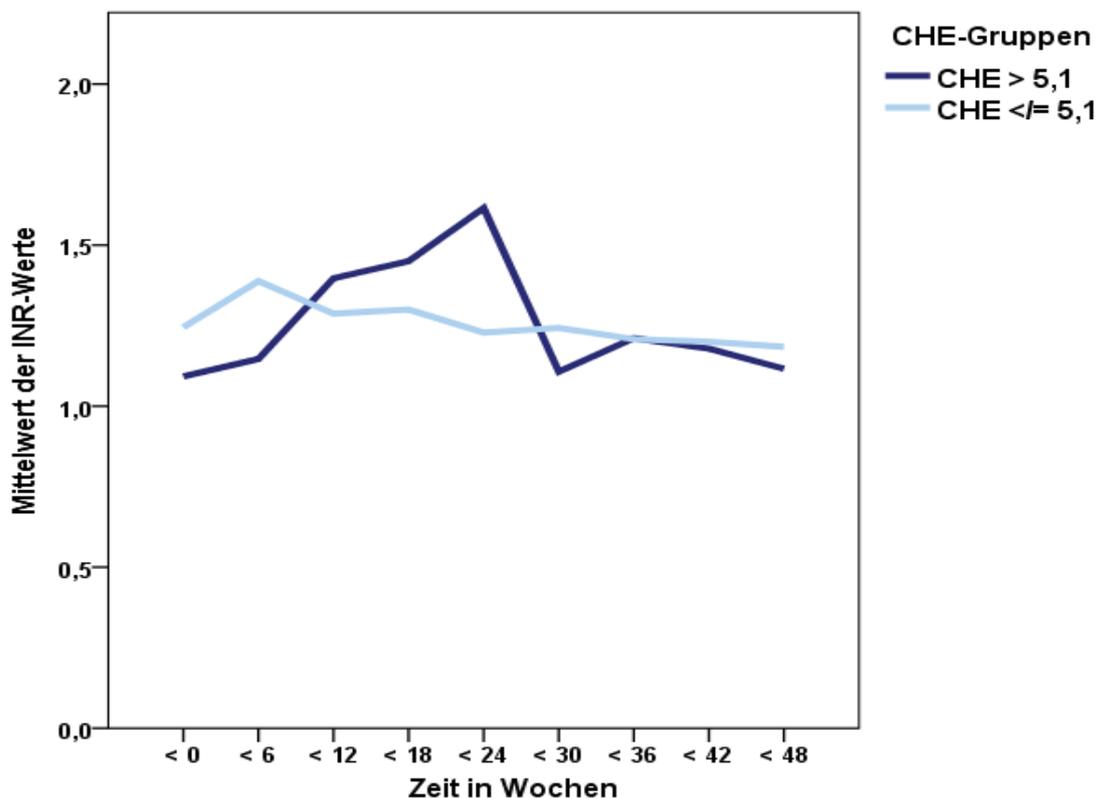


Abbildung 15: Verlauf der INR-Werte

4.6.5 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Der GOT-Wert vor der ersten TACE konnte bei 101 (99,0 %) von 102 Patienten ermittelt werden. Der Mittelwert betrug 68,2 U/l (Median 54,0 U/l; Range: 11 – 226 U/l; SD: 45,4 U/l). Der Referenzbereich zum Zeitpunkt der Datenerhebung war < 35 U/l für Frauen und < 50 U/l für Männer. So hatten präinterventionell 60 (58,8 %) Patienten (12 Frauen und 48 Männer) eine erhöhte GOT. Der Cut-off-Wert wurde analog zum Referenzbereich für Männer auf 50 U/l festgelegt.

Der Mittelwert der präinterventionellen GOT betrug in Gruppe 1 49,3 U/l (Median: 45,5 U/l; Range: 22 – 139 U/l; SD: 22,7 U/l) und in Gruppe 2 86,6 U/l (Median: 68,0 U/l; Range: 11 – 226 U/l; SD: 53,9 U/l). Dieser Unterschied ist signifikant (Mann-Whitney-Test: $p < 0,001$; $Z = -3,927$). In Gruppe 1 hatten 22 (43,1 %) Patienten (5 Frauen, 14 Männer) eine erhöhte GOT und in Gruppe 2 38 (74,5 %) Patienten (7 Frauen, 31 Männer). Postinterventionell zeigte sich ein deutlicher GOT-Anstieg in beiden Cholinesterase-Gruppen.

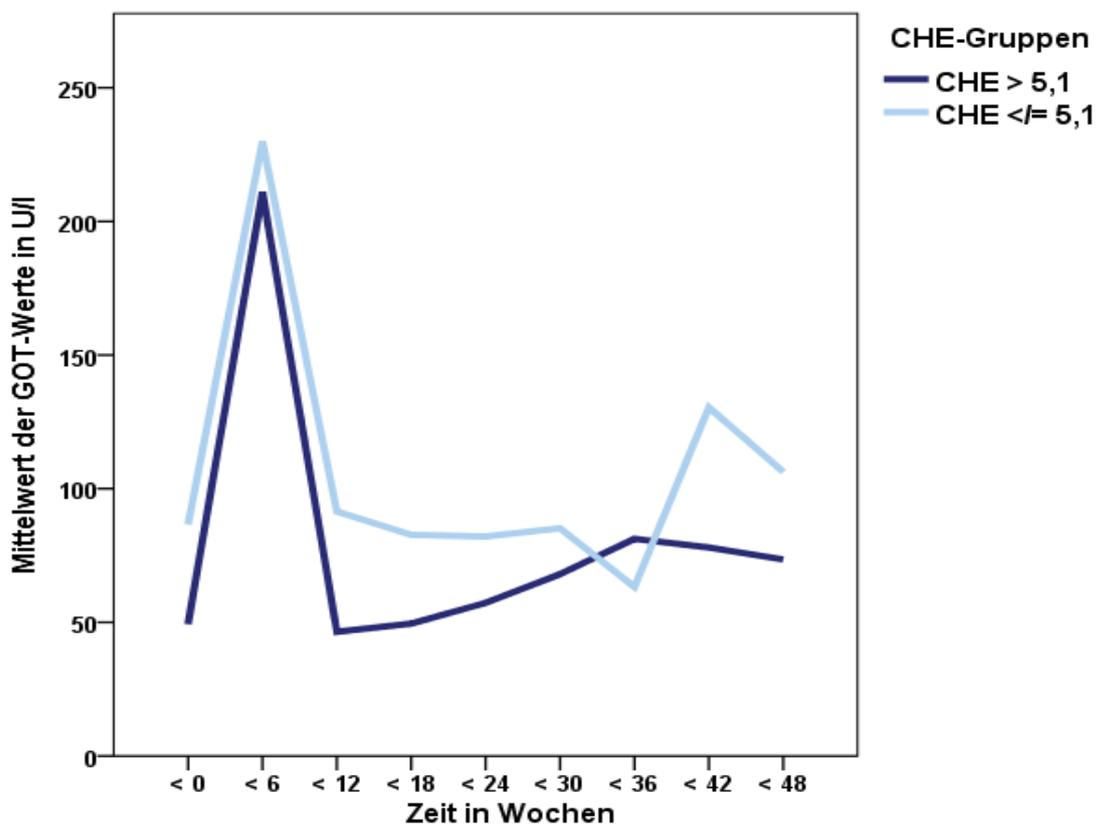


Abbildung 16: Verlauf der GOT-Werte

4.6.6 Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Vor der ersten TACE konnte bei allen 102 Patienten der GPT-Wert ermittelt werden. Der Mittelwert betrug 56,7 U/l (Median 42,0 U/l; Range: 12 – 181 U/l; SD: 38,4 U/l). Der Referenzbereich zum Zeitpunkt der Datenerhebung war < 34 U/l für Frauen und < 50 U/l für Männer. So hatten präinterventionell 43 (42,2 %) Patienten (8 Frauen und 35 Männer) eine erhöhte GPT. Der Cut-off-Wert wurde analog zum Referenzbereich für Männer auf 50 U/l festgelegt.

Der Mittelwert der GPT betrug in Gruppe 1 49,0 U/l (Median: 39,0 U/l; Range: 15 – 181 U/l; SD: 32,5 U/l) und in Gruppe 2 64,3 U/l (Median: 45,0 U/l; Range: 12 – 181 U/l; SD: 42,4 U/l). Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Mann-Whitney-Test: $p = 0,063$; $Z = -1,861$). In Gruppe 1 hatten 18 (35,3 %) Patienten (3 Frauen und 15 Männer) eine erhöhte GPT vor der ersten TACE und in Gruppe 2 25 (49,0 %) Patienten (5 Frauen und 20 Männer). Auch hier zeigte sich, analog zur GOT, ein postinterventioneller GPT-Anstieg in beiden Cholinesterase-Gruppen.

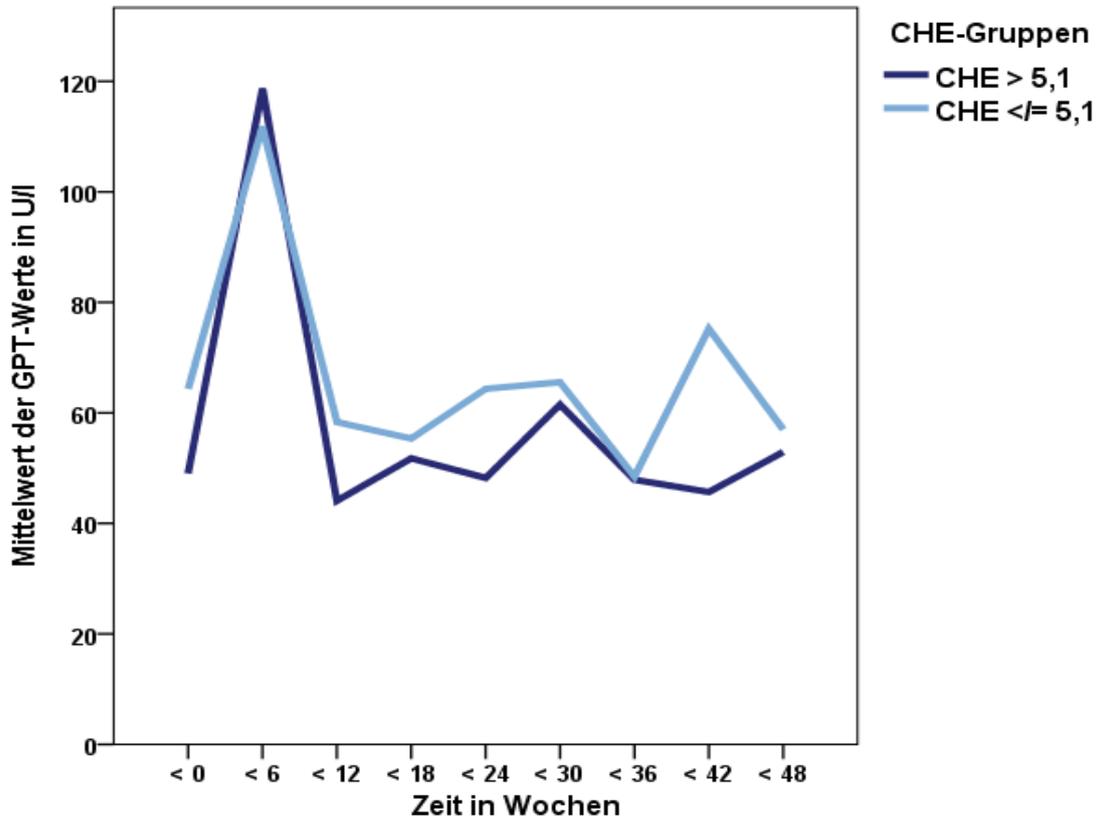


Abbildung 17: Verlauf der GPT-Werte

4.6.7 Gamma-Glutamyltransferase (μ GT)

Der μ GT-Wert vor der ersten TACE konnte bei allen 102 Patienten ermittelt werden. Der Mittelwert betrug 168,3 U/l (Median 114,0 U/l; Range: 22 – 758 U/l; SD: 168,3 U/l). Der Referenzbereich zum Zeitpunkt der Datenerhebung war < 40 U/l für Frauen und < 60 U/l für Männer. So hatten präinterventionell 88 (86,3 %) Patienten (10 Frauen und 78 Männer) eine erhöhte μ GT. Der Cut-off-Wert wurde analog zum Referenzbereich für Männer auf 60 U/l festgelegt.

Der Mittelwert der μ GT betrug in Gruppe 1 159,8 U/l (Median: 108,0 U/l; Range: 22 – 758 U/l; SD: 137,6 U/l) und in Gruppe 2 176,9 U/l (Median: 150,0 U/l; Range: 30 – 545 U/l; SD: 135,6 U/l). Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Mann-Whitney-Test: $p = 0,529$; $Z = -0,629$). In Gruppe 1 hatten 43 (84,3 %) Patienten (3 Frauen und 40 Männer) eine erhöhte μ GT vor der ersten TACE und in Gruppe 2 45 (88,2 %) Patienten (7 Frauen und 38 Männer).

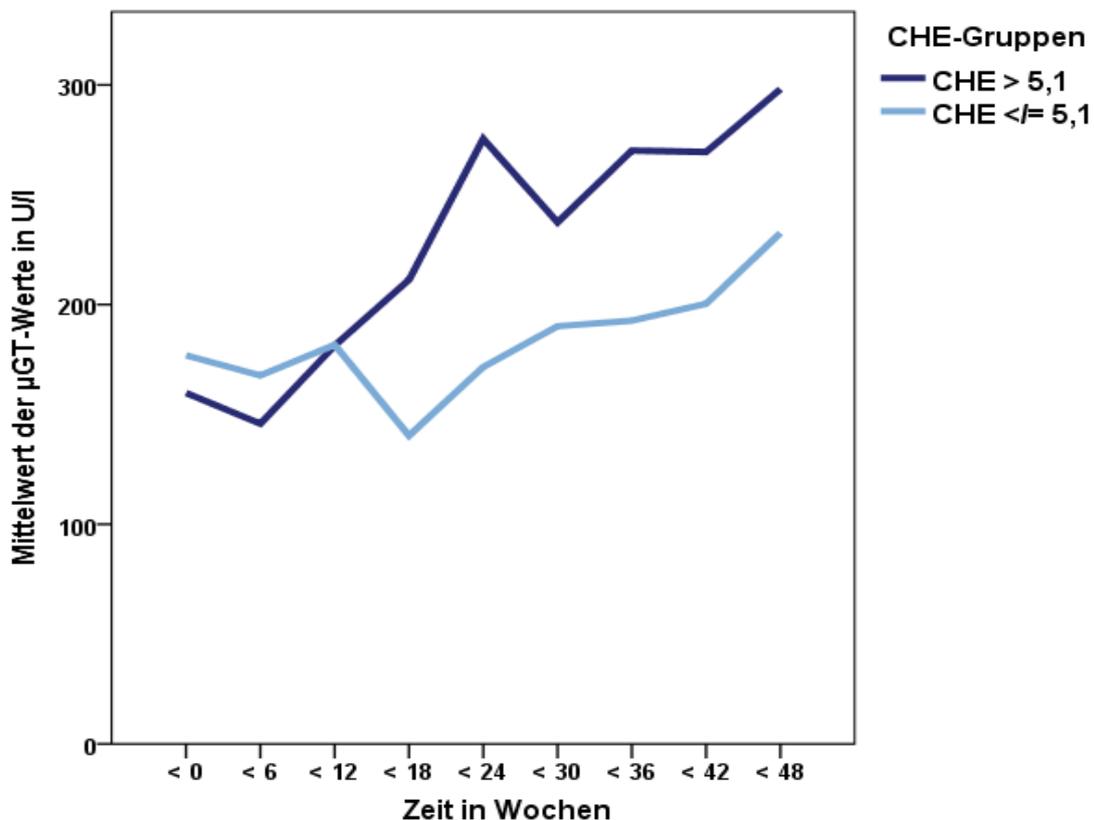


Abbildung 18: Verlauf der μ GT-Werte

4.6.8 Bilirubin (gesamt)

Der präinterventionelle Bilirubin-Wert konnte bei allen 102 Patienten ermittelt werden. Der Mittelwert betrug 1,36 mg/dl (Median 1,10 mg/dl; Range: 0,3 – 9,0 mg/dl; SD: 1,07 mg/dl). Der Referenzbereich betrug < 1,1 mg/dl. 53 (52,0 %) Patienten hatten vor der ersten TACE einen erhöhten Bilirubin-Wert. Der Cut-off-Wert wurde in Orientierung am Referenzbereich auf 1,1 mg/dl festgelegt.

Der Mittelwert von Gruppe 1 betrug 1,14 mg/dl (Median 0,90 mg/dl; Range: 0,3 – 9,0 mg/dl; SD: 1,25 mg/dl) und von Gruppe 2 1,57 mg/dl (Median 1,50 mg/dl; Range: 0,4 – 4,1 mg/dl; SD: 0,80 mg/dl). Dieser Unterschied ist signifikant (Mann-Whitney-Test: $p < 0,001$; $Z = -3,836$). In Gruppe 1 hatten 17 (33,3 %) Patienten einen erhöhten präinterventionellen Bilirubin-Wert und in Gruppe 2 36 (70,6 %) Patienten.

