

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Burkhard Göke

Identifizierung von prognostischen Markern des  
Hepatozellulären Karzinoms.  
Validierung und Optimierung etablierter Staging Systeme  
sowie Konstruktion eines neuen Prognosemodells.

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Julia Sappl  
aus  
Starnberg  
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Thomas Kolligs

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Peter J. Nelson  
Prof. Dr. Thomas Knösel  
Prof. Dr. H.-Erich Wichmann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Mark op den Winkel

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.2012

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>GRUNDLAGEN.....</b>	<b>1</b>
2.1	<b>Epidemiologie, Inzidenz und Mortalität des HCC .....</b>	<b>1</b>
2.2	<b>Ätiologie .....</b>	<b>2</b>
2.3	<b>Histopathologie und Grading .....</b>	<b>3</b>
2.4	<b>Surveillance und Diagnostik .....</b>	<b>5</b>
2.5	<b>Therapie .....</b>	<b>5</b>
2.6	<b>Prognose und Staging .....</b>	<b>7</b>
2.6.1	Child-Pugh-Score .....	8
2.6.2	TNM-Klassifikation (UICC 2010).....	9
2.6.3	Okuda-Score.....	10
2.6.4	CLIP-Score (Cancer of the Liver Italian Program) .....	11
2.6.5	BCLC-Klassifikation (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer) .....	12
2.6.6	GETCH-Score (Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire).....	13
2.6.7	JIS-Score (Japan Integrated Staging).....	14
<b>3</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIEL .....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>17</b>
<b>4.1</b>	<b>Datenerhebung .....</b>	<b>17</b>
4.1.1	Demografische und klinische Parameter .....	18
4.1.2	Tumorassoziierte Parameter.....	19
4.1.3	Laborchemische Parameter .....	20
4.1.4	Therapien.....	20
<b>4.2</b>	<b>Staging Systeme.....</b>	<b>21</b>
<b>4.3</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>21</b>
4.3.1	Univariate Analyse .....	21
4.3.2	Überlebenszeitanalyse nach Originalscores .....	21
4.3.3	Überlebenszeitanalyse nach einzelnen Punktegruppen .....	22
4.3.4	Zusammenfassung neuer Kategorien: Scores Version 1 .....	22
4.3.5	Rangfolge nach AIC und c-Index .....	22
4.3.6	Multivariate Analyse.....	23

4.3.7	Münchener Modell .....	23
4.3.8	Kombination mit unabhängigen Parametern: Scores Version 2.....	24
4.3.9	Vergleich aller Score Modelle .....	24
4.3.10	Validierung des neuen Münchener Modells .....	25
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>26</b>
5.1.1	Klinische Parameter.....	28
5.1.2	Tumorassoziierte Parameter.....	30
5.1.3	Laborchemische Parameter.....	31
5.1.4	Therapien.....	31
<b>5.2</b>	<b>Univariate Analyse .....</b>	<b>32</b>
5.2.1	Leberzirrhose.....	32
5.2.2	Aszites .....	34
5.2.3	ECOG .....	35
5.2.4	Portale Hypertension .....	36
5.2.5	Pfortaderthrombose .....	37
5.2.6	Tumorausdehnung.....	38
5.2.7	Anzahl der Tumorknoten.....	39
5.2.8	Tumorbefall.....	40
5.2.9	Makroskopische Gefäßinfiltration.....	41
5.2.10	Lymphknotengröße.....	42
5.2.11	Fernmetastasen.....	43
5.2.12	AFP.....	44
5.2.13	Bilirubin.....	45
5.2.14	Alkalische Phosphatase.....	46
5.2.15	GOT/AST .....	47
5.2.16	CRP .....	48
5.2.17	LDH.....	49
5.2.18	Kreatinin.....	50
5.2.19	Quick.....	51
5.2.20	Albumin.....	52
<b>5.3</b>	<b>Überlebenszeitanalyse nach Originalscores .....</b>	<b>53</b>
5.3.1	Child-Pugh .....	53
5.3.2	TNM.....	55
5.3.3	Okuda .....	56
5.3.4	CLIP.....	57
5.3.5	BCLC .....	58
5.3.6	GETCH .....	59
5.3.7	JIS.....	60

---

<b>5.4</b>	<b>Neue Stadieneinteilung: Score Version 1</b> .....	<b>61</b>
5.4.1	Child-Pugh Version 1 .....	61
5.4.2	TNM Version 1 .....	64
5.4.3	Okuda Version 1 .....	65
5.4.4	CLIP Version 1.....	67
5.4.5	BCLC Version 1 .....	69
5.4.6	GETCH Version 1 .....	71
5.4.7	JIS Version 1 .....	74
<b>5.5</b>	<b>Rangfolge der Scores: Original und Version 1</b> .....	<b>76</b>
<b>5.6</b>	<b>Multivariate Analyse</b> .....	<b>76</b>
<b>5.7</b>	<b>Neuer Score Münchner Modell</b> .....	<b>77</b>
<b>5.8</b>	<b>Modifikation mit unabhängigen Parametern: Score Version 2</b> .....	<b>79</b>
<b>5.9</b>	<b>Rangfolge aller Score Modelle</b> .....	<b>80</b>
<b>5.10</b>	<b>Validierung des Münchner Modells</b> .....	<b>81</b>
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>84</b>
<b>6.1</b>	<b>Patientenkollektiv</b> .....	<b>84</b>
6.1.1	Alter .....	84
6.1.2	Geschlecht.....	85
6.1.3	Ätiologie .....	86
6.1.4	Histologische Sicherung .....	87
6.1.5	Therapien.....	88
6.1.6	Überlebenszeit.....	90
<b>6.2</b>	<b>Klinische Parameter</b> .....	<b>90</b>
6.2.1	Leberzirrhose.....	90
6.2.2	Aszites .....	91
6.2.3	ECOG .....	92
6.2.4	Portale Hypertension .....	93
6.2.5	Pfortaderthrombose .....	93
<b>6.3</b>	<b>Tumorassoziierte Parameter</b> .....	<b>94</b>
6.3.1	Tumorausdehnung und Anzahl der Tumorknoten.....	94
6.3.2	Tumorbefall.....	95
6.3.3	Makroskopische Gefäßinfiltration.....	96
6.3.4	Lymphknoten- und Fernmetastasen .....	97
<b>6.4</b>	<b>Laborchemische Parameter</b> .....	<b>98</b>
6.4.1	AFP.....	99
6.4.2	Bilirubin .....	99

---

6.4.3	Alkalische Phosphatase.....	100
6.4.4	GOT/AST .....	100
6.4.5	CRP .....	101
6.4.6	Kreatinin.....	102
6.4.7	Quick.....	103
6.4.8	Albumin.....	103
<b>6.5</b>	<b>Weitere Parameter .....</b>	<b>104</b>
<b>6.6</b>	<b>Stadien-Rearrangement und Vergleich der Scores .....</b>	<b>105</b>
6.6.1	Child-Pugh-Score .....	107
6.6.2	TNM-Klassifikation .....	108
6.6.3	Okuda-Score.....	108
6.6.4	CLIP-Score .....	110
6.6.5	BCLC-Score.....	112
6.6.6	GETCH-Score.....	113
6.6.7	JIS-Score .....	114
6.6.8	Modifikation der Staging Systeme .....	114
6.6.9	Einführung eines neuen Staging Systems .....	115
<b>6.7</b>	<b>Einschränkungen .....</b>	<b>116</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>117</b>
<b>8</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>121</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>123</b>
<b>10</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>139</b>
<b>11</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>141</b>
<b>12</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNGEN, VORTRÄGE UND PREISE .....</b>	<b>143</b>
<b>13</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>145</b>
<b>14</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>146</b>

# 1 EINLEITUNG

Die Abschätzung der Prognose von Krebspatienten stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar und ist gleichzeitig eine wichtige Voraussetzung für die Therapieplanung.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein maligner Tumor, der sich meist auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickelt. Im Unterschied zu anderen Tumoren sind prognostische Aussagen deshalb nicht nur vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose abhängig, sondern auch und im Besonderen vom Grad der Leberfunktionseinschränkung, die mit der Zirrhose einhergeht.

Für das HCC existiert eine Vielzahl von Staging Systemen auf der Grundlage unterschiedlicher prognostischer Parameter, von denen sich bisher jedoch keines als universell gültiges etablieren konnte. Eine Gegenüberstellung der gängigen Staging Systeme, deren Bewertung hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowie das Auffinden weiterer Prognosemarker mit dem Ziel, einen neuen Prognosescore zu entwickeln, sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

## 2 GRUNDLAGEN

### 2.1 Epidemiologie, Inzidenz und Mortalität des HCC

Primäre Leberzellkarzinome umfassen mit 626000 neuen Fällen jährlich 5,7% aller Tumorfälle weltweit (Parkin et al., 2005). Wegen der zunehmenden Inzidenz von HCV-Infektionen sowie von nicht-alkoholischer Fettleber-Erkrankung (NAFLD) und Fettleberhepatitis (NASH) ist die Tendenz steigend (El-Serag und Mason, 2000; Starley et al., 2010; Ertle et al., 2011; Ascha et al., 2010). Aufgrund des hochmalignen Potentials und der schlechten Prognose liegt die Mortalitätsrate bei rund 96% (Parkin et al., 2005). Damit steht das HCC an dritter Stelle der durch Karzinome verursachten Todesfälle (El-Serag und Rudolph, 2007).

Bezüglich Prävalenz und Inzidenz zeigen sich deutliche geografische Unterschiede. Einhergehend mit der weiten Verbreitung von HBV und HCV als Risikofaktoren (Bosch et al., 1999) treten über 80% der Fälle in Entwicklungsländern auf: Mehr als die Hälfte der weltweiten HCC-Erkrankungen hat allein China zu verzeichnen, aber auch Japan und Afrika sind stark betroffen. Das Verhältnis der Erkrankung von Männern zu Frauen beträgt ca. 2,4:1 (Parkin et al., 2005).

Die zunehmende Inzidenz der HCV-Infektionen auch in den westlichen Ländern und der daraus resultierende Anstieg der HCC-Erkrankungen (El-Serag und Mason, 2000; El-Serag et al., 2003; Davila et al., 2004; Altekruse et al., 2009; Ferlay et al., 2010) zeigt allerdings, dass dieser Tumor kein allein auf Asien und den afrikanischen Raum begrenztes Problem ist.

## 2.2 Ätiologie

Hauptrisikofaktoren, die zur Leberzirrhose und in der Folge häufig zu einem HCC führen, sind Infektionen mit HCV oder HBV sowie toxische Einflüsse wie Alkohol und Aflatoxin (Zhang et al., 1998; Yu und Yuan, 2004; Sun et al., 1999; Sun et al., 2003; Chiamonte et al., 1999; Fattovich et al., 1995 & 2004). Weitere Risikofaktoren stellen NAFLD und NASH, vererbte Stoffwechselkrankheiten wie die Hämochromatose, primär biliäre Zirrhose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, aber auch Adipositas und Diabetes mellitus dar (Tab. 1) (Marrero et al., 2002; Bugianesi, 2007; El-Serag und Rudolph, 2007; Blum und Spangenberg, 2007; Park et al., 2010; Toffanin et al., 2010; Marrero et al., 2005b; Sun et al., 1999; Yu und Yuan, 2004).