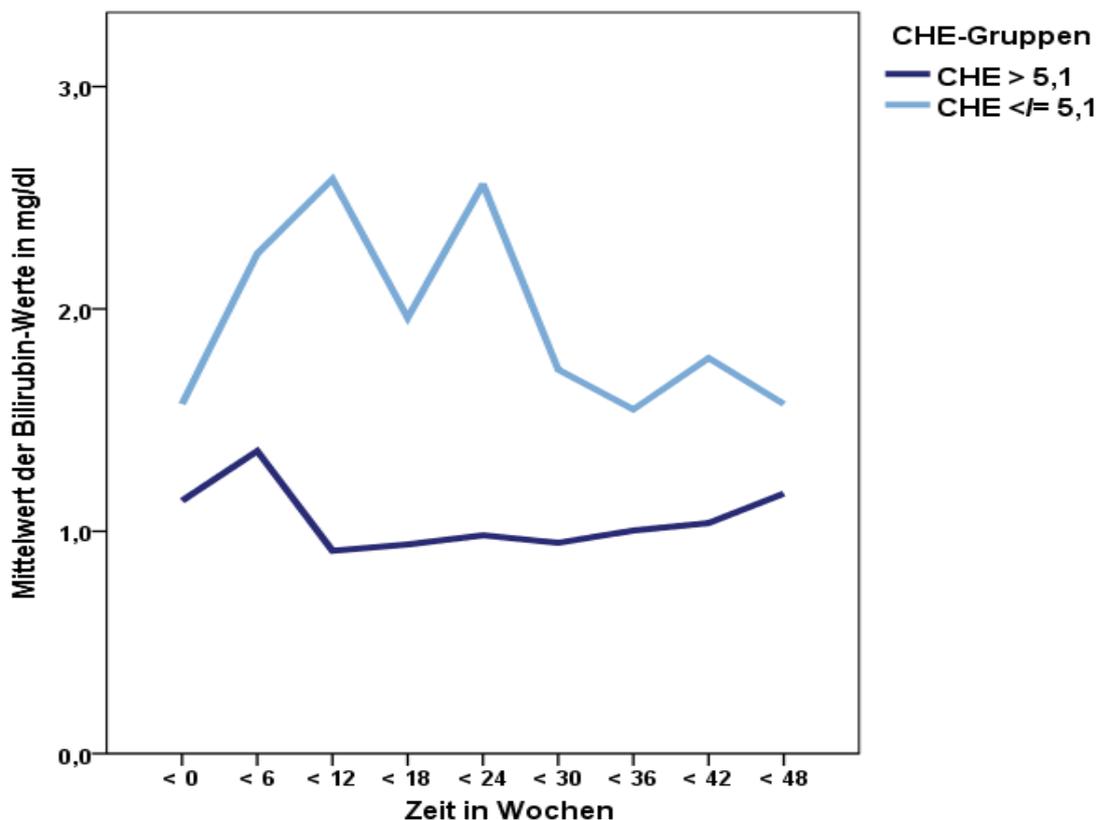


Abbildung 19: Verlauf der Bilirubin-Werte

4.6.9 Laktatdehydrogenase (LDH)

Es konnte von 100 (98,0 %) der insgesamt 102 Patienten ein präinterventioneller LDH-Wert ermittelt werden. Der Mittelwert betrug 205,2 U/l (Median: 193,5 U/l; Range: 102 – 611 U/l; SD: 62,9 U/l). Der Referenzbereich zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug < 250 U/l. Insgesamt hatten 19 (18,6 %) Patienten zum Zeitpunkt der ersten TACE einen erhöhten LDH-Wert. Für die Analyse der prognostischen Faktoren wurde der Cut-off-Wert analog zum Referenzbereich auf 250 U/l festgelegt.

In Gruppe 1 betrug der präinterventionelle Mittelwert 195,2 U/l (Median: 180,0 U/l; Range: 125 – 611 U/l; SD: 70,0 U/l) und in Gruppe 2 214,8 U/l (Median: 212,0 U/l; Range: 102 – 317 U/l; SD: 54,2 U/l). Dieser Unterschied ist signifikant (Mann-Whitney-Test: $p = 0,015$; $Z = -2,438$). In Gruppe 1 hatten 4 (7,8 %) Patienten einen erhöhten LDH-Wert und in Gruppe 2 15 (29,4 %) Patienten. Wie bei den Transaminasen zeigte sich ein postinterventioneller LDH-Anstieg.

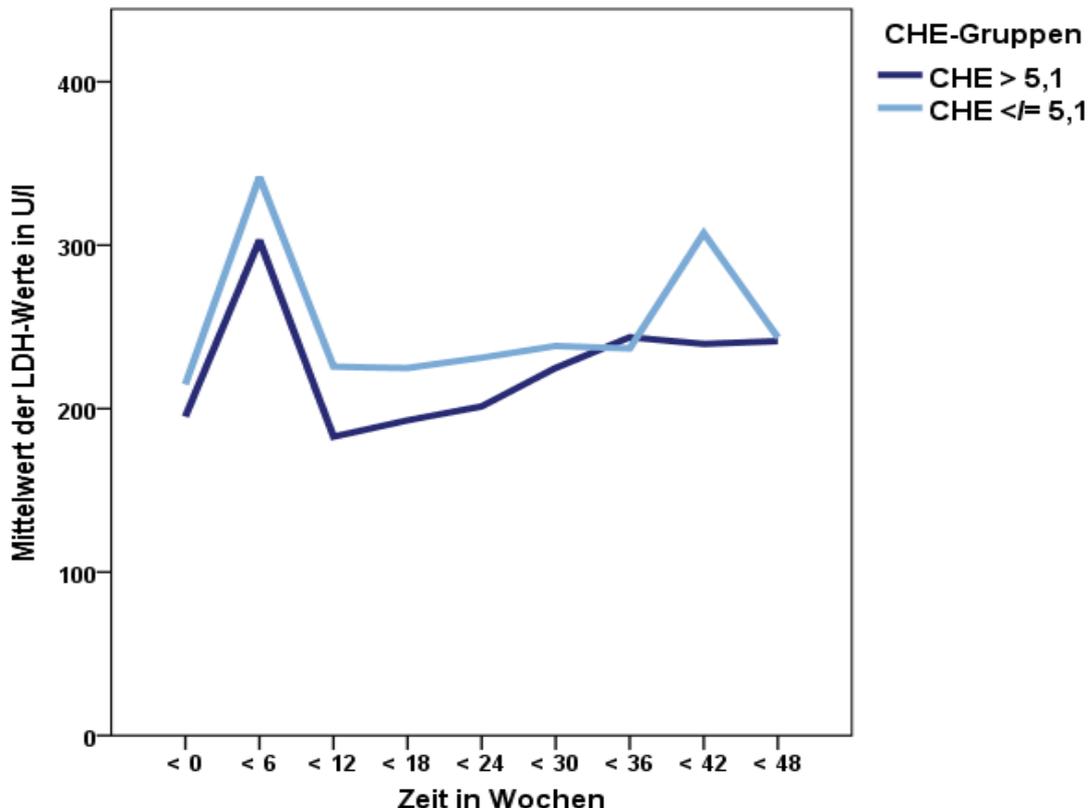


Abbildung 20: Verlauf der LDL-Werte

4.7 Endpunkte

4.7.1 Gesamtüberleben

Wie bereits in Abschnitt 3.8 Endpunkte dargestellt, entspricht das Gesamtüberleben der Zeit von der ersten TACE-Behandlung bis zum Exitus des Patienten, bzw. bis zur letzten Vorstellung am Universitätsklinikum Tübingen. Der Exitus konnte retrospektiv bei 16 (15,7 %) Patienten sicher ermittelt werden. Bei 53 (52,0 %) Patienten wurde für die Berechnung des Gesamtüberlebens das Datum der letzten Vorstellung verwendet. 33 (32,4 %) Patienten wurden nach dem 01.03.2015 noch in der Universitätsklinik Tübingen behandelt, oder stellten sich zu einem Kontrolltermin vor. Diese Patienten wurden bei der Analyse des Gesamtüberlebens zensiert. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit aller Patienten betrug nach Kaplan-Meier 41,9 Monate (0,2 – 110,4 Monate; Standardfehler SE: 4,2 Monate), der Median der Gesamtüberlebenszeit betrug 26,3 Monate (SE: 3,3 Monate).

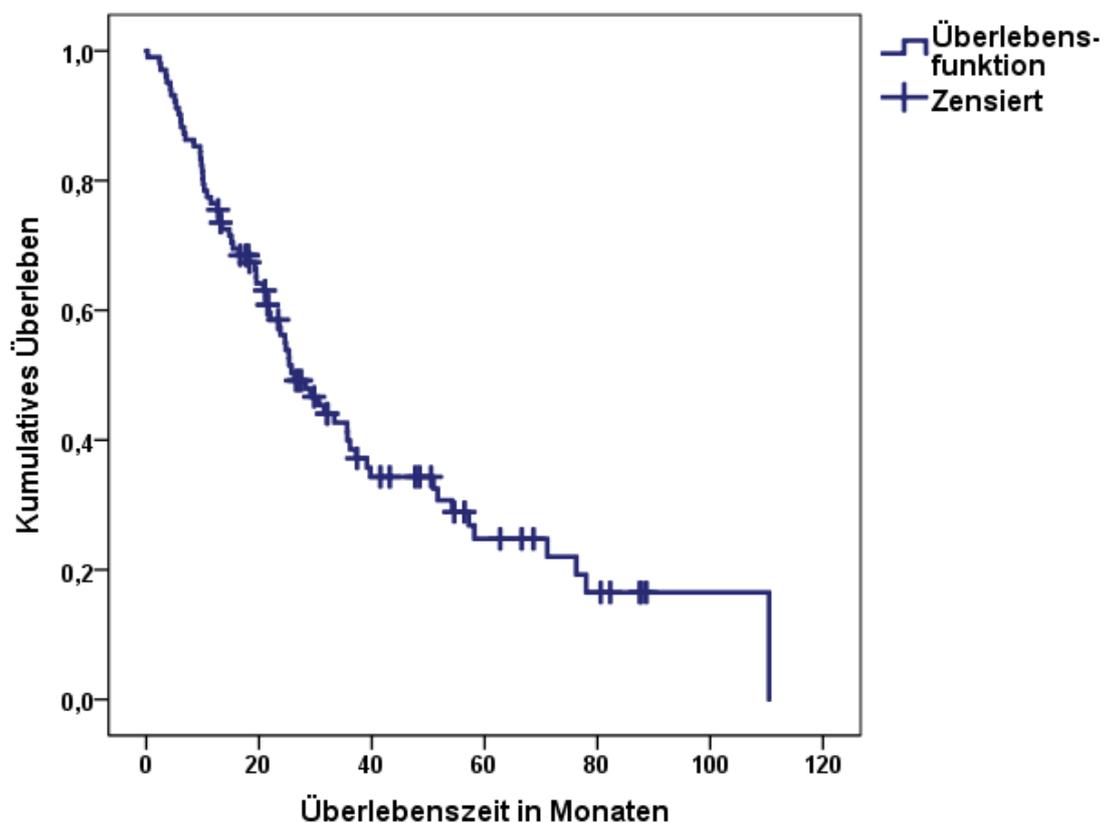


Abbildung 21: Gesamtüberleben

In unserer Studie lag die 1-Jahres-Überlebensrate des gesamten Patientenkollektivs bei 76,5 % (KI: 68,3 – 84,7 %) und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 56,2 % (KI: 46,2 – 66,2 %). Die mediane Nachbeobachtungszeit (follow-up-Zeit) betrug 56,4 Monate (Konfidenzintervall KI: 39,9 – 73,0 Monate). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 57,8 Monaten (KI: 49,3 – 66,3 Monate).

In den Cholinesterase-Gruppen zeigte sich, dass Patienten in Gruppe 1, mit einem präinterventionellen Cholinesterase-Wert $> 5,1$ kU/l, ein medianes Gesamtüberleben von 35,6 Monaten aufwiesen (Range: 6,1 – 110,4 Monate; SE: 3,4 Monate; Mittelwert: 46,7 Monate (SE: 5,5 Monate)). Patienten in Gruppe 2 hatten dagegen nur eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 19,5 Monaten (0,2 – 87,8 Monate; SE: 3,2 Monate; Mittelwert: 34,3 Monate (SE: 4,9 Monate)). Dieser Unterschied beim Gesamtüberleben, abhängig von dem präinterventionellen Cholinesterase-Wert, ist jedoch knapp nicht signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,081$). Allerdings zeigt sich ein deutlicher Unterschied der Kurven innerhalb der ersten 3 Jahre. Dies spiegelt sich auch in signifikanten Ergebnissen des Breslow-Tests ($p = 0,006$) und des Tarone-Ware-Tests ($p = 0,018$) wider. Dabei legen diese Testverfahren, im Gegensatz zum Log-Rank-Test, mehr Gewicht auf frühere Ereignisse. Die 1-Jahres-Überlebensrate in Gruppe 1 lag bei 82,4 % (KI: 72,0 – 92,8 %) und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 71,8 % (KI: 59,3 – 84,3 %). In Gruppe 2 hingegen betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 70,6 % (KI: 58,1 – 83,1 %) und die 2-Jahres-Überlebensrate 40,1 % (KI: 26,0 – 54,2 %).

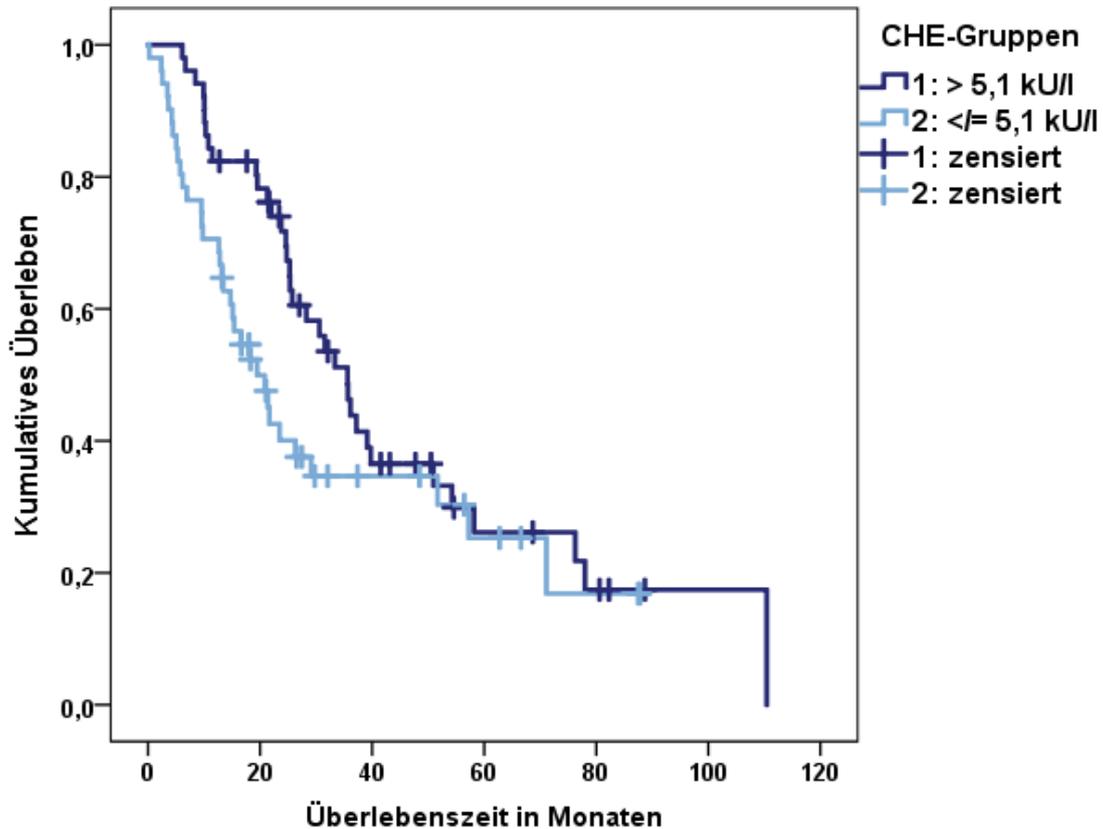


Abbildung 22: Gesamtüberleben der Cholinesterase-Gruppen

In einer separaten Analyse betrachteten wir nur diejenigen Patienten, die ausschließlich in palliativer Intention mittels TACE therapiert wurden. Bei diesen wurde also weder eine OP, eine Lebertransplantation noch eine RFA durchgeführt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit dieser Patienten ($n = 52$) betrug nach Kaplan-Meier 19,5 Monate (Range: 0,2 – 88,7 Monate; SE: 3,0 Monate), die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit betrug 25,0 Monate (SE: 3,3 Monate). Die 1- und 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 65,4 % (KI: 52,5 – 78,3 %) bzw. 37,4 % (KI: 23,7 – 51,1 %). Wurde dagegen eine der oben genannten kurativen Therapien durchgeführt, betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 57,2 Monate (Range: 4,3 – 110,4 Monate; SE: 11,7 Monate) mit Überlebensraten von 88,0 % (KI: 79,0 – 97,0 %) bzw. 75,1 % (KI: 62,8 – 87,4 %) nach 1 bzw. 2 Jahren. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Log-Rank-Test: $p < 0,001$).

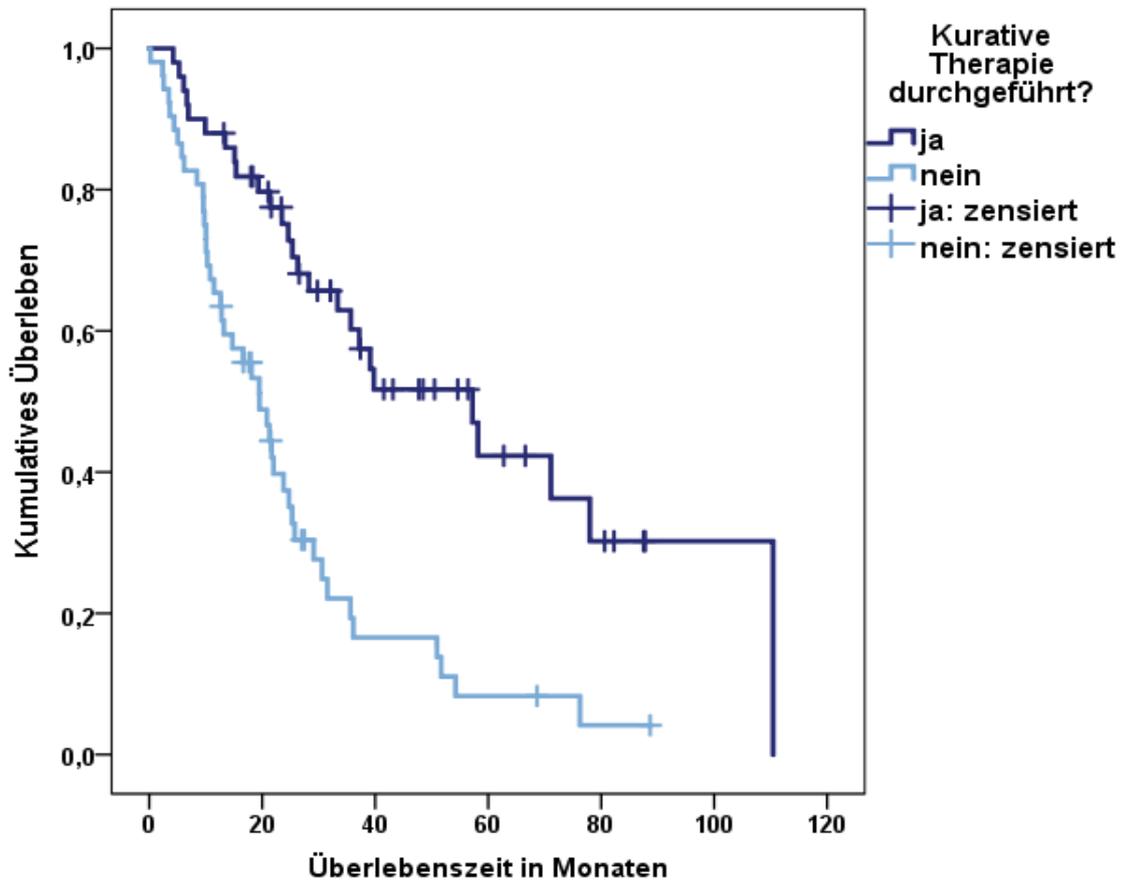


Abbildung 23: Überlebenszeit nach Therapieart

Bei den ausschließlich palliativ behandelten Patienten hatten diejenigen in Gruppe 1 (n = 26), mit einem präinterventionellen Cholinesterase-Wert > 5,1 kU/l, eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 25,8 Monaten (Range: 8,4 – 88,7 Monate; SE: 3,8 Monate). Im Gegensatz dazu lag diese bei Patienten in Gruppe 2 (n = 26) nur bei 12,6 Monaten (0,2 – 51,7 Monate; SE: 2,3 Monate). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Log-Rank-Test: $p < 0,001$). Bei der durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit der Patienten, die in palliativer Intention behandelt wurden, ergaben sich folgende Unterschiede: Gruppe 1: 34,3 Monate (SE: 5,1 Monate) und Gruppe 2: 15,1 Monate (SE: 2,8 Monate).

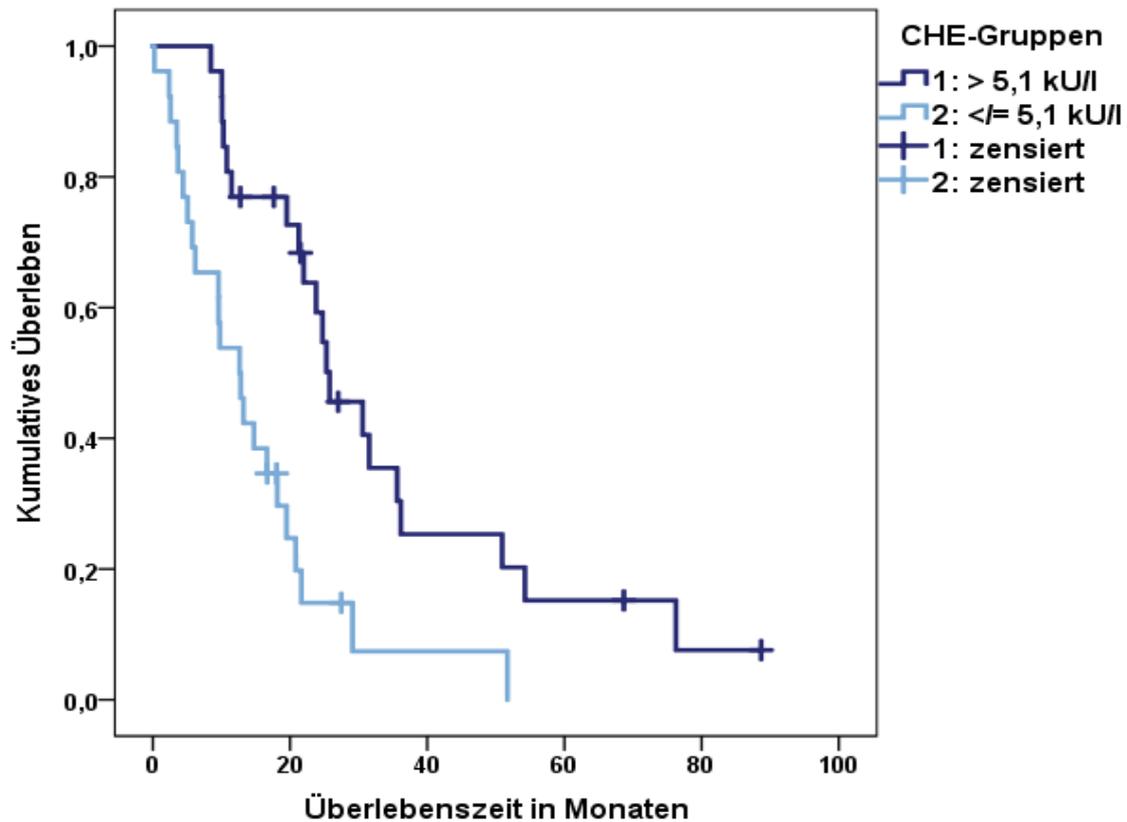


Abbildung 24: Gesamtüberleben der Cholinesterase-Gruppen bei ausschließlich palliativ behandelten Patienten

4.7.2 Progressionsfreies Überleben

Wie in Abschnitt 3.8 Endpunkte bereits erläutert, stellt das progressionsfreie Überleben den Zeitraum von der ersten durchgeführten TACE bis zu dem Auftreten eines Progresses des hepatozellulären Karzinoms dar. Falls bis zum Tod des Patienten kein Progress festgestellt worden ist, wurde das Sterbedatum als Progress gewertet, sofern keine tumorunabhängige Todesursache sicher feststellbar war. Das progressionsfreie Überleben wurde ebenfalls anhand der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Insgesamt konnte bei 51 (50,0 %) Patienten ein Progress festgestellt werden. Dabei wiesen 27 (26,5 %) Patienten zwei Progresskriterien auf. Insgesamt erfüllten 39 (38,2 %) Patienten die Kriterien für einen radiologischen Progress. Bei 25 (24,5 %) Patienten führte der Umstieg auf eine palliative Therapie mit Sorafenib oder Best Supportive Care zum Progress. 6 (5,9 %) Patienten wurden anschließend mittels SIRT behandelt. Der Exitus letalis wurde bei 4 (3,9 %) Patienten als Progress gewertet. Bei 3 (2,9 %)

Patienten ließ sich ein AFP-Anstieg nachweisen und bei einem (1,0 %) Patienten wurde der Progress histologisch definiert. Bei 4 (3,9 %) Patienten wurde das progressionsfreie Überleben zensiert, da sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung weder einen Progress hatten noch ein Ausschlusskriterium für die Analyse aufzeigten. Bei 47 (46,0 %) Patienten ließ sich kein progressionsfreies Überleben berechnen. Von diesen Patienten erhielten 26 (25,5 %) eine Lebertransplantation und 7 (6,9 %) eine Leberresektion. Bei 3 (2,9 %) Patienten konnte nur aufgrund von Kontraindikationen keine erneute TACE durchgeführt werden und ein (1,0 %) Patient verstarb an Komplikationen, die nicht als Progress gewertet wurden. Bei 10 (9,8 %) Patienten gab es keine ausreichende Nachbeobachtung, diese fielen unter die Kategorie „Loss of follow up“. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug im gesamten Patientenkollektiv 11,4 Monate (Range: 1,6 – 88,7 Monate; SE: 1,4 Monate) mit einem Mittelwert von 17,2 Monaten (SE: 2,6 Monate).

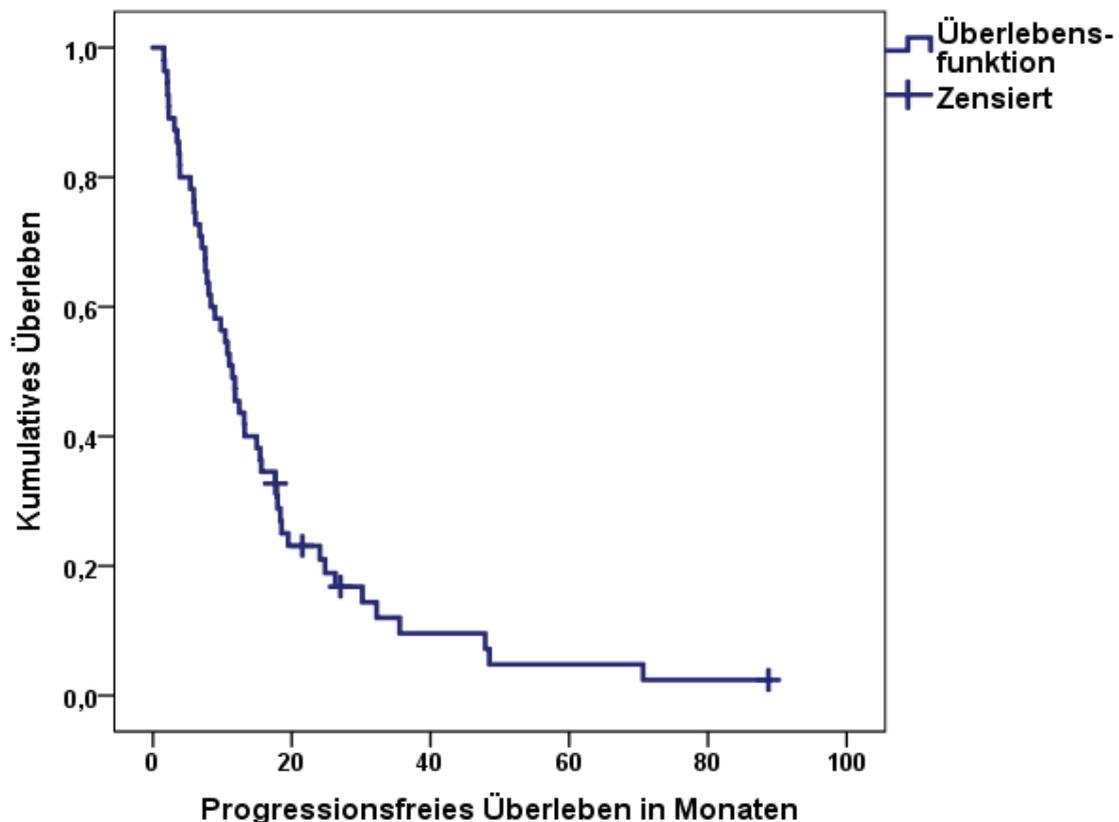


Abbildung 25: Progressionsfreies Überleben

Bei der Analyse der Cholinesterase-Gruppen zeigte sich, dass Patienten mit einem präinterventionellen Cholinesterase-Wert $> 5,1$ kU/l ein mittleres progressionsfreies Überleben von 22,7 Monaten aufwiesen (Range: 1,6 – 88,7 Monate; SE: 4,4 Monate). Patienten in Gruppe 2, mit einem Cholinesterase-Wert $\leq 5,1$ kU/l, bekamen dagegen im Schnitt schon nach 11,2 Monaten (Range: 1,6 – 30,2 Monate; SE: 1,7 Monate) einen Progress. Das mediane progressionsfreie Überleben in Gruppe 1 betrug 11,8 Monate (SE: 1,9 Monate) und in Gruppe 2 11,0 Monate (SE: 3,2 Monate). Diese Unterschiede beim progressionsfreien Überleben sind signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,024$). Allerdings erreichen sowohl der Breslow-Test ($p = 0,084$) als auch der Tarone-Ware-Test ($p = 0,055$) nicht das Signifikanzniveau.

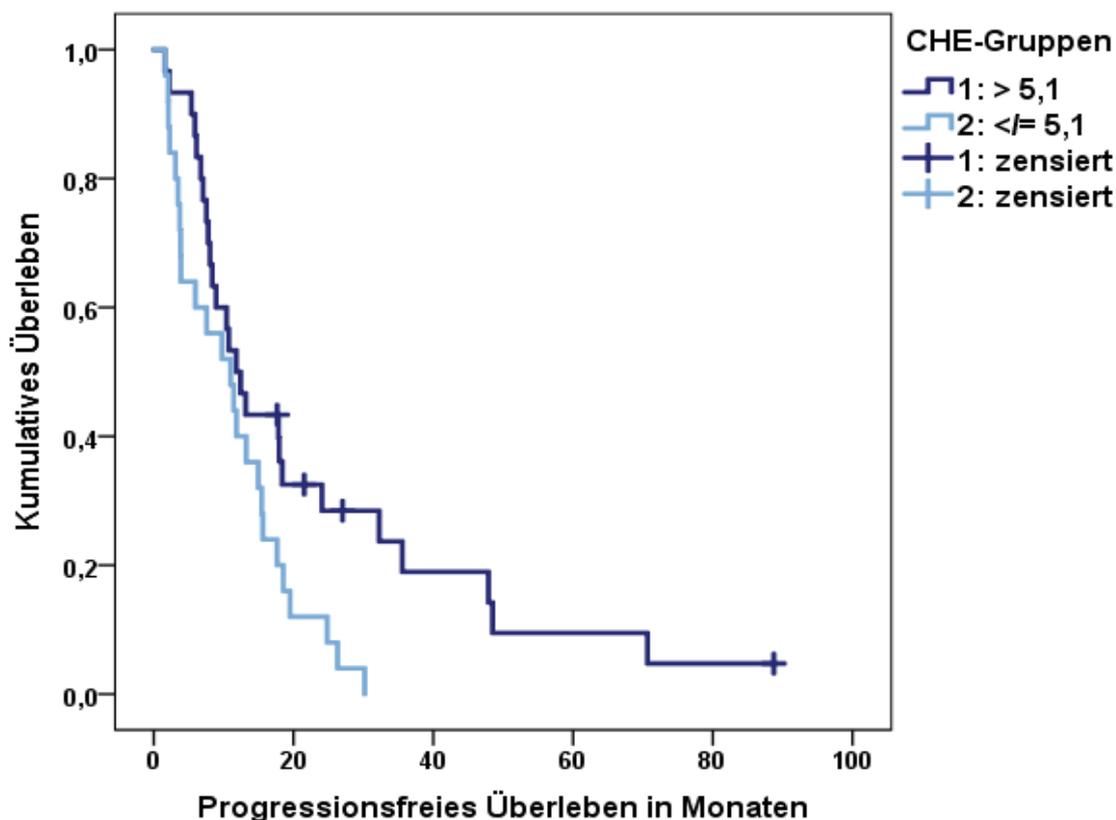


Abbildung 26: Progressionsfreies Überleben der Cholinesterase-Gruppen

4.7.3 Einfluss einer nachfolgenden Lebertransplantation

4.7.3.1 Gesamtüberleben

Insgesamt erhielten, wie in Abschnitt 4.4.3 Nachbehandlungen beschrieben, 30 (29,4 %) Patienten im Anschluss an eine TACE eine Lebertransplantation. Wurde eine Lebertransplantation durchgeführt, betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 71,1 Monate (SE: 15,7 Monate; Range: 4,3 – 110,4 Monate; Mittelwert: 69,8 Monate (SE: 9,2 Monate)). Ohne nachfolgende Lebertransplantation lag die mediane Gesamtüberlebenszeit nur bei 22,0 Monaten (SE: 2,7 Monate; Range: 0,2 – 88,7 Monate; Mittelwert: 29,5 Monate (SE: 3,1 Monate)). Dieser Unterschied ist signifikant (Log-Rank-Test: $p < 0,001$).