Auch bezüglich der Ursachenfaktoren zeigen sich geografische Differenzen. In Asien und Afrika führt die sehr hohe Prävalenz an HBV-Infektionen (Liaw et al., 1986) als auch die Kontamination der Nahrung mit dem Mykotoxin Aflatoxin häufig ohne Vorliegen einer Leberzirrhose zum HCC (Sun et al., 1999). Deshalb ist die Rate in der jungen Bevölkerung unter 40 Jahre gerade in Entwicklungsländern hoch (Beasley et al., 1981; Parkin et al., 2002). HBV-Impfungen senken hier die Zahl der HCC-Neuerkrankungen drastisch (Chang et al., 1997). In westlichen Regionen und in Japan dagegen spielen HCV, Alkoholabusus und Hämochromatose eine größere Rolle, wobei meist eine zirrhotische Leber vorliegt (Bruno et al., 1997; Colombo et al., 1991; Tsukuma et al., 1993; Niederau et al., 1985; Bruix et al., 1989 & 2001; Poynard et al., 1991; Wang et al., 2002).



<b>HBV und HCV</b>
<b>Toxine</b> Z. B. Aflatoxine, Alkohol
<b>Erbliche Stoffwechselstörungen der Leber</b> Z. B. Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, PBC, Morbus Wilson
<b>Autoimmunhepatitis</b>
<b>Insulinresistenz</b> Übergewicht Diabetes Nichtalkoholische Steatohepatitis Nichtalkoholische Fettleber

**Tab. 1: Risikofaktoren HCC**

### 2.3 Histopathologie und Grading

Das Grading des HCC wird bestimmt durch den histologischen Differenzierungsgrad der Zellen. Diese unterscheiden sich in der Pleomorphie nach Größe und Struktur von Zellkern und Zytoplasma. Kriterium für die Malignität ist eine vergrößerte Kern-Plasma-Relation mit mindestens zweifach erhöhter Dichte des Zellkerns (International Working Party, 1995; Nagato et al., 1991). Strukturell werden als Muster drei Formen unterschieden: Die trabekuläre weist oft eine irreguläre Formation aus mindestens zwei Zelllagen auf (Hamilton, 2000; International Working Party, 1995). Die pseudoglanduläre ist häufig lumenreich (International Agency for Research in Cancer, 2000), solide, und entsteht teilweise durch die Kompression der Trabekel infolge des expansiven Wachstums (Ishak et al., 2001). Die zirrhotische Form schließlich fällt durch Fibrose mit Bindegewebssepten auf. Als Gradingssysteme haben sich die Einteilung der WHO (Tab. 2) (International Agency for Research in Cancer, 2000) bzw. nach Edmondson und Steiner (Edmondson und Steiner, 1954; Ishak et al., 2001) durchgesetzt.

WHO		Edmondson & Steiner (modifiziert)	
WHO I	<b>= Hoch differenziert</b>	Grad 1	Tumorzellen schwer von hepatozellulärem Adenom zu unterscheiden
	Schmaltrabekuläres Muster z.T. pseudoglandulär Hohe Kernplasmarelation		
WHO II	<b>= Mäßig differenziert</b>	Grad 2	Tumorzellen ähnlich normalen Hepatozyten  Häufig pseudoglanduläres Muster Kerne größer mit höherem Chromatingehalt und prominenten Nukleolen
	Pseudoglanduläres Muster häufig Trabekel > 3 Zellschichten Hohe Kernplasmarelation Deutliche Nukleolen		
WHO III	<b>= Gering differenziert</b>	Grad 3	Pseudoglanduläres Muster seltener Kerne größer und pleomorpher
	Solides Muster Sehr hohe Kernplasmarelation Pleomorphie	Grad 4	Selten trabekuläres Muster Tumorriesenzellen Kerne hyperchromatisch Hochgradige Pleomorphie

**Tab. 2: Gradingkriterien WHO / Edmondson und Steiner**

## 2.4 Surveillance und Diagnostik

Für Risikogruppen (Hepatitis B und Hepatitis C) wird eine sonografische Untersuchung in einem Intervall von sechs Monaten als Surveillance-Programm angestrebt. Bei einem Knoten < 1 cm ist eine dreimonatige sonografische Kontrolle durchzuführen (Bruix und Sherman, 2011).

Diagnostischer Standard ist die Tumorbiopsie. Bei Tumoren > 1 cm kann auf eine Biopsie verzichtet werden, wenn sich in Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. Computertomographie (CT) ein HCC-typischer Befund (arterielle Hypervaskularisation und venöser bzw. verzögerter Wash-out) zeigt (AASLD-Kriterien; Bruix und Sherman, 2005 & 2011; Kolligs et al., 2010; Willatt et al., 2008; Schacherer et al., 2009). Außerdem wird die kontrastmittelverstärkte Sonografie angewendet (Schacherer et al., 2009; Strobel et al., 2008; Quaia et al., 2004).

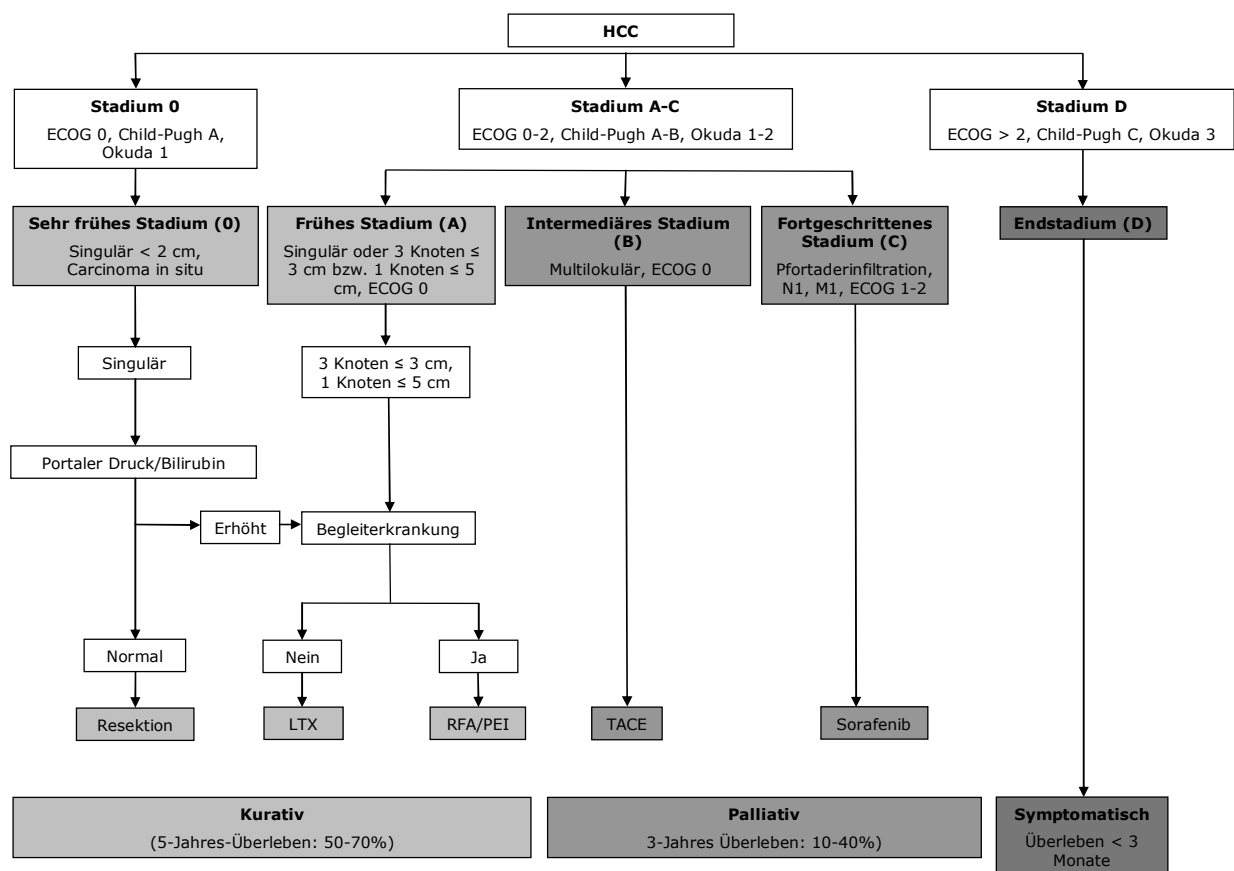
Als unabhängiger prognostischer Faktor gilt der Serum-Tumormarker AFP (Alpha-Fetoprotein) (Tandon und Garcia-Tsao, 2009). Es handelt sich um ein Glykoprotein, das in der fetalen Leber produziert wird und nach der Geburt abfällt (Abelev et al., 1963; Ruoslahti und Seppala, 1971). Das AFP als Tumorparameter reflektiert den Grad der Zelldifferenzierung und somit auch die Tumorausbreitung (Ebara et al., 1986; Stuart et al., 1996; Sheu et al., 1985; Nomura et al., 1989; Tangkijvanich et al., 2000). Eine Erhöhung des AFP besteht bei Vorliegen eines HCC allerdings nicht zwingend (Chen et al., 1984; Trojan et al., 1998) und kann außerdem auch durch andere Hepatopathien (chronische Lebererkrankungen, -zirrhose, -metastasen) induziert sein. Trotz seiner deshalb eingeschränkten diagnostischen Güte ist das AFP ein weltweit etablierter Tumormarker für das HCC (Yuen et al., 2000; Yuen und Lai, 2003). Das AFP wird im Update der 2011 veröffentlichten AASLD-Leitlinie aufgrund eingeschränkter Sensitivität und Spezifität in der Surveillance und Diagnostik erstmals nicht mehr berücksichtigt (Bruix und Sherman, 2011). Weitere, jedoch noch nicht etablierte Marker, sind unter anderem Lens culinaris acclutinin A reactive Alpha-Fetoprotein (AFP-L3) (Khien et al., 2001) sowie Des- $\gamma$ -carboxy-Prothrombin (DCP oder PIVKA II) (Marrero et al., 2003 & 2009).

## 2.5 Therapie

Zu den kurativen Therapieansätzen zählen grundsätzlich chirurgische Verfahren wie Lebertransplantation und –resektion sowie interventionelle Methoden wie perkutane Alkoholinjektion (PEI) und Radiofrequenzablation (RFA) (Mazzaferro et al., 1996; Tsu-

zuki et al., 1990; Livraghi et al., 1995 & 1999; Ebara et al., 2005; Chen et al., 2006; Lin et al., 2005). Palliative Behandlungsmethoden sind interventionelle Verfahren wie arterielle Embolisation, Chemoperfusion, transarterielle Chemoembolisation (TACE) und selektive interne Radiotherapie (SIRT) (Marelli et al., 2007; Wang et al., 2008; Kulik et al., 2006 & 2008).

Das BCLC-Staging System ordnet jedem Tumorstadium einen Therapievorschlagn zu und wird deshalb von der AASLD empfohlen (Bruix und Sherman, 2011). Abbildung 1 zeigt den Therapiealgorithmus (Llovet et al., 1999 & 2004).