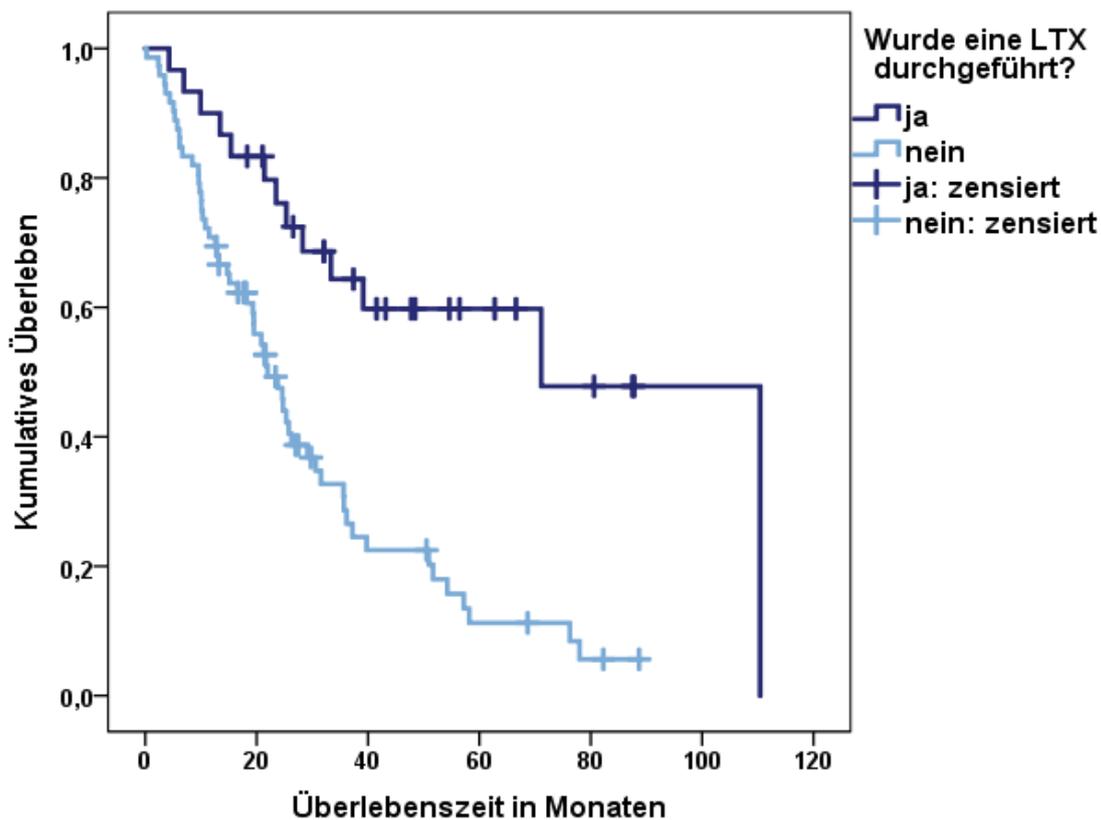


Abbildung 27: Gesamtüberleben mit und ohne Lebertransplantation

Betrachtet man die Gesamtüberlebenszeit mit nachfolgender Lebertransplantation, zeigt sich zwischen den Cholinesterase Gruppen kein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Test: $p = 0,770$). Der Mittelwert der

Gesamtüberlebenszeit in Gruppe 1 (n = 12) betrug 74,2 Monate (Range: 9,9 – 110,4 Monate; SE: 13,5 Monate) und in Gruppe 2 (n = 18) 58,4 Monate (Range: 4,3 – 87,8 Monate; SE: 8,4 Monate). Der Median ist allerdings aufgrund der Zensierungen auf die längste Überlebenszeit begrenzt und beträgt in Gruppe 1 110,4 Monate (SE: 0,0 Monate) und in Gruppe 2 71,1 Monate (SE: 42,5 Monate).

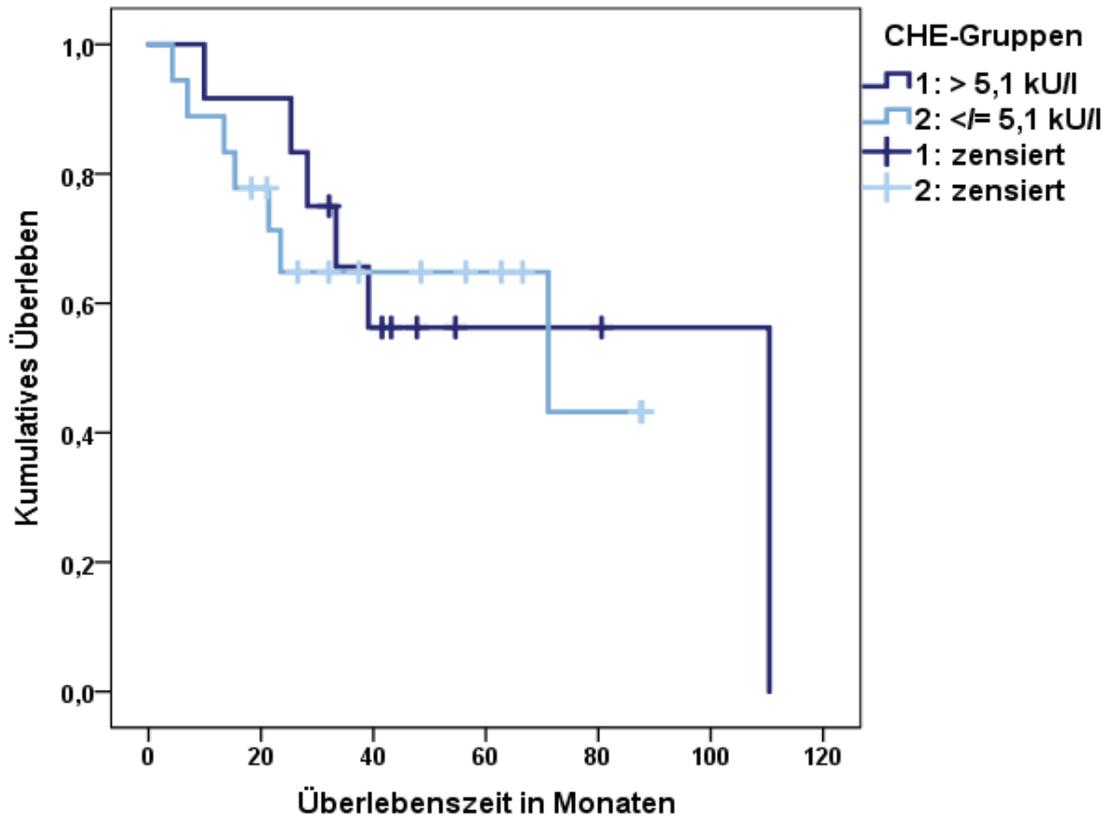


Abbildung 28: Gesamtüberleben mit Lebertransplantation in den Cholinesterase-Gruppen

Wurde keine Lebertransplantation durchgeführt, betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit in Gruppe 1 (n = 39) 30,6 Monate (Range: 6,1 – 88,7 Monate; SE: 6,8 Monate) und in Gruppe 2 (n = 33) 14,7 Monate (Range 0,2 – 57,2 Monate; SE: 2,2 Monate). Der Mittelwert der Gesamtüberlebenszeit lag in Gruppe 1 bei 37,6 Monaten (SE: 4,4 Monate) und in Gruppe 2 bei 19,2 Monaten (SE: 3,3 Monate). Dieser Unterschied zwischen den Cholinesterase Gruppen ist signifikant (Log-Rank-Test: $p < 0,001$).

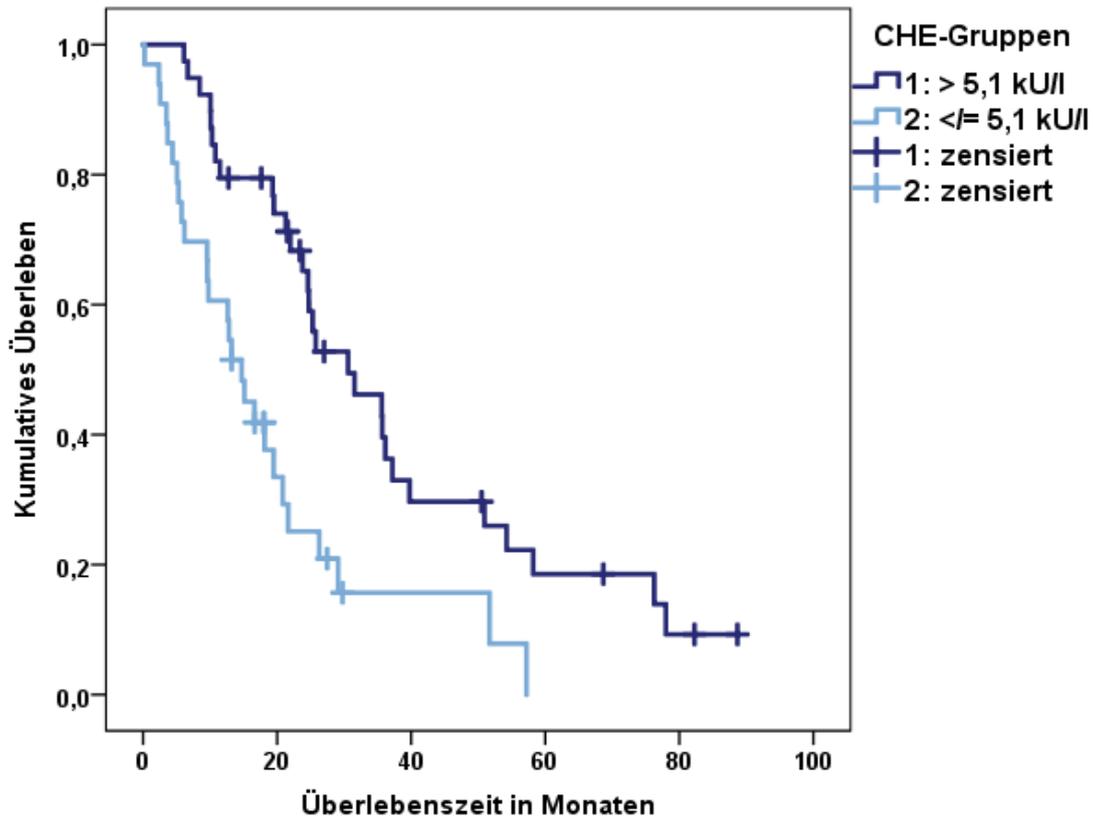


Abbildung 29: Gesamtüberleben ohne nachfolgende Lebertransplantation in den Cholinesterase-Gruppen

4.7.3.2 Progressionsfreies Überleben

Es wurde nur bei einem (1,0 %) Patienten, bei dem ein Progress festgestellt wurde, eine Lebertransplantation im Verlauf durchgeführt. Demzufolge erscheint eine weiterführende Analyse bezüglich der Cholinesterase-Gruppen als nicht sinnvoll.

4.7.4 Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben

Die Analyse der prognostischen Faktoren erfolgte mittels Regressionsanalyse nach Cox. Wie bereits in Abschnitt 4.7.1 Gesamtüberleben beschrieben, wurden nach dem 01.03.2015 33 (32,4 %) Patienten weiterhin behandelt. Die Überlebenszeit dieser Patienten wurde in der nachfolgenden Analyse zensiert. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse der prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben.

Faktor		n	Zensiert	HR	95%-CI	p
Alter	≤ 65,0 Jahre	33	20	1,485	0,919 – 2,399	0,104
	> 65,0 Jahre	36	13			
Geschlecht	männlich	62	27	0,833	0,379 – 1,831	0,649
	weiblich	7	6			
BMI	≤ 27,0 kg/m ²	25	19	1,308	0,780 – 2,195	0,307
	> 27,0 kg/m ²	35	13			
Virushepatitis	nein	40	20	1,254	0,775 – 2,030	0,356
	ja	29	13			
Tumorstadium	Stadium 1	4	3	1,327	0,370 – 4,757	0,663
	> Stadium 1	6	3			
Tumorgrading	G1	5	6	3,560	1,172 – 10,814	0,017
	> G1	15	3			
Vorbehandlung	nein	57	27	1,615	0,853 – 3,058	0,138
	ja	12	6			
Begleittherapie	nein	53	29	0,831	0,467 – 1,479	0,529
	ja	16	4			
Kurative Nachbehandlung	nein	43	9	0,332	0,200 – 0,549	< 0,001
	ja	26	24			
Palliative Nachbehandlung	nein	42	29	2,095	1,271 – 3,453	0,003
	ja	27	4			
LTX	nein	56	16	0,308	0,164 – 0,577	< 0,001
	ja	13	17			
TACE-Verfahren	Epirubicin / Farmorubicin	60	31	1,317	0,526 – 3,295	0,555
	Doxorubicin	5	0			
TACE-Anzahl	1-2	39	19	0,860	0,532 – 1,390	0,538
	> 2	30	14			
Child-Pugh- Score	A	42	17	0,801	0,459 – 1,396	0,433
	B oder C	18	14			

BCLC-Score	0 oder A	15	19	2,427	1,355 – 4,346	0,002
	B oder C	54	14			
Maximale Tumorgröße	≤ 4,0 cm	34	21	1,312	0,814 – 2,114	0,263
	> 4,0 cm	35	12			
Cholinesterase	≤ 5,1 kU/l	34	17	0,655	0,405 – 1,057	0,081
	> 5,1 kU/l	35	16			
Albumin	≤ 3,7 g/dl	22	13	0,750	0,432 – 1,300	0,304
	> 3,7 g/dl	32	11			
AFP	≤ 8 µg/l	17	13	1,848	1,007 – 3,389	0,044
	> 8 µg/l	33	16			
Bilirubin	≤ 1,0 mg/dl	31	18	1,261	0,782 – 2,034	0,341
	> 1,0 mg/dl	38	15			
GGT	≤ 60 U/l	13	6	1,090	0,595 – 1,999	0,780
	> 60 U/l	56	27			
GOT	≤ 50 U/l	28	17	1,519	0,935 – 2,467	0,089
	> 50 U/l	41	15			
GPT	≤ 50 U/l	36	24	1,814	1,122 – 2,932	0,014
	> 50 U/l	33	9			
INR	≤ 1,2	52	24	1,106	0,635 – 1,926	0,722
	> 1,2	17	9			
LDH	≤ 250 U/l	56	26	0,944	0,492 – 1,911	0,863
	> 250 U/l	11	7			

Tabelle 11: Univariatanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens (signifikante Unterschiede hervorgehoben)

In der univariaten Analyse zeigten sich 7 Faktoren als signifikante Einflussgrößen ($p \leq 0,05$). Es erwiesen sich ein Tumorgrading größer als G1 (HR: 3,560; $p = 0,017$), ein BCLC-Score B oder C (HR: 2,427; $p = 0,002$), ein AFP-Wert über 8 µg/l (HR: 1,848; $p = 0,044$), ein GPT-Wert über 50 U/l (HR: 1,814; $p = 0,014$) und eine durchgeführte palliative Nachbehandlung (HR: 2,095; $p = 0,003$) als negative prognostische Faktoren. Eine erfolgte kurative Nachbehandlung (HR: 0,332; $p < 0,001$) sowie eine nachfolgende Lebertransplantation

(HR: 0,308; $p < 0,001$) zeigten sich hingegen als positiv prädiktive Faktoren. Darüber hinaus erreichten 2 Faktoren ein Signifikanzniveau $\leq 0,1$. Dies waren Cholinesterase (HR: 0,655; $p = 0,081$) und GOT (HR: 1,519; $p = 0,089$).

Da die Datensätze der Faktoren Tumorgrading (73 Werte fehlend), AFP (23 Werte fehlend) und GOT (1 Wert fehlend) nicht vollständig waren, wurden diese Faktoren von der multivariaten Analyse ausgeschlossen. Zudem wurden die Faktoren mit einer Signifikanz von $p > 0,1$ von der Analyse ausgeschlossen. Darüber hinaus wurde der Faktor Lebertransplantation ausgeschlossen, da dieser bereits im Faktor kurative Nachbehandlung enthalten ist. In der nachfolgenden Tabelle wird das Ergebnis der multivariaten Analyse dargestellt.

Faktor		n	Zensiert	HR	95%-CI	p
Kurative Nachbehandlung	nein	52	9	0,297	0,282 –	< 0,001
	ja	50	24		0,776	
Palliative Nachbehandlung	nein	71	29	0,745	0,393 –	0,366
	ja	31	4		1,411	
BCLC-Score	0 oder A	15	19	2,215	1,170 –	0,015
	B oder C	54	14		4,195	
Cholinesterase	$\leq 5,1$ kU/l	34	17	0,468	0,282 –	0,003
	$> 5,1$ kU/l	35	16		0,776	
GPT	≤ 50 U/l	36	24	1,473	0,900 –	0,123
	> 50 U/l	33	9		2,409	

Tabelle 12: Multivariatanalyse der Faktoren mit $p < 0,1$ (**$p < 0,001$**) (signifikante Unterschiede hervorgehoben)

In der multivariaten Analyse erweisen sich sowohl das Gesamtmodell ($p < 0,001$), als auch die Faktoren kurative Nachbehandlung, BCLC-Score und Cholinesterase als signifikante ($p < 0,05$) Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben. Eine durchgeführte kurative Nachbehandlung ($p < 0,001$) und ein Cholinesterase-Wert über 5,1 kU/l ($p = 0,003$) zeigen einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dagegen ist ein BCLC-Score von B oder C ($p = 0,015$) ein negativ prognostischer Faktor. Die Faktoren palliative Nachbehandlung

($p = 0,366$) und GPT ($p = 0,123$) erreichten in der Multivariatanalyse nicht das Signifikanzniveau. Um ein Modell mit der größtmöglichen Signifikanz zu erhalten wurde anschließend ein schrittweise vorgehendes Verfahren angewandt.

Faktor		n	Zensiert	HR	95%-CI	p
Kurative Nachbehandlung	nein	52	9	0,338	0,198 – 0,575	< 0,001
	ja	50	24			
BCLC-Score	0 oder A	15	19	2,139	1,158 – 3,950	0,015
	B oder C	54	14			
Cholinesterase	≤ 5,1 kU/l	34	17	0,473	0,287 – 0,779	0,003
	> 5,1 kU/l	35	16			

Tabelle 13: Multivariatanalyse mit schrittweise vorgehender Methode ($p < 0,001$) (signifikante Unterschiede hervorgehoben)

Um ein Modell zu finden, welches auch präinterventionell einsetzbar wäre, wurde der, nur retrospektiv ermittelbare, Faktor kurative Nachbehandlung nicht in die Analyse miteinbezogen. Dafür wurde der ebenfalls präinterventionell ermittelbare Faktor GPT berücksichtigt. Hieraus ergibt sich folgendes Ergebnis:

Faktor		n	Zensiert	HR	95%-CI	p
BCLC-Score	0 oder A	15	19	2,566	1,409 – 4,673	0,002
	B oder C	54	14			
Cholinesterase	≤ 5,1 kU/l	34	17	0,559	0,342 – 0,915	0,021
	> 5,1 kU/l	35	16			
GPT	≤ 50 U/l	36	24	1,590	0,981 – 2,576	0,060
	> 50 U/l	33	9			

Tabelle 14: Multivariatanalyse der Faktoren BCLC, CHE und GPT ($p < 0,001$) (signifikante Unterschiede hervorgehoben)

Das Modell im Gesamten ($p < 0,001$) hat einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Darüber hinaus haben ein höherer BCLC-Score ($p = 0,002$) und eine reduzierte Cholinesterase ($p = 0,021$) einen signifikanten negativen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

4.7.5 Prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben

Analog zu Abschnitt 4.7.4 erfolgte die Analyse der prognostischen Faktoren mittels Regressionsanalyse nach Cox. Es konnte bei 51 (50,0 %) Patienten ein Progress festgestellt werden. Bei insgesamt 4 (3,9 %) Patienten wurde das PFS zensiert. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse:

Faktor		n	Zensiert	HR	95%-CI	p
Alter	≤ 65,0 Jahre	19	2	0,703	0,391 – 1,263	0,236
	> 65,0 Jahre	32	2			
Geschlecht	männlich	45	4	1,340	0,566 – 3,174	0,504
	weiblich	6	0			
BMI	≤ 27,0 kg/m ²	16	2	0,931	0,505 – 1,719	0,820
	> 27,0 kg/m ²	29	2			
Virushepatitis	nein	31	4	0,642	0,649 – 2,015	0,642
	ja	20	0			
Tumorstadium	Stadium 1	2	0	2,329	0,238 – 22,778	0,455
	> Stadium 1	3	0			
Tumorgrading	G1	1	0	0,105	0,007 – 1,687	0,052
	> G1	10	0			
Vorbehandlung	nein	36	4	1,150	0,627 – 2,109	0,652
	ja	15	0			
Begleittherapie	nein	40	4	0,858	0,437 – 1,686	0,657
	ja	11	0			
Kurative Nachbehandlung	nein	40	4	0,858	0,437 – 1,686	0,657
	ja	11	0			
Palliative Nachbehandlung	nein	22	4	1,484	0,874 – 2,598	0,165
	ja	29	0			
LTX	nein	50	4	8,489	1,022 – 70,524	0,017
	ja	1	0			

TACE-Verfahren	Epirubicin / Farmorubicin	46	4	1,706	0,408 – 7,131	0,459
	Doxorubicin	2	0			
TACE-Anzahl	1-2	28	1	0,493	0,279 – 0,873	0,014
	> 2	23	3			
Child-Pugh-Score	A	32	3	2,169	1,041 – 4,517	0,034
	B oder C	12	0			
BCLC-Score	0 oder A	12	1	1,141	0,593 – 2,195	0,694
	B oder C	39	3			
Maximale TumorgroÙe	≤ 4,0 cm	24	2	1,232	0,704 – 2,157	0,464
	> 4,0 cm	27	2			
Cholinesterase	≤ 5,1 kU/l	25	0	0,515	0,286 – 0,925	0,024
	> 5,1 kU/l	26	4			
Albumin	≤ 3,7 g/dl	16	0	0,480	0,247 – 0,935	0,028
	> 3,7 g/dl	24	2			
AFP	≤ 8 µg/l	12	2	1,589	0,785 – 3,216	0,195
	> 8 µg/l	25	2			
Bilirubin	≤ 1,0 mg/dl	26	2	1,420	0,810 – 2,488	0,218
	> 1,0 mg/dl	25	2			
GGT	≤ 60 U/l	10	1	1,250	0,614 – 2,544	0,538
	> 60 U/l	41	3			
GOT	≤ 50 U/l	21	3	1,426	0,811 – 2,505	0,215
	> 50 U/l	30	1			
GPT	≤ 50 U/l	30	2	1,034	0,590 – 1,811	0,907
	> 50 U/l	21	2			
INR	≤ 1,2	40	4	1,208	0,614 – 2,375	0,583
	> 1,2	11	0			
LDH	≤ 250 U/l	43	3	0,971	0,430 – 2,193	0,944
	> 250 U/l	7	1			

Tabelle 15: Univariatanalyse bezüglich des progressionsfreien Überlebens (signifikante Unterschiede hervorgehoben)

In der univariaten Analyse zeigten sich 5 Faktoren als signifikante ($p < 0,05$) Einflussgrößen. Ein Child-Pugh-Score A ($p = 0,014$), keine durchgeführte Lebertransplantation ($p = 0,017$) und > 2 durchgeführte TACEs ($p = 0,014$) waren positive Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben. Zudem zeigte sich, dass sowohl ein Cholinesterase-Spiegel $> 5,1$ kU/l ($p = 0,024$) als auch ein Albumin-Spiegel $> 3,7$ g/dl ($p = 0,028$) einen positiven Einfluss auf das progressionsfreie Überleben haben. Allerdings wurde nur bei einem Patienten eine Lebertransplantation durchgeführt, weshalb die Gruppen diesbezüglich sehr ungleich verteilt sind. Darüber hinaus wies der Faktor Tumorgrading ($p = 0,052$) einen Signifikanzkoeffizienten von $p < 0,1$ auf.

Da bei den Faktoren Tumorgrading (40 fehlende Werte), Child-Pugh-Score (7 fehlende Werte) und Albumin (11 fehlende Werte) die Datensätze nicht komplett waren, wurden diese Faktoren von der folgenden multivariaten Analyse ausgeschlossen. Zudem wurde der Faktor Lebertransplantation aufgrund der ungleichen Gruppenverteilung in der multivariaten Analyse nicht berücksichtigt.

Faktor		n	Zensiert	HR	95%-CI	p
Cholin- esterase	$\leq 5,1$ kU/l	25	0	0,530	0,309 – 1,018	0,057
	$> 5,1$ kU/l	26	4			
TACE- Anzahl	1-2	28	1	0,561	0,296 – 0,948	0,032
	> 2	23	3			

Tabelle 16: Multivariatanalyse der Faktoren Alter und TACE-Anzahl ($p = 0,008$) (signifikante Unterschiede hervorgehoben)

In der multivariaten Analyse erweisen sich sowohl das Gesamtmodell ($p = 0,008$), als auch der Faktor TACE-Anzahl als signifikante ($p < 0,05$) Einflussgrößen auf das progressionsfreie Überleben. Wurden mehr als 2 TACE-Therapien durchgeführt ($p = 0,032$), hatte dies einen positiven Einfluss (HR: 0,561) auf das PFS. Der Faktor Cholinesterase ($p = 0,057$) erreichte hingegen in der Multivariatanalyse knapp nicht das Signifikanzniveau.

5 Diskussion

Das HCC ist weltweit für die zweitmeisten krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und rückt aufgrund steigender Inzidenz in letzter Zeit auch in Deutschland weiter in den klinischen Fokus.^{3, 4, 10} Ungefähr 20 % aller Patienten mit einem HCC befinden sich bei Diagnosestellung im BCLC-Stadium B, in welchem die TACE die Therapie der Wahl ist.⁷⁸ Sowohl Llovet et al. als auch Lo et al. konnten eine signifikante Erhöhung der 2-Jahres-Überlebensraten nach TACE von 27 % auf 63 % bzw. von 11 % auf 31 % gegenüber Best Supportive Care feststellen.^{136, 137} Darüber hinaus werden auch Patienten in niedrigeren Tumorstadien zum Bridging oder Downstaging vor einer Lebertransplantation mittels TACE behandelt.⁷⁹ In unserem Patientenkollektiv erhielten 30 (29,4 %) Patienten eine Lebertransplantation und 10 (9,8 %) Patienten eine Leberresektion im Anschluss an die TACE. In Deutschland wurden im Jahr 2013 43,5 % aller TACEs mittels Drug-eluting Beads und Doxorubicin oder Epirubicin durchgeführt, wodurch sich die lokale Zytostatika-Konzentration, bei einer gleichzeitigen Verminderung der systemischen Konzentration, steigern lässt und so die Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen vermindert wird.^{155, 156, 158} Der Cholinesterase-Spiegel korreliert mit dem Grad der Leberschädigung und eignet sich daher zur Bestimmung der Syntheseleistung der Leber.^{187, 188} Studien haben bereits den prognostischen Effekt des Cholinesterase-Spiegels bei der Resektion, Lebertransplantation und Sorafenib-Therapie des HCCs gezeigt.²⁰³⁻²⁰⁵ Darüber hinaus stellten Kohles et al. einen prognostischen Einfluss der Cholinesterase auf das Gesamtüberleben nach TACE-Therapie fest.¹⁵⁰

5.1 Studienrahmen

Das Ziel dieser Studie war es, den Stellenwert der Cholinesterase als prädiktiver Marker für das Therapieansprechen der TACE zu untersuchen. Hierfür wurden das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen ermittelt. Zudem sollte der prognostische Aussagewert der Cholinesterase bei einer nachfolgenden Lebertransplantation bestimmt werden.

Die Einschlusskriterien waren zum einen eine TACE zur Behandlung eines HCC, die im Zeitraum von September 2005 bis einschließlich März 2014 am Universitätsklinikum Tübingen erstmals durchgeführt wurde. Zum anderen musste sowohl ein Cholinesterase-Wert vor der ersten TACE als auch mindestens ein postinterventioneller Cholinesterase-Wert im Zeitraum von 6 bis 48 Wochen nach der ersten TACE vorliegen. Der Zeitrahmen der Bestimmung des präinterventionellen Wertes musste bei 5 Patienten von 4 auf 8 Wochen erweitert werden. Insgesamt 102 Patienten erfüllten diese Kriterien und wurden demzufolge in die Studie einbezogen. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt um den Einfluss der präinterventionellen Cholinesterase als prädiktiver Marker berücksichtigen zu können. Diese Einteilung erfolgte nach dem Median des präinterventionellen Cholinesterase-Wertes. Je 51 (50 %) Patienten hatten einen präinterventionellen Cholinesterase-Wert $> 5,1$ kU/l (Gruppe 1) bzw. $\leq 5,1$ kU/l (Gruppe 2).

Es gab keine Einschränkung hinsichtlich Vor- und Folgebehandlungen, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwert, allerdings dem klinischen Alltag entspricht. Bei der Vor- oder Begleittherapie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Cholinesterase-Gruppen. Es wurde allerdings in Gruppe 1 (CHE $> 5,1$ kU/l) signifikant häufiger eine OP als Nachbehandlung durchgeführt.

Ein weiterer Nachteil der Studie ist die retrospektive Datenerfassung. Aufgrund mangelnder Dokumentation ergaben sich lückenhafte Datensätze, was bei der Analyse Zensierungen zur Folge hatte. Es konnte retrospektiv nur bei 16 Patienten der Todeszeitpunkt eindeutig ermittelt werden. Dagegen wurde bei 53 Patienten das Datum der letzten Vorstellung verwendet, was zu einer Unterschätzung der Überlebenszeit führt. Zudem wurde das radiologische Ansprechen auf die TACE nur selten nach den RECIST-Kriterien beurteilt, was eine eindeutige radiologische Progressfeststellung erschwerte. Da das Vorkommen und die Schwere von unerwünschten Nebenwirkungen retrospektiv

aufgrund mangelnder Dokumentation teilweise nicht festgestellt werden konnten, liegt vermutlich eine Unterschätzung der Häufigkeit dieser vor.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Vergleichbarkeit zu anderen Studien aufgrund der retrospektiven und monozentrischen Datenerhebung eingeschränkt ist und durch prospektive Analysen bestätigt werden sollte.

5.2 Epidemiologie, Ätiologie und Vorerkrankungen

In unserer Studie waren 13 der 102 Patienten weiblich und 89 Patienten männlich, was einem Verhältnis von 1:6,8 entspricht. Die höhere HCC-Inzidenz in der männlichen Bevölkerung wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben. Das Verhältnis von Frauen zu Männern schwankt danach weltweit zwischen 1:2 in Gebieten mit hoher Inzidenz und 1:5 in Teilen Europas. Eine Erklärung hierfür könnte die vermehrte Exposition gegenüber Risikofaktoren wie Alkohol oder Virusinfektionen sowie der erhöhte Testosteronspiegel sein.⁹ Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland wird vom Robert Koch Institut mit 72,1 Jahren bei Frauen und 69,9 Jahren bei Männern angegeben.⁴ In unserer Studie lag das Erkrankungsalter insgesamt bei 63,6 Jahren (Männer: 63,3 Jahre; Frauen: 65,2 Jahre) und damit niedriger als im deutschen Durchschnitt.

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms ist die Leberzirrhose, die sich bei 80 – 90 % aller HCCs nachweisen lässt.^{14, 15} In unserer Studie lag ebenfalls bei 89,2 % der Patienten eine Leberzirrhose vor. Dies bedeutet aber im Gegenzug auch, dass sich bei 11 Patienten ein HCC ohne nachweisbare Leberzirrhose entwickelt hat. Hierfür gibt es mehrere Erklärungsansätze. Zum einen belegen mehrere Studien, dass sich ein HCC auf dem Boden einer Virushepatitis selten auch ohne Zirrhose entwickeln kann.^{22, 36, 37} Zum anderen vermuten Welzel et al., dass das Metabolische Syndrom eine Erklärung für die idiopathische Entstehung von HCCs sein kann.⁵² So war in unserer Studie bei je einem Patienten ein HCC auf dem Boden einer HBV- bzw. HCV-Infektion, einer ASH und NASH ohne Zeichen einer Zirrhose zu finden.

45 (44,1 %) Patienten in unserer Studie hatten eine Leberzirrhose aufgrund von Virushepatitiden, welche damit die häufigste Grunderkrankung darstellen. Davon hatten 32 (31,4%) Patienten eine Hepatitis-C-Virus assoziierte Leberzirrhose. Dieser Prozentsatz liegt in der Spanne (27 – 75 %), die für Europa angegeben wird, und somit zwischen dem weltweiten Durchschnitt von ca. 25 % und den Werten in Japan (80 – 90 %).^{9, 16, 31} 13 (12,7 %) Patienten wiesen in unserer Studie eine Leberzirrhose aufgrund einer HBV-Infektion auf. Dieser Wert entspricht den Ergebnissen von Fasani et al. und Hassan et al., die beschreiben, dass 12 % bzw. 16 % aller HCCs in Italien und den USA auf eine HBV-Infektion zurückzuführen sind.^{215, 216}

Eine äthyltoxische Leberzirrhose war bei 43 (42,2 %) Patienten zu finden. Dieser Wert liegt über den von Llovet et al. und Hassan et al. angegebenen Werten von 20 % und 32 %.^{75, 216} Michelotti et al. führen in einer Metaanalyse 4 – 22 % aller HCCs in der westlichen Welt auf eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung zurück.⁵¹ Das Ergebnis unserer Studie liegt mit 7,8 % ebenfalls in diesem Bereich. Interessanterweise lag in Gruppe 1, mit einer Cholinesterase über 5,1 kU/l, signifikant häufiger eine Fettleber-Zirrhose ($p = 0,027$) oder keine Lebererkrankung ($p = 0,022$) vor, in Gruppe 2 hingegen häufiger eine HCV-Zirrhose ($p = 0,003$). Eine erhaltene Syntheseleistung der Leber lässt sich bei einem HCC ohne Nachweis einer Lebererkrankung gut nachvollziehen. Darüber hinaus könnte dies ein Hinweis sein, dass die Syntheseleistung durch eine Fettleber-Zirrhose weniger stark beeinträchtigt wird wie bei einer HCV-Zirrhose. Studien zeigen, dass Patienten mit einer NASH-assoziierten Zirrhose im Vergleich zu Patienten mit einer HCV-Zirrhose einen langsameren Krankheitsprogress haben und die HCC-Inzidenz geringer ist.^{46, 47, 217}

Zudem zeigte sich bei den Patienten mit Leberzirrhose hinsichtlich des Child-Pugh-Scores ein signifikanter Unterschied ($p = 0,007$) zwischen den Cholinesterase-Gruppen. In Gruppe 1 hatten 34 (79,1 %) Patienten einen Child-Pugh Score A, gegenüber 25 (52,1 %) Patienten in Gruppe 2. Im Gegensatz dazu kam in Gruppe 2 ein Child-Pugh-Score B (39,6 % vs. 18,6 %) oder C (8,3 % vs.

2,3 %) häufiger vor. Zudem zeigte sich eine signifikante negative Korrelation des Child-Pugh-Scores mit dem präinterventionellen Cholinesterase-Wert (Korrelationskoeffizient: -0,233; $p = 0,016$). Dieses Ergebnis passt sehr gut zu der Studie von Meng et al., die ebenfalls von einer Korrelation der Cholinesterase-Aktivität mit dem Child-Pugh-Score berichten.¹⁸⁷ Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante positive Korrelation mit dem präinterventionellen Albumin-Spiegel (Korrelationskoeffizient $r = 0,717$; $p < 0,001$) und dem Quick-Wert ($r = 0,408$; $p < 0,001$) sowie eine negative Korrelation mit dem INR ($r = -0,420$; $p < 0,001$). Dies unterstreicht den Stellenwert der Cholinesterase als Syntheseparameter der Leber, da Albumin und die Gerinnungsfaktoren bei einer Leberschädigung ebenfalls vermindert gebildet werden.¹⁷⁹

5.3 Gesamtüberleben

Sowohl die Studie der Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GRETCH) als auch Pelletier et al. konnten keinen signifikanten Überlebensvorteil der TACE gegenüber BSC bzw. Tamoxifen nachweisen.^{218, 219} Im Gegensatz hierzu zeigten sowohl Llovet et al. als auch Lo et al. in zwei randomisierten kontrollierten Studien einen signifikanten Überlebensvorteil der TACE gegenüber der Kontrollgruppe.^{136, 137} Zu demselben Ergebnis kam auch eine Metaanalyse von Llovet et al., welche alle oben genannten Studien miteinbezog.¹³⁸ Doffoël et al. konnten ebenfalls keinen signifikanten Überlebensvorteil der TACE nachweisen und führten dies darauf zurück, dass wie bei den Studien der GRETCH und von Pelletier et al. die meisten Patienten ein HCC auf dem Boden einer äthyltoxischen Lebererkrankung aufwiesen.²²⁰ Dagegen lag sowohl bei Lo et al. (HBV) als auch Llovet et al. (HCV) in mehr als 80 % der Fälle eine Virushepatitis zu Grunde. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien verteilte sich die Ätiologie des HCCs in unserer Studie relativ gleichmäßig.