**Abb. 1: BCLC-Therapiealgorithmus (modifiziert nach Llovet et al., 1999 & 2004)**

Für Patienten im BCLC-Stadium 0 ist die Leberresektion Therapie der ersten Wahl, während Patienten im Stadium A entweder von einer Lebertransplantation oder abhängig von der Begleiterkrankung von PEI bzw. RFA profitieren.

Bei multiplen Knoten und dennoch sehr gutem Allgemeinzustand (ECOG 0) (Stadium B) wird die TACE empfohlen, wobei diese häufig in Kombination mit RFA angewendet wird, nachdem Studien eine Verbesserung der Überlebenszeit belegt haben (Helmlberger et al., 2007).

Sofern aufgrund massiven Tumorbefalls, Pfortaderinfiltration, Fern- oder Lymphknotenmetastasen (Stadium C) kein kurativer oder interventioneller Therapieansatz mehr möglich ist, wird in Deutschland seit 2007 der Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib eingesetzt. Bei eingeschränkter Leberfunktion mit Child-Pugh C Zirrhose ist Sorafenib allerdings nicht indiziert (Kolligs et al., 2010). Im Endstadium D schließlich wird symptomatisch und schmerzlindernd behandelt.

## 2.6 Prognose und Staging

Da die Prognose beim HCC nicht nur vom Tumor, sondern auch von der Leberfunktion abhängig ist (Tandon und Garcia-Tsao, 2009; Marrero et al., 2005a), kann ein unimodales Staging System wie die TNM-Klassifikation speziell für das HCC nicht ausreichend sein. Die TNM-Klassifikation hat sich zwar bei den meisten anderen soliden Tumoren etabliert und wird durchaus auch auf das HCC angewendet, besitzt aber wegen der fehlenden Berücksichtigung der Leberfunktion für sich allein insbesondere bei den nicht-chirurgischen Patienten nicht genügend Aussagekraft (Wittekind et al., 2005; Wittekind und Meyer, 2010).

Der Child-Pugh-Score dient der Abschätzung der Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose und ist damit kein Tumor-Staging System (Pugh et al., 1973).

Unverzichtbar für die Prognose von HCC-Erkrankungen sind multimodale Scores, die sowohl die Funktionalität der Leber als auch das Tumorgeschehen in Betracht ziehen. Zu den etabliertesten zählen Okuda-Score (Okuda et al., 1985), CLIP-Score (The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators, 1998 & 2000), BCLC-Klassifikation (Llovet et al., 1999 & 2004), GETCH-Score (Chevret et al., 1999) und JIS-Score (Kudo et al., 2003 & 2004) (Tab. 3).

Die Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC sind regional unterschiedlich verbreitet. Dementsprechend basieren die Staging Systeme auf etlichen, teils verschiedenen Prognose-Parametern. Entsprechend variabel ist deren Aussagekraft. Prädiktoren für das Überleben sind unter anderem Pfortaderthrombose, AFP, Bilirubin und Tumorgröße (Grieco et al., 2005). Außerdem wurden Enzyme wie CRP (C-reaktives Protein) und GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) als prognostische Blutmarker untersucht, da sie in ersten Studien Aussagewert bezüglich Überlebenszeit und Krankheitsverlauf zeigten (Morris-Stiff et al., 2008; Hashimoto et al., 2005; Nagaoka et al., 2007; Ju et al., 2009; Cui et al., 2003). Weder CRP noch GGT sind jedoch bislang in Staging Systemen aufgenommen worden.

Als universell gültig konnte sich bisher keiner der Scores durchsetzen (Cammà et al., 2008; Cammà und Cabibbo, 2009; Bruix und Sherman, 2005). Viele Fachgesellschaften (z.B. EASL und AASLD) empfehlen jedoch die BCLC-Klassifikation (Bruix et al., 2001; Bruix und Sherman, 2005 & 2011; Marrero et al., 2010), vor allem aufgrund ihrer externen Validation sowohl in Europa (Cillo et al., 2004 & 2006), den USA (Marrero et al., 2005a) als auch in Taiwan (Wang et al., 2008). In verschiedenen Studien erzielte der BCLC-Score im Vergleich mit anderen Staging Systemen bessere Ergebnisse in der prognostischen Aussagekraft (Cillo et al., 2004; Guglielmi et al., 2008).

Staging System	Bewertete Parameter		
	Tumor Stadium	Leberfunktion	Allgemeinzustand
<b>Child-Pugh</b>	-	Bilirubin Albumin Quick Aszites Hepatische Enzephalopathie	-
<b>TNM (UICC 2010)</b>	Anzahl und Größe Tumorknoten Gefäßinvasion Lymphknotenmetastasen Fernmetastasen	-	-
<b>Okuda</b>	</> 50% Leberbefall	Bilirubin Albumin Aszites	-
<b>CLIP</b>	</> 50% Leberbefall Singulär oder multiple Knoten AFP Pfortaderthrombose	Child-Pugh-Score	-
<b>BCLC</b>	Tumorausdehnung Metastasierung Pfortaderthrombose Okuda-Score	Child-Pugh-Score Portale Hypertension Bilirubin	Performance Status
<b>GETCH</b>	AFP Pfortaderthrombose	Bilirubin Alkalische Phosphatase	Karnofsky-Index
<b>JIS</b>	TNM-Klassifikation der LSCGJ (singulär, < 2 cm, Gefäßinvasion, Lymphknotenmetastasen)	Child-Pugh-Score	-

Tab. 3: Staging Systeme

### 2.6.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score berücksichtigt drei Laborwerte (Bilirubin, Albumin, Quick) und zwei klinische Parameter (Aszites, hepatische Enzephalopathie) (Pugh et al., 1973). Je nach Punktzahl erfolgt die Einteilung in drei Stadien: A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) und C (10-15 Punkte) (Tab. 4). Die 1- bzw. 2-Jahres Überlebensraten betragen in einer Stu-

die in Stadium Child A 95% bzw. 90%, in Stadium Child-B 80% bzw. 70% und in Stadium Child-C 45% bzw. 38% (D'Amico et al., 2006).

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
<b>Serum-Bilirubin (ges.)</b>	< 2,0 mg/dl	2,0-3,0 mg/dl	> 3,0 mg/dl
<b>Serum-Albumin</b>	> 3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
<b>Quick</b>	> 70%	70-40%	< 40%
<b>Aszites (US)</b>	Keiner	Leicht	Mittelgradig
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>	Keine	Stadium I-II	Stadium III-IV
<b>Punkte</b>	Stadium		
5-6	A		
7-9	B		
10-15	C		

**Tab. 4: Child-Pugh-Score**

### 2.6.2 TNM-Klassifikation (UICC 2010)

Als erstes Staging System für solide Tumoren wurde die erste Edition der TNM-Klassifikation 1968 von der International Union Against Cancer (UICC) veröffentlicht, nachdem der französische Arzt Pierre Denoix diese zwischen 1943 und 1952 entwickelt hatte. Seitdem wurden zahlreiche Änderungen und Erneuerungen durchgeführt, koordiniert neben der UICC von der American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Greene und Sobin, 2008). 2010 erschien die siebte Auflage (UICC), wobei mit jeder folgenden Ausgabe ein TNM-Atlas veröffentlicht wurde (Wittekind und Meyer, 2010).

Die TNM-Klassifikation berücksichtigt Tumorausdehnung (T) in Form von Tumorgroße, Anzahl der Knoten und Invasion in benachbarte Organe sowie Lymphknoten (N)- und Fernmetastasen (M). Als regionäre Lymphknoten gelten solche entlang des Ligamentum hepatoduodenale, der Portalvene, der Leberarterie sowie der Vena cava inferior über den Nierenvenen, subphrenische ausgenommen. Man unterscheidet das klinische Staging (cTNM), festgesetzt durch Bildgebung, und das pathologische (pTNM) nach operativer Behandlung (Greene und Sobin, 2008). Das pTNM kommt bei HCC-Patienten wegen Inoperabilität aufgrund später Erstdiagnose häufig nicht zur Anwendung (Tab. 5).

<b>T1</b>	Singulärer Knoten ohne Gefäßinfiltration
<b>T2</b>	Singulärer Knoten mit Gefäßinfiltration, multiple Knoten ≤ 5 cm
<b>T3</b>	Multiple Knoten > 5 cm oder Infiltration eines großen Astes der Pfortader oder Lebervenen
<b>T4</b>	Infiltration benachbarter Organe (ausgenommen Gallenblase)
<b>NX</b>	Nicht beurteilbar
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen Hiläre Lymphknoten im Lig. hepatoduodenale, Lk entlang der Pfortader, V.cava inferior und Leberarterie
<b>MX</b>	Nicht beurteilbar
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>Stadium I</b>	T1, N0, M0
<b>Stadium II</b>	T2, N0, M0
<b>Stadium III</b>	T3, N0, M0 oder T4, N0, M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T, N1, M0 oder jedes T, jedes N, M1

**Tab. 5: TNM-Klassifikation**

### 2.6.3 Okuda-Score

Der 1985 veröffentlichte Okuda-Score ist das erste multimodale Staging System und berücksichtigt neben Tumorgröße mit Aszites, Albumin und Bilirubin drei Indikatoren für die Leberfunktion. Er wurde retrospektiv an 850 Patienten in drei verschiedenen Instituten in Japan erhoben (Tab. 6). Die Ergebnisse zeigten einen Überlebensvorteil von chirurgisch therapierten Patienten im Vergleich zu medikamentös behandelten in vergleichbarem Stadium. Patienten der Stadien II und III, die medikamentös behandelt wurden, wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verlängerte mediane Überlebenszeit auf (Okuda et al., 1985).

Ein Vorteil des Okuda-Scores im Vergleich zu anderen Systemen besteht in seiner einfachen Handhabung und klinischen Anwendbarkeit. Allerdings fehlen wichtige Parameter wie vaskuläre Invasion, Pfortaderthrombose und Lymphknoten- und Fernmetastasen. Die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten haben sich seit Einführung des Okuda-Scores fortentwickelt. Außerdem werden die Tumorerkrankungen zunehmend schon im frühen lokalen und regionalen Stadium erkannt, so dass der Okuda-Score eingeschränkten klinischen Charakter besitzt (Kolligs et al., 2010; Grieco et al., 2005; Marrero et al., 2010).



Kriterium	Positiv	Negativ
Tumorbefall	> 50 %	< 50%
Aszites	Klinisch detektierbar	Klinisch fehlend
Albumin	< 3 g/dl	> 3 g/dl
Bilirubin	> 3 mg/dl	< 3 mg/dl
Stadium		
I	Keines positiv	
II	1 oder 2 positiv	
III	3 oder 4 positiv	

Tab. 6: Okuda-Score

### 2.6.4 CLIP-Score (Cancer of the Liver Italian Program)

Der CLIP (The Cancer of the Liver Italian Program Investigators)-Score wurde 1998 eingeführt und basiert auf einer retrospektiven Analyse von 435 HCC-Patienten in 16 italienischen Zentren zwischen 1990 und 1992. Er berücksichtigt mit dem Child-Pugh-Score indirekt die Leberfunktion, außerdem die Tumormorphologie, AFP und Pfortaderthrombose. Diese Variablen wurden als multivariat unabhängige Prognosefaktoren ermittelt. Im Jahr 2000 wurde dieses Modell durch die gleiche Forschergruppe an 196 Patienten mit Zirrhose in einer prospektiven Studie extern validiert (The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators, 1998 & 2000). Durch Addition der jeweiligen Punkte entstehen sieben Untergruppen (Tab. 7).