Die mediane Überlebenszeit in unserer Studie betrug nach Kaplan-Meier 26,3 Monate (SE 3,3 Monate; Range 0,2 – 110,4 Monate), bei einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von 41,9 Monaten (SE: 4,2 Monate). Die 1-

Jahres-Überlebensrate lag bei 76,5 % (KI: 68,3 – 84,7 %) und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 56,2 % (KI: 46,2 – 66,2 %). Die mediane Nachbeobachtungszeit, bzw. follow-up-Zeit, betrug 56,4 Monate (KI: 39,9 – 73,0 Monate). Allerdings konnte der Todeszeitpunkt retrospektiv nur bei 16 (15,7 %) Patienten sicher ermittelt werden, wohingegen bei 53 (52,0 %) Patienten das Datum der letzten Vorstellung für die Berechnung des Gesamtüberlebens verwendet wurde. 33 (32,4 %) Patienten wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch behandelt und demzufolge bei der Analyse des Gesamtüberlebens zensiert. Da die Verwendung des Datums der letzten Vorstellung anstelle des exakten Todeszeitpunkts zu einer Unterschätzung der Überlebenszeit führt, entsprechen unsere Überlebensraten den bisher durchgeführten prospektiven Studien. Sowohl Llovet et al. und Takayasu et al. als auch neuere Studien von Malagari et al. und Burrell et al., bei denen ebenfalls Drug-eluting Beads verwendet wurden, zeigten 1-Jahres-Überlebensraten von über 80 %.^{136, 154, 157, 221} Die 2-Jahres-Überlebensraten von Llovet et al. und Burrell et al. lagen bei 63 % bzw. 66,3 % und damit ebenfalls in dem Bereich unserer Studie.^{136, 157} Allerdings wurden soweit ersichtlich in diesen Studien nur Patienten eingeschlossen, welche ausschließlich in palliativer Intention behandelt wurden. Im Gegensatz dazu war eine eventuell durchgeführte Begleit- oder Folgetherapie in unserer Studie kein Ausschlusskriterium.

Studie	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate	Medianes Gesamtüberleben
GRETCH 1995²¹⁸	62 %	37,8 %	<i>Nicht vorhanden</i>
Pelletier 1998²¹⁹	51 %	24 %	<i>Nicht vorhanden</i>
Lo 2002¹³⁷	57 %	31 %	<i>Nicht vorhanden</i>
Llovet 2002¹³⁶	82 %	63 %	<i>Nicht vorhanden</i>
Doffoel 2008²²⁰	51 %	25 %	13,8 Monate
Takayasu 2006²²¹	82 %	<i>Nicht vorhanden</i>	34 Monate
Malagari 2010¹⁵⁴	85,3 %	<i>Nicht vorhanden</i>	<i>Nicht vorhanden</i>
Burrell 2012¹⁵⁷	89,9 %	<i>Nicht vorhanden</i>	46,8 Monate

Tabelle 17: Vergleich der Überlebensraten anderer Studien

Patienten in Gruppe 1, mit einem präinterventionellen Cholinesterase-Wert $> 5,1$ kU/l, hatten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 35,6 Monaten (Range: 6,1 – 110,4 Monate; SE: 3,4 Monate), im Gegensatz zu Patienten in Gruppe 2 mit 19,5 Monaten (0,2 – 87,8 Monate; SE: 3,2 Monate). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch knapp nicht signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,081$). Betrachtet man allerdings die Kaplan-Meier-Kurven, fällt auf, dass sich die Kurven erst nach ca. 36 Monaten angleichen und im Zeitraum davor die Kurve von Gruppe 1 deutlich über der von Gruppe 2 liegt. Dies spiegelt sich auch dadurch wider, dass sowohl der Breslow-Test ($p = 0,006$) als auch der Tarone-Ware-Test ($p = 0,018$) signifikant sind. Diese beiden Tests legen, im Gegensatz zum Log-Rank-Test, mehr Gewicht auf die frühen Ereignisse. Insbesondere der Breslow-Test ist in der Lage Anfangsunterschiede besser zu erkennen. In Gruppe 1 lagen die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten bei 82,4 % (KI: 72,0 – 92,8 %) bzw. 71,8 % (KI: 59,3 – 84,3 %), in Gruppe 2 hingegen bei 70,6 % (KI: 58,1 – 83,1 %) und 40,1 % (KI: 26,0 – 54,2 %).

Betrachtet man dagegen nur die Patienten, die in palliativer Intention behandelt wurden, bei denen also weder eine Leberresektion oder -transplantation noch eine RFA durchgeführt wurde, ergaben sich folgende Ergebnisse: Die mediane Gesamtüberlebenszeit dieser Patienten betrug nach Kaplan-Meier 19,5 Monate (Range: 0,2 – 88,7 Monate; SE: 3,0 Monate). Die 1- und 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 65,4 % (KI: 52,5 – 78,3 %) bzw. 37,4 % (KI: 23,7 – 51,1 %). Diese Ergebnisse liegen zwar erwartungsgemäß unterhalb denen des gesamten Patientenkollektivs, lassen sich aber dennoch mit den Ergebnissen anderer Studien vereinbaren, welche, wie in Tabelle 17 dargestellt, von 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten von 51 – 90 % bzw. 24 – 63 % und einem medianen Gesamtüberleben von 14 – 47 Monaten berichten. Wurde dagegen eine der oben genannten Therapien durchgeführt, betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 57,2 Monate (Range: 4,3 – 110,4 Monate; SE: 11,7 Monate) mit Überlebensraten von 88,0 % (KI: 79,0 – 97,0 %) bzw. 75,1 % (KI: 62,8 – 87,4 %) nach ein bzw. 2 Jahren. Demzufolge leben Patienten, die eine rein palliative Therapie erhalten signifikant kürzer (Log-Rank-Test: $p < 0,001$) als Patienten, bei welchen ein

kurativer Therapieansatz verfolgt wird. Dieses Ergebnis ist nachvollziehbar, da die Patienten, die in kurativer Intention behandelt werden, ein niedrigeres Tumorstadium aufweisen und mit kurativen Behandlungen (RFA, Leberresektion und -transplantation) deutlich höhere Überlebensraten erreicht werden als mit palliativen Therapieoptionen. Nach einer Leberresektion oder -transplantation bzw. einer RFA werden 5-Jahres Überlebensraten von 50 – 70 % und ein medianes Gesamtüberleben von mehr als 60 Monaten berichtet.^{102, 108, 122} Im Gegensatz dazu können mit palliativen Therapieverfahren, wie der TACE, der SIRT oder einer systemischen Therapie mittels Sorafenib, nur deutlich kürzere Gesamtüberlebenszeiten und niedrigere Überlebensraten erreicht werden.

Zwischen den Cholinesterase-Gruppen ergaben sich deutliche Unterschiede bei den palliativ behandelten Patienten. So lag die mediane Gesamtüberlebenszeit in Gruppe 1 (n = 26) bei 25,8 Monaten (Range: 8,4 – 88,7 Monate; SE: 3,8 Monate), in Gruppe 2 (n = 26) hingegen nur bei 12,6 Monaten (Range: 0,2 – 51,7 Monate; SE: 2,3 Monate). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Log-Rank-Test: $p < 0,001$). Somit ist der präinterventionelle Cholinesterase-Wert in unserer Studie ein prädiktiver Marker für das Gesamtüberleben von Patienten, die mittels TACE in palliativer Intention behandelt werden. Kohles et al. zeigten in einer kleinen prospektiven Studie ebenfalls, dass die Cholinesterase ein positiver Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ist.¹⁵⁰

5.4 Progressionsfreies Überleben

Insgesamt konnte bei 51 (50,0 %) Patienten ein Progress festgestellt werden. Hierfür gab es verschiedene Kriterien: radiologischer Progress, Umstieg auf eine palliative Therapie mittels Sorafenib, SIRT oder BSC und den HCC-assoziierten Tod des Patienten. Als unterstützende Kriterien wurden ein AFP-Anstieg und eine gegebenenfalls durchgeführte Histologie erfasst. Da es in unserer Studie keine Hinweise darauf gab, dass einer der Todesfälle, welcher als Progress gewertet wurde, nicht HCC-bedingt war, entspricht das progressionsfreie Überleben (PFS) der Zeit bis zur Tumorprogression (Time to Progression, TTP).

Bei 4 (3,9 %) Patienten wurde das progressionsfreie Überleben zensiert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in unserer Studie 11,4 Monate (Range: 1,6 – 88,7 Monate; SE: 1,4 Monate) das durchschnittliche progressionsfreie Überleben hingegen 17,2 Monate (SE: 2,6 Monate). Malagari et al. berichteten in einer prospektiven randomisierten Studie von einer Time to Progression von 8,3 Monaten nach einer konventionellen TACE und 9,6 Monaten nach einer TACE mit Drug-eluting Beads.¹⁵⁴ Die Time to Progression nach DEB-TACE, also dem Verfahren, welches in unserer Studie ebenfalls angewandt wurde, entspricht annähernd den Ergebnissen unserer Arbeit. In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2012 geben die Autoren eine TTP von 7,4 Monaten, allerdings nach konventioneller TACE, an.²²²

Das mediane progressionsfreie Überleben war in beiden Gruppen annähernd gleich. In Gruppe 1 (CHE > 5,1 kU/l; n = 26) war es mit 11,8 Monaten (Range: 1,6 – 88,7 Monate; SE: 1,9 Monate) etwas länger als in Gruppe 2 (n = 25) mit 11,0 Monaten (Range: 1,6 – 30,2 Monate; SE: 3,2 Monate). Das durchschnittliche progressionsfreie Überleben in Gruppe 1 war mit 22,7 Monaten (SE: 4,4 Monate) deutlich länger als in Gruppe 2 (11,2 Monate; SE: 1,7 Monate). Diese Unterschiede sind statistisch signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,024$). Die Unterschiede zwischen medianem und durchschnittlichem progressionsfreiem Überleben wurden dadurch hervorgerufen, dass 4 Patienten in Gruppe 1 ein PFS von mehr als 47 Monaten aufwiesen. In Gruppe 2 hingegen war das längste progressionsfreie Überleben auf 30,2 Monate begrenzt. In der Überlebensfunktion zeigt sich, dass sich die beiden Kurven erst nach ca. 20 Monaten trennen, und ab diesem Zeitpunkt das kumulative Überleben in Gruppe 1 deutlich höher liegt. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass sowohl der Breslow-Test als auch der Tarone-Ware-Test nicht das Signifikanzniveau erreichen. Diese Tests legen, im Gegensatz zum Log-Rank-Test, wie bereits beschrieben mehr Gewicht auf früher eintretende Ereignisse. Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse aber dennoch darauf hin, dass die Cholinesterase auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens als prädiktiver Marker einsetzbar ist.

5.5 Aussagen bezüglich der Lebertransplantation

Insgesamt erhielten 30 (29,4 %) Patienten im Anschluss an eine TACE eine Lebertransplantation. Die mediane Gesamtüberlebenszeit dieser Patienten betrug 71,1 Monate (Range: 4,3 – 110,4 Monate; SE: 15,7 Monate). Dieses Ergebnis liegt knapp unter dem von Llovet et al., in deren Studie die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 81 Monaten lag.¹⁰⁸ Bei Patienten ohne nachfolgende Lebertransplantation lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 22,0 Monaten (Range: 0,2 – 88,7 Monate; SE: 2,7 Monate) und war damit signifikant (Log-Rank-Test: $p < 0,001$) kürzer. Dieser Unterschied lässt sich, wie bereits in Abschnitt 5.3 beschrieben, damit erklären, dass die Lebertransplantation ein kuratives Therapieverfahren ist. Im Gegensatz dazu konnte bei den meisten Patienten ohne nachfolgende Transplantation nur eine palliative Therapie mit entsprechend kürzerer Überlebensprognose durchgeführt werden.

In einer Subgruppen-Analyse der Patienten, die keine nachfolgende Lebertransplantation erhielten, lag die mediane Gesamtüberlebenszeit in Cholinesterase-Gruppe 1 ($n = 39$) bei 30,6 Monaten (Range: 6,1 – 88,7 Monate; SE: 6,8 Monate) und in Gruppe 2 ($n = 33$) bei 14,7 Monaten (Range 0,2 – 57,2 Monate; SE: 2,2 Monate). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Log-Rank-Test: $p < 0,001$) und deckt sich mit der in Kapitel 5.3 beschriebenen Analyse hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft der Cholinesterase bei Patienten, die ausschließlich palliativ therapiert wurden. Wurde dagegen eine Lebertransplantation durchgeführt, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Cholinesterase-Gruppen (Log-Rank-Test: $p = 0,770$). Dies könnte darauf hindeuten, dass die Syntheseleistung der Leber vor einer Transplantation kein prognostischer Faktor für die Überlebenszeit ist und die Cholinesterase demzufolge nicht als prognostischer Marker einsetzbar wäre. In einer Studie von Weismüller et al. zeigte sich die Cholinesterase dagegen als signifikante prognostische Einflussgröße hinsichtlich des Überlebens nach einer Lebertransplantation.²⁰⁴ Darüber hinaus wurde der Stellenwert der Cholinesterase als prädiktiver Marker vor einer Lebertransplantation nicht untersucht und sollte ggf. in einer prospektiven Analyse erforscht werden.

5.6 Prognostische Faktoren und Einflussfaktoren

Zusätzlich zur Cholinesterase wurden weitere Faktoren dahingehend untersucht, ob sie das Gesamtüberleben bzw. das progressionsfreie Überleben beeinflussen können.

In der univariaten Analyse erwiesen sich ein Tumorgrading größer als G1 (HR: 3,560; KI: 1,172 – 10,814; $p = 0,017$), ein BCLC-Score B oder C (HR: 2,427; KI: 1,355 – 4,346; $p=0,002$), ein AFP-Wert über 8 $\mu\text{g/l}$ (HR: 1,848; KI: 1,007 – 3,389; $p = 0,044$), ein GPT-Wert über 50 U/l (HR: 1,814; KI: 1,122 – 2,932; $p = 0,014$) und eine durchgeführte palliative Nachbehandlung (HR: 2,095; KI: 1,271 – 3,453; $p = 0,003$) als negative prognostische Faktoren. Hingegen zeigten sich eine erfolgte kurative Nachbehandlung (HR: 0,332; KI: 0,200 – 0,549; $p < 0,001$) sowie eine nachfolgende Lebertransplantation (HR: 0,308; KI: 0,164 – 0,577; $p < 0,001$) als positiv prädiktive Faktoren.

Da die Datensätze der Faktoren Tumorgrading (73 Werte fehlend) und AFP (23 Werte fehlend) nicht vollständig waren, wurden diese Faktoren von der multivariaten Analyse ausgeschlossen. Darüber hinaus wurde der Faktor Lebertransplantation ausgeschlossen, da dieser bereits im Faktor kurative Nachbehandlung enthalten ist. Die Cholinesterase (HR: 0,655; KI: 0,405 – 1,057; $p = 0,081$) war in der univariaten Analyse knapp nicht signifikant. Sie wurde aber dennoch in die multivariate Analyse miteinbezogen, da sie ein Signifikanzniveau von $p < 0,1$ erreichte.

In der multivariaten Analyse erweisen sich sowohl das Gesamtmodell ($p < 0,001$), als auch die Faktoren kurative Nachbehandlung, BCLC-Score und Cholinesterase als signifikante ($p < 0,05$) Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben. Eine durchgeführte kurative Nachbehandlung ($p < 0,001$) und ein Cholinesterase-Wert über 5,1 kU/l ($p = 0,003$) waren mit einer längeren Gesamtüberlebenszeit assoziiert. Dagegen ist ein BCLC-Score von B oder C ($p = 0,015$) ein negativ prognostischer Faktor. Die Faktoren palliative Nachbehandlung ($p = 0,366$) und GPT ($p = 0,123$) erreichten dagegen in der

Multivariatanalyse nicht das Signifikanzniveau. Um ein Modell mit der größtmöglichen Signifikanz zu erhalten, wurde anschließend ein schrittweise vorgehendes Verfahren angewandt. In diesem, ebenfalls signifikanten Modell ($p < 0,001$) waren die Faktoren kurative Nachbehandlung, BCLC-Score und Cholinesterase enthalten.

Um ein Modell zu entwickeln, das auch präinterventionell einsetzbar wäre, wurde der Faktor kurative Nachbehandlung nicht in die Analyse miteinbezogen. Es zeigte sich, dass sowohl das Modell als Ganzes ($p < 0,001$), als auch die Faktoren BCLC-Score ($p = 0,002$) und Cholinesterase ($p = 0,021$) signifikante Einflussgrößen für das Gesamtüberleben sind. Der ebenfalls im Gesamtmodell enthaltene Faktor GPT ($p = 0,060$) war dagegen knapp nicht signifikant.

Wie auch in unserer Studie, wurde eine Erhöhung des AFP-Werts bereits in mehreren Studien als negativ prognostischer Faktor identifiziert. Sowohl in einer großen asiatischen Arbeit von Takayasu et al. als auch in einer retrospektiven Studie von Llado et al. war ein präinterventioneller AFP-Wert über 400 ng/ml mit einer signifikant kürzeren Gesamtüberlebenszeit assoziiert.^{147, 221} Kohles et al. konnten diesen Zusammenhang bereits bei einem Cut-off-Wert von 142 ng/ml zeigen.¹⁵⁰ In unserer Studie lag der Cut-off-Wert bei nur 8 µg/l bzw. 8 ng/ml. Dennoch zeigte sich in der univariaten Analyse eine AFP-Erhöhung über diesen Wert als signifikante Einflussgröße auf das Gesamtüberleben.

Eine TACE wird, wie bereits beschrieben, bei Patienten im BCLC-Stadium B empfohlen.⁷⁹ Dennoch waren in unserer Studie nur 64,7 % der Patienten in diesem Stadium, 33,3 % der Patienten waren in einem niedrigeren BCLC-Stadium (0 – A4) und 2,0 % der Patienten im BCLC-Stadium C. Lewandowski et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass sich die Gesamtüberlebenszeit nach TACE zwischen den BCLC-Stadien A (40,0 Monate), B (17,4 Monate) und C (6,3 Monate) signifikant ($p < 0,001$) unterscheidet.²²³ In 2 weiteren Studien konnte ebenfalls ein signifikanter Einfluss des BCLC-Scores auf die Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden.^{224, 225}

Ein signifikanter Einfluss des GPT-Wertes konnte bisher nicht nachgewiesen werden. In mehreren Studien war der Einfluss auf das Gesamtüberleben nicht signifikant.^{147, 150, 224, 226} Da in unserer Studie der GPT-Wert zumindest in der univariaten Analyse das Signifikanzniveau erreichte, würde sich eine weitergehende Untersuchung, zum Beispiel im Rahmen einer prospektiven Studie, anbieten.

Der Einfluss einer Nachbehandlung, sowohl kurativ als auch palliativ, wurde bisher nicht untersucht. Dies liegt unter anderem daran, dass dies in den meisten Studien ein Ausschlusskriterium ist. In unserer Studie waren sowohl eine kurative Nachbehandlung als auch eine nachfolgende Lebertransplantation mit einer längeren Gesamtüberlebenszeit assoziiert, wohingegen eine palliative Nachbehandlung ein negativ prognostischer Faktor war. Wie bereits in Abschnitt 5.3 beschrieben, erscheint dies aber nachvollziehbar, da Patienten, welche kurativ therapiert werden, eine deutlich bessere Prognose haben als solche, bei denen im Anschluss an die TACE auf eine andere palliative Therapie umgestellt werden muss.

Auf die prognostische Aussagekraft der Cholinesterase wurde bereits in den vorhergehenden Abschnitten eingegangen. In unserer Studie konnte, im Gegensatz zu anderen Arbeiten, kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Faktoren Child-Pugh-Score, Tumorgröße, Anzahl der Tumorherde und Bilirubin-Spiegel mit dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden.^{146-148, 221}

Analog dazu erfolgte die Analyse der prognostischen Faktoren für das progressionsfreie Überleben. In der univariaten Analyse zeigten sich 5 Faktoren als signifikante ($p < 0,05$) Einflussgrößen. Ein präinterventioneller Cholinesterase-Wert über 5,1 kU/l (HR: 0,515; KI: 0,286 – 0,925; $p = 0,024$), ein Albumin-Spiegel über 3,7 g/dl (HR: 0,480; KI: 0,247 – 0,935; $p = 0,028$), ein Child-Pugh-Score A (HR: 2,169; KI: 1,041 – 4,517; $p = 0,034$), mehr als 2 durchgeführte TACEs (HR: 0,493; KI: 0,279 – 0,873; $p = 0,014$) und keine

Lebertransplantation (HR: 8,489; KI: 1,022 – 70524; $p = 0,017$) waren positive Einflussfaktoren für das progressionsfreie Überleben. Allerdings wurde nur bei einem Patienten nach einem Progress noch eine Lebertransplantation durchgeführt, weshalb die Gruppen sehr ungleich verteilt sind und der Faktor von der multivariaten Analyse ausgeschlossen wurde. Darüber hinaus waren die Datensätze der Faktoren Albumin und Child-Pugh-Score nicht vollständig, weshalb diese ebenfalls von der multivariaten Analyse ausgeschlossen wurden.

Sowohl das Gesamtmodell ($p = 0,008$), als auch der Faktor TACE-Anzahl ($p = 0,032$) waren in der multivariaten Analyse signifikante Einflussgrößen für das progressionsfreie Überleben. Der Faktor Cholinesterase erreichte in der Multivariatanalyse knapp nicht das Signifikanzniveau ($p = 0,057$).

Es gibt aktuell wenige Studien, die sich mit den prognostischen Faktoren für das progressionsfreie Überleben bzw. der TTP nach TACE auseinandersetzen. Allerdings konnten Scartozzi et al. in einer retrospektiven Studie zeigen, dass sich das progressionsfreie Überleben signifikant mit der Anzahl der durchgeführten TACE-Behandlungen verlängert.²²⁷ Dieses Ergebnis deckt sich mit unserer Studie, da das progressionsfreie Überleben von Patienten, bei denen mehr als 2 TACEs durchgeführt wurden, signifikant länger war als das von Patienten mit nur ein oder 2 TACEs. Dieses Resultat lässt sich nachvollziehen, da der Grund für einen Umstieg auf eine andere palliative Therapieoption in der Regel ein Progress des HCCs ist. Kommt es im Lauf der Zeit also früher zu einem Progress können weniger TACEs durchgeführt werden. Im Gegensatz dazu ist das progressionsfreie Überleben länger, wenn sich die Erkrankung durch die sequentielle Anwendung mehrerer TACEs stabil halten lässt.

Morse et al. zeigten, dass ein höherer Child-Pugh-Score und ein größerer Tumordurchmesser negative Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben sind.²²² In unserer Studie erreichte der Faktor Child-Pugh-Score ebenfalls das Signifikanzniveau in der univariaten Analyse, wurde aber aufgrund der Unvollständigkeit des Datensatzes nicht in die Multivariatanalyse

miteinbezogen. Dennoch deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass der Faktor Child-Pugh-Score ebenfalls eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens hat.

In unserer Recherche konnte keine Arbeit gefunden werden, die einen signifikanten Einfluss der präinterventionellen Cholinesterase- und Albumin-Werte auf das progressionsfreie Überleben zeigt. Jedoch wurde der Stellenwert dieser beiden Laborparameter als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bereits aufgezeigt. So berichteten Golfieri et al. in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass der Albumin-Spiegel eine signifikante prognostische Einflussgröße für das Gesamtüberleben nach TACE ist.²²⁸ Für die Cholinesterase wurde dieses Ergebnis, wie bereits beschrieben, ebenfalls gezeigt.¹⁵⁰ Auch wenn der präinterventionelle Cholinesterase-Wert nur in der univariaten Analyse das Signifikanzniveau erreicht, deutet unser Ergebnis darauf hin, dass er einen prognostischen Stellenwert für das progressionsfreie Überleben nach einer TACE besitzt. Dieses Resultat sollte jedoch ebenfalls in einer prospektiven Studie bestätigt werden.

5.7 Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkung nach einer transarteriellen Chemoembolisation wird in mehreren Studien das Postembolisationssyndrom genannt.^{142, 229, 230} Nimmt man die Symptome Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Oberbauchschmerzen zusammen, konnte das Postembolisationssyndrom in unserer Studie bei 26,5 % der Patienten retrospektiv diagnostiziert werden. Reed et al. berichten, dass eine Infektion nach TACE, je nach antibiotischer Prophylaxe, in 2,6 – 11 % der Fälle auftritt.¹⁴⁵ Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie, in der 4,9 % der Patienten eine Infektion entwickelten. In einer prospektiven Studie von Huo et al. trat bei 8,6 % der Patienten ein akutes Nierenversagen nach einer TACE auf.¹⁴⁴ In unserer Studie entwickelten nur 2,0 % der Patienten ein akutes Nierenversagen.

Des Weiteren entwickelten in einer Studie von Huang et al. 13,4 % der Patienten ein akutes Leberversagen, nach einer TACE. Dieses wurde definiert durch einen Anstieg des Child-Pugh-Scores um mehr als 2 Punkte, einen Anstieg des Bilirubin-Spiegels auf $\geq 2,0$ mg/dl, neu aufgetretenen Aszites oder eine hepatische Enzephalopathie innerhalb von 2 Wochen nach TACE.¹⁴³ In unserer Studie wurde zwar nur bei einem (1,0 %) Patienten ein akutes Leberversagen diagnostiziert, allerdings wiesen 9,8 % der Patienten einen Bilirubin-Anstieg auf über 2,0 mg/dl nach der ersten TACE auf und bei 2 (2,0 %) Patienten zeigten sich Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie. Zusammen genommen ergibt sich damit, nach der Definition von Huang et al., ein akutes Leberversagen bei 12,8 % der Patienten, was sich mit deren Ergebnissen deckt.

Das Risiko von Patienten an Nebenwirkungen der TACE zu sterben wird in der Literatur mit 0,35 – 1 % angegeben.^{142, 221, 231} In unserer Studie verstarb ein (1,0 %) Patient an den Nebenwirkungen einer TACE-Therapie. Bei 270 durchgeführten TACE-Behandlungen ergibt sich eine TACE-assoziierte Mortalität von 0,37 %. Als vaskuläre Komplikationen können Verletzungen im Bereich des Einstichortes, Verletzungen anderer Arterien und Fehlembolisationen auftreten. Die Häufigkeit von Einstichortverletzungen wird von Clark et al. mit ca. 2 % angegeben.¹⁴² In unserer Studie traten bei 3,9 % der Patienten lokale Verletzungen auf. Diese waren zu je 2,0 % ein Hämatom am Einstichort und ein Aneurysma spurium, also ein mit einer Arterie kommunizierendes Hämatom. Eine Verletzung anderer Gefäße konnte nicht festgestellt werden. Laut Gates et al. ist die extrahepatische Verbreitung von Embolisat relativ häufig und kann unter anderem zu Infarkten der Lunge, des Pankreas und der Milz führen sowie Ulzeration im Bereich der Magenschleimhaut verursachen.²³² Es zeigte sich in unserer Studie bei 3 (2,9 %) Patienten ein Paravasat, und bei je einem (1,0 %) Patient ein Milzinfarkt sowie eine Pankreatitis. Zwischen den Cholinesterase-Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen.

5.8 Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte in unserer Studie nach Analyse aller Daten kein signifikanter Einfluss des präinterventionellen Cholinesterase-Spiegels auf das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen und hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Patienten, die eine anschließende Lebertransplantation erhielten, gezeigt werden. Allerdings zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass ein präinterventioneller Cholinesterase-Spiegel $> 5,1$ kU/l ein signifikanter Einflussfaktor ($p = 0,003$) auf das Gesamtüberleben nach erfolgter TACE-Therapie ist. Des Weiteren waren ein BCLC-Score 0 oder A ($p = 0,015$) und eine erfolgte kurative Nachbehandlung ($p < 0,001$) mit einer längeren Gesamtüberlebenszeit assoziiert. Zusätzlich ist die Kombination des präinterventionellen Cholinesterase-Spiegels, des Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Wertes (GPT) und des BCLC-Scores ein präinterventionell einsetzbares Modell, das einen signifikanten Einfluss ($p < 0,001$) auf das Gesamtüberleben von Patienten hat. Darüber hinaus weist ein Cholinesterase-Spiegel über $5,1$ kU/l ($p < 0,001$) auf eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit von Patienten hin, die ausschließlich in palliativer Intention mittels TACE behandelt werden, also anschließend nicht kurativ therapiert werden. Patienten mit einem präinterventionellen Cholinesterase-Wert über $5,1$ kU/l hatten ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als Patienten mit einem niedrigeren Serum-Spiegel. In der univariaten Analyse zeigten sich die Faktoren Cholinesterase über $5,1$ kU/l ($p = 0,024$), Albumin-Spiegel über $3,7$ g/dl ($p = 0,028$), Child-Pugh-Score A ($p = 0,034$), mehr als 2 durchgeführte TACEs ($p = 0,014$) und keine Lebertransplantation ($p = 0,017$) als positiv prädiktive Faktoren. Allerdings erreichte in der Multivariatanalyse nur der Faktor TACE-Anzahl das Signifikanzniveau.

Als Resultat ergibt sich aus der gesamten Analyse, dass der präinterventionelle Cholinesterase-Wert bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit HCC, die mittels TACE behandelt werden, als prognostischer Marker einsetzbar ist. Dieses Ergebnis sollte jedoch durch eine prospektive Datenanalyse bestätigt werden.

6 Zusammenfassung

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) nimmt weltweit zu und stellt die sechsthäufigste Tumorerkrankung dar.^{1, 6, 7} Global ist das HCC für die zweitmeisten krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und auch in Deutschland sterben jährlich ungefähr 7.500 Menschen an den Folgen eines HCC.^{3, 4, 10} In 80 – 90 % der Fälle entwickelt sich ein HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose, die unter anderem durch eine Virushepatitis (Hepatitis B oder C), eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und/oder Alkoholkonsum ausgelöst werden kann.^{14, 15} Die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) wird als Therapie bei einem HCC im Intermediärstadium, bzw. BCLC-Stadium B und zum Downstaging oder Bridging vor Lebertransplantation empfohlen.^{78, 79} Die prognostische Relevanz des Cholinesterase-Wertes wurde schon bei diversen Therapien des HCCs (Leberresektion und -transplantation sowie Sorafenib) nachgewiesen.²⁰³⁻²⁰⁵ Cholinesterasen sind Enzyme, die Cholin-Ester spalten und von Hepatozyten synthetisiert werden. Ein niedriger Cholinesterase-Spiegel korreliert mit der Schwere von Lebererkrankungen.^{179, 180, 187}

Ziel dieser Arbeit war es daher, den Stellenwert der Cholinesterase als prädiktiver Marker für das Therapieansprechen der TACE zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv die Daten von Patienten analysiert, bei denen im Zeitraum von September 2005 bis März 2014 am Universitätsklinikum Tübingen erstmalig eine TACE aufgrund eines HCC durchgeführt wurde. Insgesamt erfolgten 270 TACE-Behandlungen bei 102 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Eine Leberzirrhose ließ sich bei 89,2 % der Patienten nachweisen. Die häufigsten Ursachen hierfür waren eine Virushepatitis (31,4 % HCV, 12,7 % HBV), eine äthyltoxische Zirrhose (42,2 %) und eine NAFLD (7,8 %). Die mediane Gesamtüberlebenszeit nach der ersten TACE betrug 26,3 Monate (SE: 3,3 Monate; 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate: 76,5 % bzw. 56,2 %) bei einer medianen Follow-up-Zeit von 56,4 Monaten. In Gruppe 1 (CHE > 5,1 kU/l) lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 35,6 Monaten (SE: 3,4 Monate) und in Gruppe 2 bei 19,5 Monaten (SE: 3,2 Monate). Dieser Unterschied zwischen den

Cholinesterase-Gruppen war aber knapp nicht signifikant ($p = 0,081$). Allerdings ergaben sich signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) bei den ausschließlich palliativ behandelten Patienten ($n = 52$). Hier betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit in Gruppe 1 25,8 Monate (SE: 3,8 Monate), in Gruppe 2 hingegen nur 12,6 Monate (SE: 2,3 Monate). Sofern eine Lebertransplantation durchgeführt wurde, gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Cholinesterase-Gruppen ($p = 0,770$). Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten lag bei 11,4 Monaten (SE: 1,4 Monate). In Gruppe 1 betrug es 11,8 Monate (SE: 1,9 Monate) und in Gruppe 2 11,0 Monate (SE: 3,2 Monate). Das durchschnittliche progressionsfreie Überleben lag in Gruppe 1 bei 22,7 Monaten (SE: 4,4 Monate) und damit signifikant ($p = 0,024$) höher als in Gruppe 2 mit 11,2 Monaten (SE: 1,6 Monate). In der Multivariatanalyse waren die Faktoren erfolgte kurative Nachbehandlung ($p < 0,001$) und ein Cholinesterase-Wert über 5,1 kU/l ($p = 0,003$) mit einer längeren Gesamtüberlebenszeit assoziiert, ein BCLC-Score B oder C ($p = 0,015$) war hingegen ein negativ prognostischer Faktor. Das Gesamtmodell aus diesen Faktoren war ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). Eine Kombination des BCLC-Scores mit den Werten von Cholinesterase und GPT lässt sich als präinterventionelles Modell einsetzen, um die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die mittels TACE therapiert werden, abzuschätzen. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zeigte sich das Gesamtmodell aus Cholinesterase ($p = 0,057$) und TACE-Anzahl ($p = 0,032$) in der multivariaten Analyse als signifikant ($p = 0,008$). Wurden mehr als 2 TACEs durchgeführt, war dies mit einem längeren progressionsfreien Überleben verknüpft. Hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Cholinesterase-Gruppen.