	Score
<b>Child-Pugh-Stage</b>	
A	<b>0</b>
B	<b>1</b>
C	<b>2</b>
<b>Tumor-Morphologie</b>	
Uninodular und Ausbreitung ≤ 50%	<b>0</b>
Multinodular und Ausbreitung ≤ 50%	<b>1</b>
Massive Ausbreitung oder Ausbreitung > 50%	<b>2</b>
<b>AFP</b>	
< 400 ng/ml	<b>0</b>
≥ 400 ng/ml	<b>1</b>
<b>Pfortaderthrombose</b>	
Nicht vorhanden	<b>0</b>
Vorhanden	<b>1</b>

Tab. 7: CLIP-Score

### **2.6.5 BCLC-Klassifikation (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer)**

Der BCLC-Score wurde 1999 von Llovet et al. veröffentlicht. Die Entwicklung basiert unter anderem auf einer Untersuchung an 102 Patienten mit nicht kurativ behandelbarem HCC. In der multivariaten Analyse wurden Performance Status, konstitutionale Verfassung, vaskuläre Invasion und extrahepatische Ausbreitung als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert. Die 1-, 2- und 3-Jahres Überlebensraten für Patienten, die keine Mortalitätsprädiktoren (Performance Status 1 oder 2, konstitutionelles Syndrom, Pfortaderthrombose sowie extrahepatische Ausbreitung) aufwiesen, lagen bei 80%, 65% und 50%, für die Gruppe mit mindestens einem das Überleben beeinflussenden Parameter bei 29%, 16% und 8%. Patienten der ersten Gruppe galten als repräsentativ für ein mittleres Stadium, die der zweiten für ein fortgeschrittenes (Llovet et al., 1999a). Der BCLC-Score unterteilt Patienten in Kategorien nach Tumorstadium (Tumorgröße, Anzahl der Tumorknoten, vaskuläre Invasion und extrahepatischer Befall), Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium, portale Hypertension und Bilirubin), Allgemeinzustand (Performance Status) und Okuda-Score (Tab. 8) (Llovet et al., 1999). Die Kategorisierung erfolgt in fünf Stadien (0: sehr frühes Stadium; A: frühes Stadium; B: mittleres Stadium; C: fortgeschrittenes Stadium; D: spätes Stadium).

Der BCLC ist gegenwärtig das einzige System, das auch Therapiemöglichkeiten aufzeigt (Cammà und Cabibbo, 2009). Für Patienten im Stadium 0 ist die Resektion, im Stadium A die Lebertransplantation, perkutane Ethanolinjektion oder Radiofrequenzablation Therapie der Wahl, für das Stadium B die transarterielle Chemoembolisation, wobei hier jedoch Kontraindikationen wie diffuse Leberinfiltration, vaskuläre Invasion der Pfortader als auch extrahepatische Metastasierung beachtet werden müssen. Im fortgeschrittenen Stadium C, bei dem Patienten ECOG 1 bis 2, Lymphknoten-, Fernmetastasen oder eine Pfortaderinfiltration aufweisen, kann mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib behandelt werden, da dieses Stadium lokale Therapien nicht mehr zulässt. Patienten im Endstadium D können meist nur noch symptomatisch behandelt werden (Bruix und Llovet, 2009; Llovet et al., 1999 & 2004).

Stadium	Performance Status	Tumor Status		Assoziierte Leberfunktion
		Tumor Stadium	Okuda Stadium	
<b>Stadium 0</b> (very early HCC)				
	PST 0	Singulärer Herd < 2 cm, Carcinoma in situ	Okuda I	Keine Portale Hypertension, Bilirubin normal, Child-Pugh A
<b>Stadium A</b> (early HCC)				
<b>A1</b>	PST 0	Singulärer Herd < 5 cm	Okuda I	Keine Portale Hypertension, Bilirubin normal, Child A-B
<b>A2</b>	PST 0	Singulärer Herd < 5 cm	Okuda I	Portale Hypertension, Bilirubin normal, Child A-B
<b>A3</b>	PST 0	Singulärer Herd < 5 cm	Okuda I	Portale Hypertension, Bilirubin erhöht, Child A-B
<b>A4</b>	PST 0	3 Herde < 3 cm	Okuda I-II	Child-Pugh A-B
<b>Stadium B</b> (intermediate HCC)				
	PST 0	Groß, mehrere Herde	Okuda I-II	Child-Pugh A-B
<b>Stadium C</b> (advanced HCC)				
	PST 1-2	Vaskuläre Invasion oder Extrahepatischer Befall	Okuda I-II	Child-Pugh A-B
<b>Stadium D</b> (end-stage HCC)				
	PST 3-4	Jede Größe und Verteilung	Okuda III	Child-Pugh C
<b>Therapieempfehlung</b>				
<b>Stadium 0</b>	Resektion			
<b>Stadium A</b>	Transplantation, RFA, PEI			
<b>Stadium B</b>	TACE			
<b>Stadium C</b>	Sorafenib			
<b>Stadium D</b>	Symptomatische Behandlung			

Tab. 8: BCLC-Klassifikation

### 2.6.6 GETCH-Score (Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire)

Der GETCH-Score (Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire) wurde 1999 in Frankreich eingeführt und seitdem in einer Vielzahl von Studien vor allem aus dem europäischen Raum und den USA extern validiert (Marrero et al., 2005a; Huitzil-Mendelez et al., 2010; Tournoux-Facon et al., 2011; Cammà et al., 2008). Die Daten von 761 Patienten wurden in 24 Zentren über einen Zeitraum von 30 Monaten prospektiv erfasst. Als statistisch signifikante Prognoseparameter erwiesen sich Pfortaderthrombose, Bilirubin > 50 µmol/l, AFP > 35 µg/l und Karnofsky-Index < 80%. Die Parameter werden unterschiedlich gewichtet und ergeben in der Summe jeweils Prognosestadien mit geringem, mittlerem und hohem Mortalitätsrisiko (Tab. 9). Die 1-Jahres Überlebensraten betragen 72%, 34% und 7% für Stadium A, B und C und wurden an einem unabhängigen Testkollektiv von 225 Patienten validiert (1-Jahres Überlebensraten 79%, 31% bzw. 4% für die Gruppen A, B bzw. C) (Chevret et al., 1999).

Neben erschwerter Reproduzierbarkeit in der klinischen Anwendung wird vor allem die fehlende Validation in nicht westlichen Ländern als nachteilig angesehen (Marrero et al., 2010).

Punkte	0	1	2	3
<b>Karnofsky-Index</b>	≥ 80%			< 80%
<b>Bilirubin [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b>	< 50			≥ 50
<b>AP (ULN)</b>	< 2		≥ 2	
<b>AFP [<math>\mu\text{g/l}</math>]</b>	< 35		≥ 35	
<b>Pfortaderthrombose</b>	Nein	Ja		
Stadium A (geringes Mortalitätsrisiko): 0 Punkte				
Stadium B (mittleres Mortalitätsrisiko): 1-5 Punkte				
Stadium C (hohes Mortalitätsrisiko): ≥ 6 Punkte				

**Tab. 9: GETCH-Score**

### 2.6.7 JIS-Score (Japan Integrated Staging)

Der JIS (Japan Integrated Staging) -Score wurde 2003 im Zuge einer externen Validation des CLIP-Scores in Japan vorgestellt. Er wurde von der LCSGJ (Liver Cancer Study Group of Japan) entwickelt und kombiniert mit dem Child-Pugh-Score und der TNM-Klassifikation der LCSGJ zwei unimodale Staging Systeme zu einem multimodalen Score (Tab. 10 und 11) (Kudo et al., 2003 & 2004; Liver Cancer Study Group of Japan, 1992). Letztere wurde 1983 nach einer landesweiten Registrierung von klinisch-pathologischen und prognostischen Daten von Patienten mit HCC seit 1965 eingeführt. Eine Validation erfolgte 2007 an einem Kollektiv von 63726 Patienten von denen 13772 reseziert wurden. Dabei wurde die prognostische Aussagekraft der TNM-Klassifikation der LCSGJ auch mit dem TNM-System der UICC und AJCC verglichen, wobei vor allem in frühen Stadien das LCSGJ Staging System genauere Ergebnisse erzielte (Minagawa et al., 2007). Mittels uni- und multivariaten Analysen wurden drei Kriterien (Knotenanzahl singular, Tumorausdehnung < 2 cm sowie keine vaskuläre Invasion) ausgewählt und die Tumorstadien 1 (alle drei Faktoren erfüllt), 2 (zwei Faktoren erfüllt), 3 (ein Faktor erfüllt) und 4 (kein Faktor erfüllt) festgelegt.

Beim JIS-Score erhalten Patienten mit Child-Pugh A Leberzirrhose null Punkte, mit Child B einen Punkt und mit Child C Leberzirrhose zwei Punkte. Die TNM-Stadien I, II, III und IV werden zu null, einem, zwei und drei Punkten umgewandelt. Somit können Untergruppen von 0 bis 5 gebildet werden, wobei Patienten mit null Punkten einem frühem Stadium, einem oder zwei Punkten einem mittleren Stadium, drei oder vier Punkten einer fortgeschritteneren Gruppe und fünf Punkten einem späten Stadium zugeordnet werden.

Der JIS-Score wurde an einem Kollektiv von 722 nach dem CLIP-Score eingeteilten Patienten entwickelt und von der gleichen Gruppe extern validiert (Kudo et al., 2003 & 2004). Er zielt darauf ab, besonders die im CLIP-Score nicht genügend berücksichtigten Patienten in einem frühen Stadium, in welchem ein kurativer Therapieansatz oft noch möglich ist, bestmöglich zu erfassen.

	Scores			
Score	0	1	2	3
Child-Pugh	A	B	C	-
TNM Klassifikation (LCSGJ)	I	II	III	IV

Tab. 10: JIS-Score

	I. singularär	II. Größe < 2 cm	III. keine Gefäßinvasion
T1	alle drei Faktoren erfüllt		
T2	zwei Faktoren erfüllt		
T3	ein Faktor erfüllt		
T4	kein Faktor erfüllt		
Stadium I	T1 N0 M0		
Stadium II	T2 N0 M0		
Stadium III	T3 N0 M0		
Stadium IV - A	T4 N0 M0 oder T1-T4 N+ M0		
Stadium IV - B	T1-T4 N0 oder N1, M+		

Tab. 11: TNM-Klassifikation der LCSGJ

### 3 FRAGESTELLUNG UND ZIEL

Die Lebenserwartung von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom hängt nicht nur vom Tumorstadium sondern auch maßgeblich von der in vielen Fällen zugrunde liegenden Leberzirrhose ab. Aufgrund dieser komplexen Interaktion und der geografisch unterschiedlichen Gegebenheiten bezüglich ätiologischer und demografischer Verteilungen hat sich bislang keines der zahlreichen vorgeschlagenen Staging Systeme global durchsetzen können. Zudem herrscht Uneinigkeit darüber, welche Parameter sinnvollerweise in einem Staging System enthalten sein sollen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung folgender Fragen:

1. Wie ist das HCC-Kollektiv der Medizinischen Klinik II des Klinikums Großhadern hinsichtlich der wesentlichen ätiologischen, klinischen, laborchemischen und tumorbezogenen Charakteristika aufgebaut?
2. Welche Prognosefaktoren lassen sich innerhalb dieses Kollektivs identifizieren?
3. Können die etablierten Staging Systeme am vorliegenden Kollektiv angewendet werden und wie stellt sich deren Performance-Analyse dar?
4. Welches Staging System ist das Aussagefähigste?
5. Kann ein neuer, den bisher etablierten Staging Systemen überlegener Score konstruiert werden?

## 4 MATERIAL UND METHODEN

### 4.1 Datenerhebung

Im Zeitraum von 14. Januar 1998 bis 24. März 2009 wurden Daten von 510 Patienten erfasst, die aufgrund eines HCC an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II behandelt wurden. 105 dieser Patienten blieben in der endgültigen Auswertung unberücksichtigt, da entweder der Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht ermittelt werden konnte (7,1%), prätherapeutische Werte fehlten (59,3%), zusätzlich eine weitere Tumorerkrankung vorlag (3,5%) oder der Todeszeitpunkt bzw. Überlebensstatus nicht geklärt werden konnten (30,1%).

Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine nahezu lückenlose Datendokumentation, wobei nicht mehr als vier Parameter fehlen durften. Eine Selektion bezüglich angewandter Therapien oder bestimmter anderer Faktoren fand nicht statt. Sämtliche Parameter der gängigen Staging Systeme (Child-Pugh, TNM, Okuda, CLIP, BCLC, GETCH, JIS) wurden retrospektiv erhoben. Zudem wurden weitere relevante demografische, ätiologische, klinische, laborchemische sowie Therapie-bezogene Parameter erhoben, um das Patientenkollektiv näher charakterisieren zu können und diese Parameter ebenfalls auf ihre prognostische Bedeutung zu untersuchen (Tab. 12).

#### *Demografisch/klinisch*

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Datum Erstdiagnose
- Datum Primärtherapie
- Status lebendig/verstorben
- Todesdatum/Beobachtungsende
- Ätiologie
- Leberzirrhose
- Aszites
- ECOG Performance Status
- Hepatische Enzephalopathie
- Portale Hypertension
- Pfortaderthrombose

#### *Tumorassoziiert*

- Histologische Sicherung
- Tumorausdehnung
- Anzahl Tumorknoten
- Tumorbefall
- Makroskopische Gefäßinfiltration
- Lymphknotengröße
- Fernmetastasen

#### *Laborchemisch*

- AFP
- Bilirubin
- Alkal. Phosphatase
- GOT/AST
- GPT/ALT
- Ammoniak
- CRP
- LDH
- Kreatinin
- Hämoglobin
- Thrombozyten
- Ferritin
- Quick
- Albumin

#### *Therapien*

- Resektion
- LTX
- TACE
- RFA
- TACE/RFA
- PEI
- SIRT
- Chemotherapie
- Sorafenib
- Sunitinib
- Tamoxifen
- Pravastatin
- Best Supportive Care

**Tab. 12: Erfasste Parameter**

Die Daten wurden den Krankenakten sowie dem Klinischen Informationssystem entnommen. Als Informationsquellen dienten Arztbriefe (ggf. auch externer Kliniken), Laborwerte der Klinischen Chemie sowie radiologische Befunde.

#### **4.1.1 Demografische und klinische Parameter**

Die Überlebenszeit wurde berechnet als Zeitraum zwischen Datum der Erstdiagnose und dem Todesdatum bzw. dem Datum des Beobachtungsendes.

Die Diagnose wurde am Klinikum bzw. vor Überweisung an das Klinikum durch Hausärzte oder in anderen Kliniken gestellt. In letzterem Fall wurden Datum der Erstdiagnose, Befunde sowie auswärts erfolgte Therapien erfragt, sofern nicht im Arztbrief notiert. Die Diagnosesicherung erfolgte mittels Histologie oder bildgebender Verfahren (Sonographie, CT, MRT), gegebenenfalls in Kombination mit einem AFP-Wert > 200 ng/ml.

Die ermittelten Parameter wurden alle prätherapeutisch in geringstmöglichem zeitlichem Abstand (max. 120 Tage) zur Erstdiagnose erhoben. Dieser Zeitraum wurde als Kompromiss zwischen möglichst zeitnahen Werten zur Diagnosestellung einerseits und die Einbeziehung von vielen Patienten andererseits gewählt. Trat nach Resektion, Lebertransplantation oder RFA innerhalb von zweieinhalb Jahren ein neues HCC auf, wurde dieses als Rezidiv gewertet. War der zeitliche Abstand größer, wurde es als neu entstandenes HCC betrachtet und der Zeitpunkt der Erstdiagnose auf das jüngere Datum gelegt.

Todeszeitpunkt bzw. Überlebensstatus wurden, soweit nicht in den Krankenakten dokumentiert, bei Hausärzten erfragt. Der 30.09.2009 galt als Beobachtungsende für Patienten, die während der Beobachtungszeit nicht verstorben waren bzw. sich bis maximal zum 01.09.2009 noch am Klinikum vorgestellt hatten.

Ätiologien wurden eingeteilt in die Kategorien Alkohol, HCV, HBV, kryptogen und andere (beinhaltet Hämochromatose, Autoimmunhepatitis, PBC, toxisch, Caroli-Syndrom, NASH, PSC, Siderose, Tyrosinämie, Alpha-1-Antitrypsinmangel). Als äthyltoxische Genese galt ein Alkoholkonsum von mehr als 2 Bier/Tag bzw. eine entsprechende Menge anderer Alkoholsorten (anamnestisch). HCV wurde serologisch über ELISAs für HCV-Antikörper und/oder mit der PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) für HCV-RNA gesichert, HBV serologisch über das positive HBs Antigen oder mittels PCR. Mögliche Kombinationen wurden ebenfalls dokumentiert.

Die Diagnose der Leberzirrhose erfolgte durch Biopsie, bildgebende Verfahren, klinische Parameter, Blutwerte (Bilirubin, Albumin, Quick), Vorhandensein von portaler Hypertension, hepatischer Enzephalopathie und Aszites.



Aszites wurde klinisch über vergrößerten Bauchumfang und durch bildgebende Verfahren (Sonografie, MRT, CT) erhoben und in die Gruppen „kein Aszites“, „mäßiger Aszites“ bzw. „massiver Aszites“ unterteilt. Indikatoren für massiven Aszites waren vergrößerter Bauchumfang mit Allgemeinzustandseinschränkung.

Der ECOG Performance Status wurde, sofern nicht explizit im Arztbrief erwähnt, anhand der Beschreibung des klinischen Zustandes, der im Aufnahmebefund dokumentiert wurde, abgeschätzt. Bei transplantationsgelisteten Patienten wird in der Regel der Karnofsky-Index erhoben, welcher in den ECOG umgewandelt werden kann (Tab. 13) (Huitzil-Mendelez et al., 2010).

ECOG Performance Status	Karnofsky-Index
ECOG 0	KPS 100%
ECOG 1	KPS 90%
ECOG 2	KPS 70%
ECOG 3	KPS 50%
ECOG 4	KPS 30%
	KPS 20%
	KPS 10%

**Tab. 13: Umwandlung Karnofsky-Index in ECOG**

Anhand der Indikatoren Müdigkeit, erhöhte Ammoniakwerte, Dauer des Zahlenverbindungstests über eine Minute sowie bei schwerer Verwirrtheit erfolgte die Klassifikation in „leichte“ bzw. „schwere“ hepatische Enzephalopathie.

Portale Hypertension wurde mittels Messung des Lebervenenverschlussdrucks, Ösophagogastroskopie, Sonografie bzw. Duplex-Sonografie, CT oder MRT diagnostiziert und angenommen, wenn folgende Befunde vorlagen: Erhöhter hepatischer Venendruck ( $> 10$  mm/Hg), Ösophagusvarizenstatus sowie Thrombopenie (Thrombozyten  $< 100000$  / $\mu$ l).

Die Diagnose einer Pfortaderthrombose erfolgte bildgebend durch kontrastmittelverstärkte CT, MRT oder Duplex-Sonografie, wobei die vollständige von der Teilthrombose differenziert wurde.

#### 4.1.2 Tumorassoziierte Parameter

Histologisch wurden die Lebertumoren nach operativer Entfernung oder mittels Biopsie (sonografisch oder CT-gezielt) gesichert.

Tumorgröße und Anzahl der Tumorknoten wurden anhand der CT- bzw. MRT-Befunde bestimmt. Sofern keine dieser Diagnosemethoden vorlag, mussten die Sonografie-Befunde genügen.

Dabei wurde die Tumorausdehnung nach der im BCLC-Score (Llovet et al., 1999) gewählten Einteilung (singulärer Knoten  $\leq 2$  cm, singulärer Knoten  $\leq 5$  cm bzw. drei Knoten  $\leq 3$  cm, multiple Knoten ohne Gefäßinfiltration bzw. Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen) gewählt, welche sich an die Milan-Kriterien (Mazzaferro et al., 1996) anlehnt. Die Anzahl der Tumorknoten wurde mit einem, zwei, drei und mehr als drei Knoten angegeben.

Die Beurteilung des Tumorbefalls ( $\leq / > 50\%$  des Lebervolumens) erfolgte anhand der Radiologie-Befunde.

Die Diagnose der makroskopischen Gefäßinfiltration wurde mittels bildgebender Verfahren (MRT, CT) bzw. intraoperativ gestellt.

Portaler, zöliakaler, retrokruraler und retroperitonealer Lymphknotenbefall wurde entweder bei histologischer Sicherung oder ab 1 cm Durchmesser (Sonografie, CT, MRT, PET) angenommen.

Die Diagnostik von Fernmetastasen erfolgte ohne Differenzierung nach Lokalisationen durch bildgebende Verfahren (MRT, CT, US, PET sowie Röntgen-Thorax).

#### **4.1.3 Laborchemische Parameter**

Die Messungen der Blutwerte wurden mit geringstmöglichem Zeitabstand zum Datum der Erstdiagnose gewählt (Zeitfenster prätherapeutisch 120 Tage vor/nach Erstdiagnose). Im Falle einer Diagnosestellung außerhalb des Klinikums wurden die Befunde angefordert.

#### **4.1.4 Therapien**

Erfasst wurden Art und Datum der ersten Therapie sowie die im Erkrankungsverlauf durchgeführten Behandlungsmethoden.

Eine Tumorresektion erfolgt bei nicht-zirrhotischer Leber und gutem Allgemeinzustand, sofern keine vaskuläre Infiltration und keine Fern- oder Lymphknotenmetastasierung besteht. Angestrebt wird eine R0-Resektion.