Insgesamt kommt die Auswertung zu dem Ergebnis, dass der präinterventionelle CHE-Wert bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit HCC, die mittels TACE behandelt werden, als prognostischer Marker einsetzbar ist. Zur Bestätigung unserer Ergebnisse sollte eine prospektive Datenanalyse durchgeführt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
2. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis* 2015;19:223-38.
3. Ferlay J SI, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Einsehbar auf: globocan.iarc.fr [Eingesehen am 16.02.2017]. 2013.
4. Berlin ZfKiRK-IH. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016:68 - 71.
5. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009;27:1485-91.
6. Ferlay JP, DM.; Curado, MP., et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to X: IARC CANCERBase No. 10. Einsehbar auf: <http://ci5.iarc.fr> [Eingesehen am 17.02.2017]. 2014.
7. Njei B, Rotman Y, Ditah I, et al. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology* 2015;61:191-9.
8. Altekruse SF, Henley SJ, Cucinelli JE, et al. Changing hepatocellular carcinoma incidence and liver cancer mortality rates in the United States. *Am J Gastroenterol* 2014;109:542-53.
9. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
10. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
11. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis* 2011;15:223-43, vii-x.
12. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, et al. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48:137-45.
13. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:3-16.
14. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-27.
15. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991;36:962-72.
16. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-38.
17. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-44.
18. Hamborsky J KA, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation. Centers for disease control and prevention. *Epidemiology and*

- prevention of vaccine-preventable diseases. Washington DC: Public Health Foundation. Einsehbar auf: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html> [Eingesehen am 24.02.2017]. 2015:149 - 174.
19. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol* 2013;47 Suppl:S2-6.
 20. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-1273 e1.
 21. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
 22. Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:64-70.
 23. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:80-8.
 24. Chuang SC, Lee YC, Hashibe M, et al. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1261-8.
 25. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155:323-31.
 26. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207-9.
 27. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-54.
 28. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.
 29. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
 30. Goodgame B, Shaheen NJ, Galanko J, et al. The risk of end stage liver disease and hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis C virus: publication bias? *Am J Gastroenterol* 2003;98:2535-42.
 31. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002;62 Suppl 1:8-17.
 32. WHO. Fact sheet: Hepatitis C. Einsehbar auf: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> [Eingesehen am 24.02.2017]. Updated July 2016.
 33. Poethko-Muller C, Zimmermann R, Hamouda O, et al. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)].

34. Shi J, Zhu L, Liu S, et al. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *Br J Cancer* 2005;92:607-12.
35. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142-54.
36. Lok AS, Everhart JE, Wright EC, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:840-9; quiz e12.
37. De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995;345:413-5.
38. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, et al. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol* 2015;53:668-723.
39. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
40. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
41. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-8.
42. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008;14:185-92.
43. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
44. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011;128:2436-43.
45. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011;54:1208-16.
46. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-8.
47. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-9.
48. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014;59:2188-95.
49. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobarai M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:89-95.

50. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820-32.
51. Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:656-65.
52. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011;54:463-71.
53. Nair S, Mason A, Eason J, et al. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002;36:150-5.
54. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
55. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007;97:1005-8.
56. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005;293:194-202.
57. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
58. Moebus S, Hanisch JU, Neuhauser M, et al. Assessing the prevalence of the Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices. *Ger Med Sci* 2006;4:Doc07.
59. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217-32.
60. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1150-9.
61. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 1998;28:930-8.
62. Bressac B, Kew M, Wands J, et al. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991;350:429-31.
63. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:3-10.
64. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-43.
65. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352:1769-78.
66. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.

67. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
68. Philippe MA, Ruddell RG, Ramm GA. Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle. *World J Gastroenterol* 2007;13:4746-54.
69. Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.
70. Guo YM, Wei WY, Shen XZ. Tumour necrosis factor 308 polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2010;57:926-31.
71. Qin H, Liu B, Shi T, et al. Tumour necrosis factor-alpha polymorphisms and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2010;38:760-8.
72. Parikh S, Hyman D. Hepatocellular cancer: a guide for the internist. *Am J Med* 2007;120:194-202.
73. Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:S169-71.
74. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999;353:1253-7.
75. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.
76. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076-84.
77. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
78. Greten TF, Malek NP, Schmidt S, et al. [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Z Gastroenterol* 2013;51:1269-326.
79. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43.
80. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-66.
81. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-7.
82. Schuler A, Reuss J, Delorme S, et al. [Costs of clinical ultrasound examinations - an economical cost calculation and analysis]. *Ultraschall Med* 2010;31:379-86.
83. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37-47.
84. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570-5.
85. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol* 2001;34:603-5.

86. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-10.
87. Rimola J, Forner A, Reig M, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:791-8.
88. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
89. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54:723-8.
90. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27-34.
91. Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;131:1758-67.
92. Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology* 2003;37:1114-21.
93. Giardina MG, Matarazzo M, Morante R, et al. Serum alpha-L-fucosidase activity and early detection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of patients with cirrhosis. *Cancer* 1998;83:2468-74.
94. Spangenberg HC, Zuber-Jerger I, Mohr L, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:368-72.
95. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434-41.
96. Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, et al. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology* 2003;65:95-101.
97. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
98. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17-25.
99. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-83.
100. Blum HE, Hopt UT. [Hepatocellular carcinoma. Pathogenesis and multicentricity]. *Chirurg* 2003;74:709-16.
101. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-22.
102. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181-200.

103. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241-6.
104. Ikai I, Arii S, Kojiro M, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796-802.
105. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850-5.
106. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200-7.
107. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002;236:602-11.
108. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.
109. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
110. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-6.
111. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
112. Yao FY, Xiao L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587-96.
113. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123-8.
114. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900-9.
115. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547-57.
116. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, et al. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073-9.
117. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003;52:134-9.
118. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.

119. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
120. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. Paragraph 16 TPG. Einsehbar auf: <http://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/transplantationsmedizin/richtlinien-fuer-die-wartelistenfuehrung-und-die-organvermittlung/> [Eingesehen am 13.03.2017]. 2016.
121. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-8.
122. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-12.
123. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-9.
124. Li L, Zhang J, Liu X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:51-8.
125. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000;214:761-8.
126. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003;97:1253-62.
127. Lin ZY, Li GL, Chen J, et al. Effect of heat sink on the recurrence of small malignant hepatic tumors after radiofrequency ablation. *J Cancer Res Ther* 2016;12:C153-C158.
128. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-23.
129. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-40.
130. Orlando A, Leandro G, Olivo M, et al. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:514-24.
131. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954;30:969-77.
132. Toyoda H, Fukuda Y, Hayakawa T, et al. Changes in blood supply in small hepatocellular carcinoma: correlation of angiographic images and immunohistochemical findings. *J Hepatol* 1997;27:654-60.
133. Huppert P. Current concepts in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2011;36:677-83.

134. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist* 2003;8:425-37.
135. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6-25.
136. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
137. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
138. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.
139. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
140. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
141. Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37:212-20.
142. Clark TW. Complications of hepatic chemoembolization. *Semin Intervent Radiol* 2006;23:119-25.
143. Huang YS, Chiang JH, Wu JC, et al. Risk of hepatic failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: predictive value of the monoethylglycylglycidylidide test. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1223-7.
144. Huo TI, Wu JC, Lee PC, et al. Incidence and risk factors for acute renal failure in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: a prospective study. *Liver Int* 2004;24:210-5.
145. Reed RA, Teitelbaum GP, Daniels JR, et al. Prevalence of infection following hepatic chemoembolization with cross-linked collagen with administration of prophylactic antibiotics. *J Vasc Interv Radiol* 1994;5:367-71.
146. Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, et al. [Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: which factors determine therapeutic response and survival?]. *Rofo* 2004;176:375-85.
147. Llado L, Virgili J, Figueras J, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2000;88:50-7.
148. Savastano S, Miotto D, Casarrubea G, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with Child's

- grade A or B cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:334-40.
149. Cabibbo G, Genco C, Di Marco V, et al. Predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:196-204.
 150. Kohles N, Nagel D, Jungst D, et al. Prognostic relevance of oncological serum biomarkers in liver cancer patients undergoing transarterial chemoembolization therapy. *Tumour Biol* 2012;33:33-40.
 151. Scartozzi M, Faloppi L, Bianconi M, et al. The role of LDH serum levels in predicting global outcome in HCC patients undergoing TACE: implications for clinical management. *PLoS One* 2012;7:e32653.
 152. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SW, et al. Doxorubicin eluting beads - 1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution. *J Mater Sci Mater Med* 2007;18:1691-9.
 153. Huang K, Zhou Q, Wang R, et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:920-5.
 154. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:541-51.
 155. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-81.
 156. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.
 157. Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012;56:1330-5.
 158. Niessen C, Wiggermann P, Velandia C, et al. Transarterial chemoembolization - status quo in Germany. *Rofo* 2013;185:1089-94.
 159. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.
 160. Sangro B, Bilbao JI, Inarrairaegui M, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. *Dig Dis* 2009;27:164-9.
 161. Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur Radiol* 2009;19:951-9.
 162. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.

163. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, et al. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiother Oncol* 2002;63:41-5.
164. Mornex F, Girard N, Beziat C, et al. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies--mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1152-8.
165. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e447-53.
166. Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1468-76.
167. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, et al. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 2004;127:S189-93.
168. Chang YS, Adnane J, Trail PA, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:561-74.
169. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-109.
170. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
171. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
172. Worns MA, Weinmann A, Pflingst K, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:489-95.
173. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 2009;14:70-6.
174. Faivre S, Raymond E, Boucher E, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009;10:794-800.
175. Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007;110:1059-67.
176. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657-63.

177. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992-8.
178. Decaens T, Luciani A, Itti E, et al. Phase II study of sirolimus in treatment-naive patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2012;44:610-6.
179. Gressner Axel M AT, et al. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik; 2., überarbeitete und erweiterte Auflage*; ISBN: N 978-3-642-12921-6. 2013.
180. Massoulié J, Pezzementi L, Bon S, et al. Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Prog Neurobiol* 1993;41:31-91.
181. Mack A, Robitzki A. The key role of butyrylcholinesterase during neurogenesis and neural disorders: an antisense-5'butyrylcholinesterase-DNA study. *Prog Neurobiol* 2000;60:607-28.
182. Mesulam M, Guillozet A, Shaw P, et al. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol Dis* 2002;9:88-93.
183. Chu MI, Fontaine P, Kutty KM, et al. Cholinesterase in serum and low density lipoprotein of hyperlipidemic patients. *Clin Chim Acta* 1978;85:55-9.
184. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, et al. Relationship between serum butyrylcholinesterase activity, hypertriglyceridaemia and insulin sensitivity in diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 1993;85:77-81.
185. Kutty KM, Payne RH. Serum pseudocholinesterase and very-low-density lipoprotein metabolism. *J Clin Lab Anal* 1994;8:247-50.
186. Zentrallaboratorium. Universitätsklinikum Tübingen. Referenzwerte; Einsehbar auf <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/extweb/labor/LabUnta.asp>. [Eingesehen am 22.03.2017].
187. Meng F, Yin X, Ma X, et al. Assessment of the value of serum cholinesterase as a liver function test for cirrhotic patients. *Biomed Rep* 2013;1:265-268.
188. Gurtner T, Kreutzberg G, Doenicke A. Comparative studies on cholinesterase activity in serum and liver cells. *Acta Anaesthesiol Scand* 1963;7:69-82.
189. Burnett W. An assessment of the value of serum cholinesterase as a liver function test and in the diagnosis of jaundice. *Gut* 1960;1:294-302.
190. Santarpia L, Grandone I, Contaldo F, et al. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:31-9.
191. McQueen MJ. Clinical and analytical considerations in the utilization of cholinesterase measurements. *Clin Chim Acta* 1995;237:91-105.
192. Ramachandran J, Sajith KG, Priya S, et al. Serum cholinesterase is an excellent biomarker of liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol* 2014;35:15-20.
193. Garello E, Battista S, Bar F, et al. Evaluation of hepatic function in liver cirrhosis: clinical utility of galactose elimination capacity, hepatic clearance of D-sorbitol, and laboratory investigations. *Dig Dis Sci* 1999;44:782-8.

194. Gentz HD, Schlicht I, Wiederholt W. [Pseudocholinesterase in patients with and without liver diseases (author's transl)]. *Med Klin* 1978;73:1422-6.
195. Ravera E, Bozzetti F, Radaelli G. Predictability of deterioration in marginally malnourished cancer patients during hospitalisation. *Clin Nutr* 1989;8:203-6.
196. Barclay GP. Pseudocholinesterase activity as a guide to prognosis in malnutrition. *Am J Clin Pathol* 1973;59:712-6.
197. Montgomery RD. The Relation of Oedema to Serum Protein and Pseudocholinesterase Levels in the Malnourished Infant. *Arch Dis Child* 1963;38:343-8.
198. Camarero Gonzalez E, Munoz Leira V, Iglesias Guerrero M, et al. [Protein-energy malnutrition: its effects on 4 metabolic parameters]. *Nutr Hosp* 1995;10:158-60.
199. Mohri Y, Tanaka K, Ohi M, et al. Prognostic significance of host- and tumor-related factors in patients with gastric cancer. *World J Surg* 2010;34:285-90.
200. Mitsunaga S, Kinoshita T, Hasebe T, et al. Low serum level of cholinesterase at recurrence of pancreatic cancer is a poor prognostic factor and relates to systemic disorder and nerve plexus invasion. *Pancreas* 2008;36:241-8.
201. Battisti V, Bagatini MD, Maders LD, et al. Cholinesterase activities and biochemical determinations in patients with prostate cancer: influence of Gleason score, treatment and bone metastasis. *Biomed Pharmacother* 2012;66:249-55.
202. Chougule A, Hussain S, Agarwal DP. Prognostic and diagnostic value of serum pseudocholinesterase, serum aspartate transaminase, and serum alanine transaminase in malignancies treated by radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2008;4:21-5.
203. Kaibori M, Matsui Y, Saito T, et al. Risk factors for different patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2007;27:2809-16.
204. Weismuller TJ, Prokein J, Becker T, et al. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:736-46.
205. Takeda H, Nishikawa H, Iguchi E, et al. Impact of pretreatment serum cholinesterase level in unresectable advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Mol Clin Oncol* 2013;1:241-248.
206. Thompson RH, Trounce JR. Serum-cholinesterase levels in diabetes mellitus. *Lancet* 1956;270:656-8.
207. Cucuianu M, Nistor T, Hancu N, et al. Serum cholinesterase activity correlates with serum insulin, C-peptide and free fatty acids levels in patients with type 2 diabetes. *Rom J Intern Med* 2002;40:43-51.
208. Turecky L, Kupcova V, Mojto V, et al. Serum cholinesterase activity and proteosynthetic function of liver in patients with diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy* 2005;106:266-9.

209. Inacio Lunkes G, Stefanello F, Sausen Lunkes D, et al. Serum cholinesterase activity in diabetes and associated pathologies. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:28-32.
210. Nomura F, Ohnishi K, Koen H, et al. Serum cholinesterase in patients with fatty liver. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:599-602.
211. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
212. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol* 2013;65:157-70.
213. Hortobagyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. *Drugs* 1997;54 Suppl 4:1-7.
214. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i-xii, 1-253.
215. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology* 1999;29:1704-7.
216. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206-13.
217. O'Leary JG, Landaverde C, Jennings L, et al. Patients with NASH and cryptogenic cirrhosis are less likely than those with hepatitis C to receive liver transplants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:700-704 e1.
218. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. N Engl J Med* 1995;332:1256-61.
219. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol* 1998;29:129-34.
220. Doffoel M, Bonnetain F, Bouche O, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9402). *Eur J Cancer* 2008;44:528-38.
221. Takayasu K, Arai S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461-9.
222. Morse MA, Hanks BA, Suhocki P, et al. Improved time to progression for transarterial chemoembolization compared with transarterial embolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:185-90.
223. Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Kulik LM, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comprehensive imaging and survival analysis in a 172-patient cohort. *Radiology* 2010;255:955-65.
224. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-

- surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54:411-8.
225. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, et al. Prognostic factors for survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization with doxorubicin drug-eluting beads: a preliminary study. *HPB (Oxford)* 2010;12:174-80.
 226. Huang YH, Wu JC, Chen SC, et al. Survival benefit of transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:129-35.
 227. Scartozzi M, Baroni GS, Faloppi L, et al. Trans-arterial chemoembolization (TACE), with either lipiodol (traditional TACE) or drug-eluting microspheres (precision TACE, pTACE) in the treatment of hepatocellular carcinoma: efficacy and safety results from a large mono-institutional analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:164.
 228. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111:255-64.
 229. Leung DA, Goin JE, Sickles C, et al. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:321-6.
 230. Lubienski A, Bitsch RG, Schemmer P, et al. [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]. *Rofo* 2004;176:1794-802.
 231. Tu J, Jia Z, Ying X, et al. The incidence and outcome of major complication following conventional TAE/TACE for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5606.
 232. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, et al. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *Radiographics* 1999;19:399-414.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Das Studiendesign wurde in enger Zusammenarbeit mit Professor Dr. R. R. Plentz erarbeitet, der ebenfalls die Betreuung der Studie übernahm.

Die Datenerhebung sowie die statistische Auswertung wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Die Tabellen und Abbildungen wurden, sofern nicht anders gekennzeichnet, von mir selbst erstellt.

Deizisau, den 03.12.2018

Roman Marius Feller

9 Veröffentlichungen

Kongressbeiträge:

R.M. Feller, M. Bitzer, L. Zender, N.P. Malek, R.R. Plentz. Untersuchung zum Stellenwert der Cholinesterase als prädiktiver Marker für das Therapieansprechen der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC). In: Viszeralmedizin 2016, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV); Abstract A-814-0005-0016

10 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Nisar Malek dafür, in der Medizinischen Klinik I – Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Tübingen promovieren zu dürfen.

Darüber hinaus danke ich Herrn Prof. Dr. Ruben R. Plentz, der mich als Doktorvater und Betreuer während der gesamten Promotionszeit stets unterstützte. Von der Konzeption der Studie über die Datenerfassung und deren Analyse bis hin zur Verfassung des Manuskripts, stand er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite und war für Rückfragen immer erreichbar. Ohne sein Engagement, seine kreativen Ideen und seine Fachkompetenz wäre diese Dissertation mit Sicherheit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren geht mein besonderer Dank an meine Familie. Insbesondere möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung, die vielen inspirierenden Anregungen und die ehrliche, konstruktive Kritik bedanken.