Für eine Transplantation kommen im Allgemeinen Patienten bis 60 Jahre in Frage, welche die Milan Kriterien erfüllen (singulärer Herd  $\leq 5$  cm oder drei Knoten  $\leq 3$  cm) (Mazzaferro et al., 1996).

Bei multiplen Tumorknoten  $\geq 5$  cm, fehlender Fernmetastasierung und gutem Allgemeinzustand wird die TACE eingesetzt. Als Kontraindikationen gelten Thrombose des Pfortaderhauptstammes sowie Leberfunktionseinschränkung mit Child-Pugh C.

Bei Leberzirrhose ohne chirurgische Behandlungsmöglichkeit wird als alternatives Verfahren die RFA bei Tumoren bis zu 4 cm Durchmesser und höchstens drei Knoten durchgeführt. Bei massivem Aszites sowie Fern- und Lymphknotenmetastasierung ist die RFA kontraindiziert.

Eine Therapie mit TACE und RFA wurde als Kombinationsbehandlung gewertet, wenn die RFA spätestens 14 Tage nach TACE durchgeführt wurde.

Sorafenib wurde Patienten mit erhaltener Leberfunktion in einer täglichen Dosis von 200 mg (2-0-2) (Standarddosis) verabreicht. Insbesondere vor 2006 fanden bei fortgeschrittenem Tumorstadium häufig Tamoxifen, in Ergänzung zu weiteren Therapien auch Pravastatin oder Simvastatin Anwendung.

## **4.2 Staging Systeme**

Folgende Staging Systeme wurden analysiert: Child-Pugh-Score, TNM-Klassifikation UICC 2010, Okuda-Score, CLIP-Score, BCLC-Klassifikationssystem, GETCH-Score sowie JIS-Score (Wittekind et al., 2005; Wittekind und Meyer, 2010; Pugh et al., 1973; Okuda et al., 1985; The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators; 1998 & 2000; Llovet et al., 1999 & 2004; Chevret et al., 1999; Kudo et al., 2003 & 2004).

## **4.3 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit SAS [SAS V9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC].

### **4.3.1 Univariate Analyse**

Die univariate Analyse umfasst alle erhobenen Parameter einzeln. Die Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert (Kaplan und Meier, 1958) und mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Zur Betrachtung der Laborparameter erfolgte eine Unterteilung des Kollektivs in Quartile.

### **4.3.2 Überlebenszeitanalyse nach Originalscores**

Für jedes der Staging Systeme erfolgte der Vergleich der Überlebenszeiten nach Stadien. Die zur Berechnung der Scores notwendigen klinischen und tumorassoziierten Parameter lagen bei 354 Patienten vollständig vor. Die in einigen Fällen fehlenden Laborparameter wurden durch den Medianwert ersetzt.

### 4.3.3 Überlebenszeitanalyse nach einzelnen Punkteguppen

Im nächsten Schritt folgte wiederum für jedes Staging System eine verfeinerte Analyse der Überlebenszeiten: Die Vergleichsgruppen wurden diesmal entsprechend der innerhalb der Tumorstadien zu vergebenden Punktzahlen gebildet (*Einzelpunktvergleich*). Im Child-Pugh-Score ergab sich beispielsweise eine Gruppe von 76 Probanden mit fünf Score-Punkten, 60 Probanden mit sechs Score-Punkten usw.

### 4.3.4 Zusammenfassung neuer Kategorien: Scores Version 1

Anschließend wurden solche Gruppen, die keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ) in der Überlebenszeit aufwiesen bzw. deren Fallzahl zu gering war ( $n < 5$ ) zu neuen Kategorien zusammengefasst.

Auf diese Weise entwickelten sich neue Versionen der originalen Staging Systeme (*Score Version 1*). Auf jeden Score Version 1 (zunächst kategorisch) wurde das Cox-Modell angewendet. Ergaben sich von Klasse zu Klasse nahezu identische Werte für die Hazard Ratio, konnte der Score als lineare Variable in das Regressionsmodell eingehen. War der Abstand zwischen zwei Klassen zu groß, erreichte man unter Umständen durch Höherstufen der oberen Klasse um einen Punkt Linearität. Erneut wurden nun die Tumorstadien entsprechend der neuen Versionen errechnet und die Überlebenszeiten verglichen.

### 4.3.5 Rangfolge nach AIC und c-Index

Der Optimierung sowie dem Vergleich der Scores bzgl. ihrer prognostischen Aussagekraft dienten folgende Bewertungskriterien:

Das Akaike Informationskriterium (engl. Akaike Information Criterion, AIC) ist eine Kennzahl zum Vergleich alternativer Spezifikationen von Regressionsmodellen (Akaike, 1974; Cox, 1972). Je geringer dabei der AIC-Wert, desto besser das Modell.

Der c-Index (concordance index) (Harrell et al., 1984) gibt den Anteil der Konkordanten an allen auswertbaren Patientenpaaren an. Je zwei Patienten gelten als konkordant, wenn der Patient mit dem günstigeren Prognosewert tatsächlich auch die längere Überlebenszeit hat, wobei ein Paar aus zensierten Patienten nicht auswertbar ist. Der c-Index errechnet sich als Prozentsatz der konkordanten Patientenpaare. Je höher der c-Index, desto besser die Diskriminationsfähigkeit des Prognosescores.

Anhand von AIC und c-Index wurden nun die Scores Version 1 sowie die Originalscores (getrennt) in eine Rangfolge gesetzt: Je niedriger der AIC und je höher der c-Index, desto höher der Rang.

#### 4.3.6 Multivariate Analyse

Die in der univariaten Analyse signifikanten Parameter wurden nun mit Hilfe der multivariaten Analyse (Coxsche Regression) auf die Unabhängigkeit ihres prognostischen Aussagewerts bzgl. Überlebenszeiten überprüft. Die unabhängigen Variablen wurden zunächst mittels Vorwärts- und Rückwärtsselektion ausgewählt. Die Laborparameter wurden zu diesem Zweck logarithmiert zur Basis 2 als stetige Parameter berücksichtigt, um die Verwendung eines willkürlichen Cut-Offs zu vermeiden. Bei klinischen und tumorassoziierten Parametern mit mehr als zwei Kategorien wurde mit Hilfe des AIC geprüft, ob eine lineare oder kategorisierte Aufnahme ins Modell optimal war. Sofern sich univariat im Vergleich zweier benachbarter Kategorien kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit ergeben hatte, wurden diese zu einer neuen Kategorie zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Vorwärtsselektion und Rückwärtsselektion stimmten allerdings nicht überein. Deshalb und aufgrund der hohen Anzahl der univariat signifikanten Parameter kam im nächsten Schritt das Bootstrap-Resampling-Verfahren (Efron, 1979) zur Anwendung: Aus dem ursprünglichen Kollektiv wurden durch Ziehen von Zufallsstichproben „mit Zurücklegen“ neue Kollektive mit gleicher Patientenzahl in unterschiedlicher Zusammensetzung gebildet. Auf diese Weise entstanden Stichproben, welche Patienten des ursprünglichen Kollektivs möglicherweise mehrfach oder auch gar nicht enthalten konnten. In jedem einzelnen der insgesamt 200 Bootstrap-Kollektive wurden mit dem Coxschen Regressionsmodell erneut die univariat signifikanten Parameter auf Unabhängigkeit getestet. Die Ermittlung der unabhängigen Variablen erfolgte mittels Rückwärtsselektion. Ausgewählt wurden diejenigen Parameter, die sich in mindestens 150 Bootstrap-Kollektiven als unabhängig erwiesen.

#### 4.3.7 Münchner Modell

In der so optimierten Form wurden die multivariat unabhängigen Variablen als grundlegende Prognosefaktoren für ein neues Staging System, später *Münchner Modell* genannt, herangezogen. Beim erneuten Test dieser Variablen auf Unabhängigkeit am Gesamtkollektiv ergab die multivariate Analyse ausschließlich signifikante p-Werte, so

dass keine weitere Selektion notwendig war. Zusätzlich wurden signifikante Wechselwirkungen zwischen den Variablen in das Modell aufgenommen. Das so entstandene Münchner Modell kann nun durch Berechnung des Produkts aus Punktezahl je Parameter und des zugehörigen Koeffizienten auf neue Patienten angewendet werden.

#### **4.3.8 Kombination mit unabhängigen Parametern: Scores Version 2**

Im nächsten Schritt galt es, die Scores Version 1 mithilfe der über Bootstrap-Verfahren ermittelten unabhängigen Prognosefaktoren zu optimieren:

Die Cox-Regression wurde nun auf die Kombination aus den Scores Version 1 und den multivariat signifikanten Parametern angewendet, wobei solche Faktoren, die in den Scores bereits enthalten waren, nicht doppelt einfließen.

Eine Ausnahme bildeten die laborchemischen Parameter, die für die multivariate Analyse logarithmiert worden waren, also stetig auftraten, in den Scores jedoch kategorisch verwendet werden; in dem Fall wurden beide Varianten in die Cox-Regression aufgenommen.

Es erfolgte erneut das Bootstrap-Resampling-Verfahren mit 200 Wiederholungen. Um einen Score optimieren zu können, musste dieser selbst und zusätzlich wenigstens ein weiterer Parameter in mindestens 150 Kollektiven signifikant sein. Die Kombination der Scores Version 1 mit jeweils diesen weiteren signifikanten Parametern bildeten schließlich die optimierten modifizierten *Scores Version 2*.

#### **4.3.9 Vergleich aller Score Modelle**

Mit dem Ziel, die prognostische Aussagefähigkeit der verschiedenen Scores zu vergleichen und das „beste“ Modell zu finden, wurden nun die Scores Version 1 und Version 2 sowie das neue Scoremodell entsprechend ihrer AIC- und c-Index-Werte in eine Rangfolge gebracht.

Zu diesem Zweck wurde das Patientenkollektiv nach dem Zufallsprinzip gedrittelt: Zwei Drittel der Patienten bildeten das Trainingskollektiv, ein Drittel das Testkollektiv. Verglichen wurden die Mittelwerte von AIC und c-Faktor der Testkollektive, indem jedes Drittel einmal als Testkollektiv diente und die anderen 2/3 als Trainingskollektiv (durchwechselnd).

#### **4.3.10 Validierung des neuen Münchner Modells**

Zur Validierung des neuen Staging Modells erfolgte an einem Trainingskollektiv von zufällig ausgewählten 2/3 der Patienten für jeden der unabhängigen Parameter die Berechnung des Koeffizienten, welcher die Gewichtung der verschiedenen Faktoren im neuen Münchner Modell schätzt. Mit diesen Koeffizienten wurde dann für die Patienten des Testkollektivs ihr Score berechnet. Anschließend wurde das Gesamtkollektiv anhand der Werte des so zusammengesetzten Scores in Tertile geteilt und die Kurven getrennt für Trainings- und Testkollektiv mit der Kaplan-Meier Methode dargestellt. Dies vermittelt einen grafischen Eindruck der Validität des Modells.

## 5 ERGEBNISSE

### 5.1 Patientenkollektiv

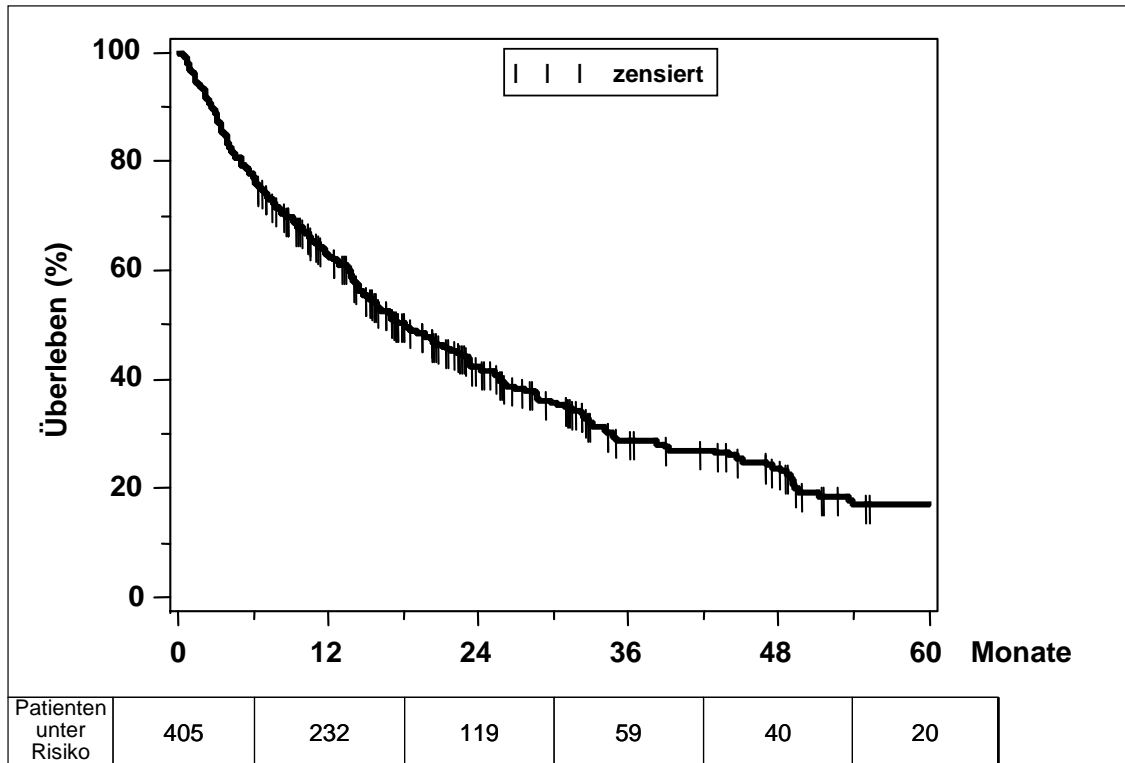
Von 405 Patienten waren 335 (82,7%) männlich und 70 (17,3%) weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 63,4 Jahren. Mit durchschnittlich 64,1 Jahren lebten Frauen geringfügig länger als männliche Patienten (63,3 Jahre). 67,4% der Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes (Tab. 14). Das mediane Follow-up lag bei 14,1 Monaten.

Merkmal		Wert (%)
<b>Follow-up</b>		
Gesamtkollektiv	Median [Monate]	14,1
	Spannweite [Monate]	0,2-113,1
<b>Status</b>		
Lebend (zensiert)		132 (32,6)
	Mittelwert [Monate]	29,8
	Median [Monate]	22,6
	Spannweite [Monate]	6,3-113,1
Verstorben		273 (67,4)
	Mittelwert [Monate]	15,2
	Median [Monate]	10,5
	Spannweite [Monate]	0,2-93,8
<b>Geschlecht</b>		
	Weiblich	70 (17,3)
	Männlich	335 (82,7)
<b>Alter</b>		
Gesamtkollektiv	Mittelwert [Jahre]	63,4
	Spannweite [Jahre]	27,8-84,8
Frauen	Mittelwert [Jahre]	64,1
	Spannweite [Jahre]	27,8-84,8
Männer	Mittelwert [Jahre]	63,3
	Spannweite [Jahre]	28,0-84,6

**Tab. 14: Demografische Parameter**



Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs ( $n = 405$ ) lag bei 18,1 Monaten (95%-Konfidenzintervall 15,2 - 22,2 Monate). Die 1-Jahres Überlebensrate betrug 63%. Nach drei Jahren lebten noch 29% und nach fünf Jahren 17% (Abb. 2).



**Abb. 2: Kaplan-Meier Analyse Gesamtkollektiv ( $n = 405$ )**

### 5.1.1 Klinische Parameter

Die häufigste Ätiologie des HCC war mit 44,4% der Alkoholabusus, gefolgt von HCV (18,8%) und HBV (5,9%). Bei 60 Patienten (14,8%) konnte keine typische Ursache erhoben werden (kryptogen). An möglichen Kombinationen von Ätiologien trat die HCV-Infektion in Verbindung mit Alkoholabusus mit 21 Patienten (5,2%) am häufigsten auf (Tab. 15).

Ätiologie	n	%
Alkohol	180	44,4
HCV	76	18,8
Kryptogen	60	14,8
HBV	24	5,9
Andere	23	5,7
Hämochromatose	10	
Autoimmunhepatitis	3	
PBC	3	
Toxisch	2	
Caroli-Syndrom	1	
NASH	1	
Primär sklerosierende Cholangitis	1	
Tyrosinämie	1	
Alpha-1-Antitrypsinmangel	1	
HCV und Alkohol	21	5,2
HBV und Alkohol	7	1,7
HCV und HBV	4	1,0
Alkohol und andere	4	1,0
Hämochromatose	3	
Morbus Wilson	1	
HCV und andere	3	0,7
Hämochromatose	1	
PBC	1	
toxisch	1	
HBV und andere	3	0,7
HDV	3	

**Tab. 15: Ätiologien (n = 405)**

83,7% der Patienten wiesen eine Leberzirrhose auf, rund ein Drittel (33,6%) litt unter klinisch relevantem Aszites, davon wiederum ein Drittel in massivem Ausmaß. Über 90% der Erkrankten zeigten einen sehr guten (60,7% ECOG 0) bis guten (31,9% ECOG 1) Allgemeinzustand (Tab. 16).

<b>Merkmal</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Leberzirrhose</b>		
Nicht vorhanden / vorhanden	66 / 338	16,3 / 83,7
<b>Aszites</b>		
Nicht vorhanden / mäßig / massiv	266 / 89 / 45	66,5 / 22,3 / 11,3
<b>ECOG Performance Status</b>		
0	219	60,7
1	115	31,9
2	21	5,8
3	6	1,7
4	-	-
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>		
Nicht vorhanden / Grad 1 / Grad 2	291 / 82 / 3	77,4 / 21,8 / 0,8
<b>Portale Hypertension</b>		
Nicht vorhanden	141	36,3
Vorhanden	247	63,7
Hepatischer Venendruck > 10 mm/Hg	35	9,0
Ösophagusvarizen	125	32,2
Splénomegalie und Thrombozyten < 100 000 / $\mu$ l	87	22,4
<b>Pfortaderthrombose</b>		
Nicht vorhanden / Teilthrombose / vollständig	327 / 54 / 20	81,6 / 13,5 / 5,0

**Tab. 16: Allgemeinzustands-assoziierte Parameter**

### 5.1.2 Tumorassoziierte Parameter

Bei über der Hälfte aller Patienten war das HCC histologisch gesichert (52,1%).

Rund 60% der HCC-Tumoren traten multifokal auf, wobei in den meisten Fällen (87,4%) weniger als 50% des Lebervolumens betroffen war. Eine makroskopische Gefäßinfiltration wurde bei 20,1%, Fernmetastasen bei 6,4% dokumentiert (Tab. 17).

<b>Merkmal</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Histologische Sicherung</b>		
Nein / ja	191 / 208	47,9 / 52,1
Histologische Sicherung Vor / nach 2005	77 / 131	60,2 / 48,3
<b>Tumorausdehnung</b>		
1 ≤ 2 cm	19	4,7
3 ≤ 3 cm, 1 ≤ 5 cm	84	20,8
Multifokal	191	47,3
Pfortaderfiltration, N1, M1	110	27,2
<b>Anzahl Tumorknoten</b>		
1	156	38,5
2	74	18,3
3	38	9,4
> 3	137	33,8
<b>Tumorbefall</b>		
< 50% / > 50%	354 / 51	87,4 / 12,6
<b>Makroskopische Gefäßinfiltration</b>		
Nicht vorhanden / Vorhanden	314 / 79	79,9 / 20,1
<b>Lymphknoten</b>		
< 1 cm / > 1 cm	290 / 114	71,8 / 28,2
<b>Fernmetastasen</b>		
Nicht vorhanden / Vorhanden	378 / 26	93,6 / 6,4

**Tab. 17: Tumorassoziierte Parameter**

### 5.1.3 Laborchemische Parameter

Für die spätere Analyse erfolgte die Einteilung der Laborwerte in Quartile sowie die Berechnung der Medianwerte (Tab. 18).

Laborparameter	n	Min.	Untere Quartile	Median	Obere Quartile	95ste P*.	Max.
AFP (ng/ml)	388	0,8	6,65	40,5	423,0	19788,0	577000,0
Bilirubin (mg/dl)	404	0,25	0,9	1,3	2,2	5,9	32,7
AP (U/l)	341	31,0	95,0	142,0	209,0	421,0	1371,0
GOT/AST (U/l)	315	10,0	46,0	70,0	116,0	350,0	6383,0
GPT/ALT (U/l)	322	12,0	32,0	50,5	79,0	202,0	2281,0
Ammoniak (µmol/l)	178	14,0	38,0	53,5	73,0	112,0	136,0
CRP (mg/dl)	398	0,1	0,5	0,7	1,9	7,1	20,4
LDH (U/l)	303	31,0	191,0	234,0	281,0	437,0	3233,0
Kreatinin (mg/dl)	401	0,5	0,8	1,0	1,1	1,8	5,2
Hb (g/dl)	403	4,7	11,7	13,1	14,3	15,9	18,0
Thrombozyten (T/µl)	394	24,0	90,0	131,5	197,0	322,0	503,0
Ferritin (ng/ml)	321	15,0	104,0	266,0	643,0	1575,0	6450,0
Quick (%)	402	35,0	65,0	75,0	85,0	100,0	125,0
Albumin (g/dl)	378	1,4	3,3	3,8	4,2	4,8	5,1

Tab. 18: Laborchemische Parameter (\* = Perzentile)

### 5.1.4 Therapien

Die TACE stellte die häufigste Primärbehandlung (53,1%) dar und wurde außerdem auch in Kombination mit RFA (9,1%) angewendet. Eine Tumorsektion fand als Primärtherapie bei nur 10% der Patienten statt (Tab. 19).

Primärtherapien	n	%
TACE	215	53,1
Resektion	42	10,4
TACE/RFA	37	9,1
Sorafenib	26	6,4
BSC	26	6,4
Pravastatin	21	5,2
RFA	14	3,5
Tamoxifen	12	3,0
Chemotherapie	5	1,2
SIRT	3	0,7
LTX	2	0,5
PEI	2	0,5

Tab. 19: Primärtherapien

## 5.2 Univariate Analyse

Patientenalter und Geschlecht konnten als unabhängige Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit ausgeschlossen werden. Die Darstellung der Überlebenskurven beschränkt sich auf die signifikanten Parameter (Tab. 20). Für hepatische Enzephalopathie, GPT/ALT, Ammoniak, Hämoglobin, Thrombozytenzahl und Ferritin ergab sich kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit.

Parameter	p-Wert
Leberzirrhose	0,0417*
Aszites	<0,0001*
ECOG Performance Status	<0,0001*
Portale Hypertension	0,0310*
Pfortaderthrombose	<0,0001*
Tumorausdehnung	<0,0001*
Anzahl Tumorknoten	<0,0001*
Tumorbefall	<0,0001*
Makroskopische Gefäßinfiltration	<0,0001*
Lymphknotengröße	0,0436*
Fernmetastasen	<0,0001*
AFP	<0,0001*
Bilirubin	<0,0001
Alkalische Phosphatase	<0,0001*
GOT/AST	<0,0001*
CRP	<0,0001*
LDH	0,0032*
Kreatinin	0,0084*
Quick	0,0215*
Albumin	< 0,0001*

Tab. 20: Univariat signifikante Parameter

### 5.2.1 Leberzirrhose

Patienten ohne Leberzirrhose zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber denen mit Leberzirrhose (28,4 vs. 16,1 Monate;  $p = 0,0417$ ) (Tab. 21, Abb. 3).

Leberzirrhose	Nicht Vorhanden	Vorhanden
<b>n (%)</b>	66 (16,3)	338 (83,7)
<b>Median [Monate]</b>	28,4	16,1
<b>95%-KI</b>	18,9-38,2	14,1-21,3
<b>p-Wert</b>	<b>0,0417*</b>	
<b>Überlebensrate [%]</b>		
<b>12 Monate</b>	74,9	60,5
<b>36 Monate</b>	36,1	27,6
<b>60 Monate</b>	25,3	15,6

Tab. 21: Univariate Analyse und Überlebensraten Leberzirrhose

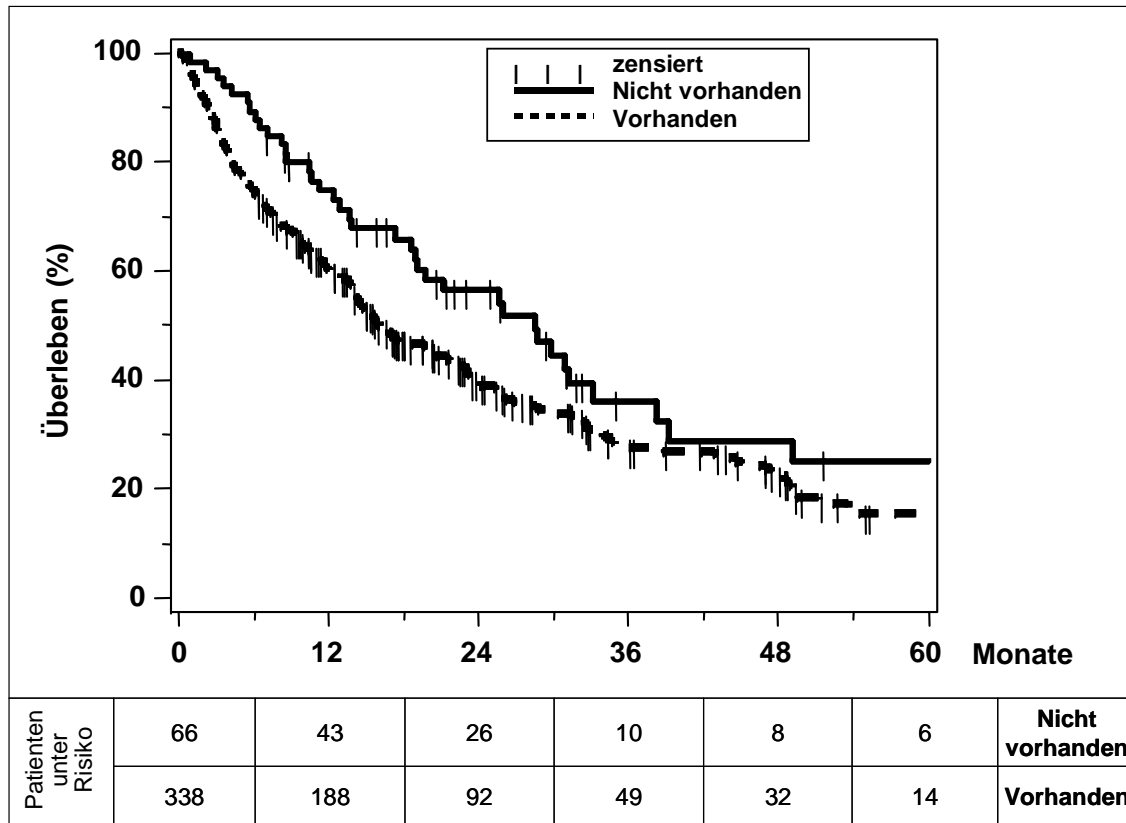


Abb. 3: Kaplan-Meier Analyse Leberzirrhose (n = 404; p = 0,0417)

### 5.2.2 Aszites

Aszites beeinflusste die Überlebenszeit signifikant, wobei hier nicht nur das Vorhandensein, sondern auch das Ausmaß des Aszites eine signifikante Rolle spielte. Patienten ohne Aszites lebten länger als solche mit mäßigem Aszites (25,6 vs. 11,1 Monate;  $p < 0,0001$ ); mit massivem Aszites war die Überlebenszeit deutlich eingeschränkt (3,3 vs 11,1 Monate;  $p < 0,0001$ ) (Tab. 22, Abb. 4).

Aszites	Nicht Vorhanden	Mäßig	Massiv
<b>n (%)</b>	266 (66,5)	89 (22,3)	45 (11,3)
<b>Median [Monate]</b>	25,6	11,1	3,3
<b>95%-KI</b>	21,1-29,7	7,3-15,2	2,3-4,5
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>		
<b>Nicht vorhanden vs. mäßig</b>	<b>&lt;0,0001*</b>		
<b>Mäßig vs. massiv</b>	<b>&lt;0,0001*</b>		
<b>Überlebensrate [%]</b>			
<b>12 Monate</b>	75,0	48,7	20,0
<b>36 Monate</b>	34,1	20,5	7,8
<b>60 Monate</b>	21,2	17,1	0

Tab. 22: Univariate Analyse und Überlebensraten Aszites

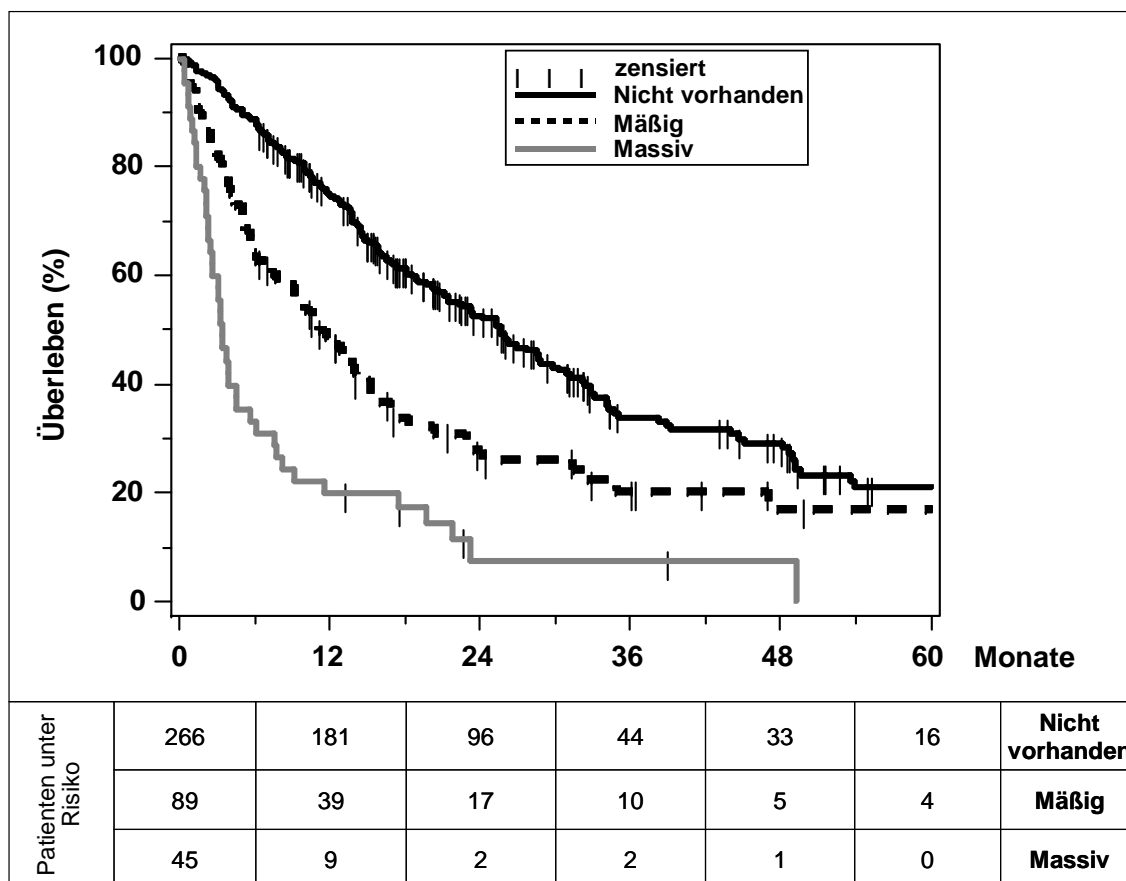


Abb. 4: Kaplan-Meier Analyse Aszites (n = 400;  $p < 0,0001$ )



### 5.2.3 ECOG

Patienten mit ECOG 0 hatten eine signifikant höhere Lebenserwartung als mit ECOG 1 (22,9 vs. 13,7 Monate;  $p = 0,001$ ). Im Vergleich der weiteren ECOG Status ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeiten. Im Vergleich aller Gruppen insgesamt zeigte sich für den ECOG jedoch ein signifikanter Einfluss auf das Überleben ( $p < 0,0001$ ) (Tab. 23, Abb. 5).

ECOG Performance Status	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3
n (%)	210 (60,7)	115 (31,9)	21 (5,8)	6 (1,7)
Median [Monate]	22,9	13,7	3,9	1,6
95%-KI	16,9-28,8	9,8-20,3	2,1-23,1	0,5-8,4
p-Wert Gesamt	<b>&lt;0,0001*</b>			
ECOG 0 vs. ECOG 1	0,001*			
ECOG 1 vs. ECOG 2	0,061			
ECOG 2 vs. ECOG 3	0,107			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
12 Monate	70,5	51,5	33,3	0
36 Monate	33,7	25,4	13,3	0
60 Monate	23,9	9,2	13,3	0

Tab. 23: Univariate Analyse und Überlebensraten ECOC

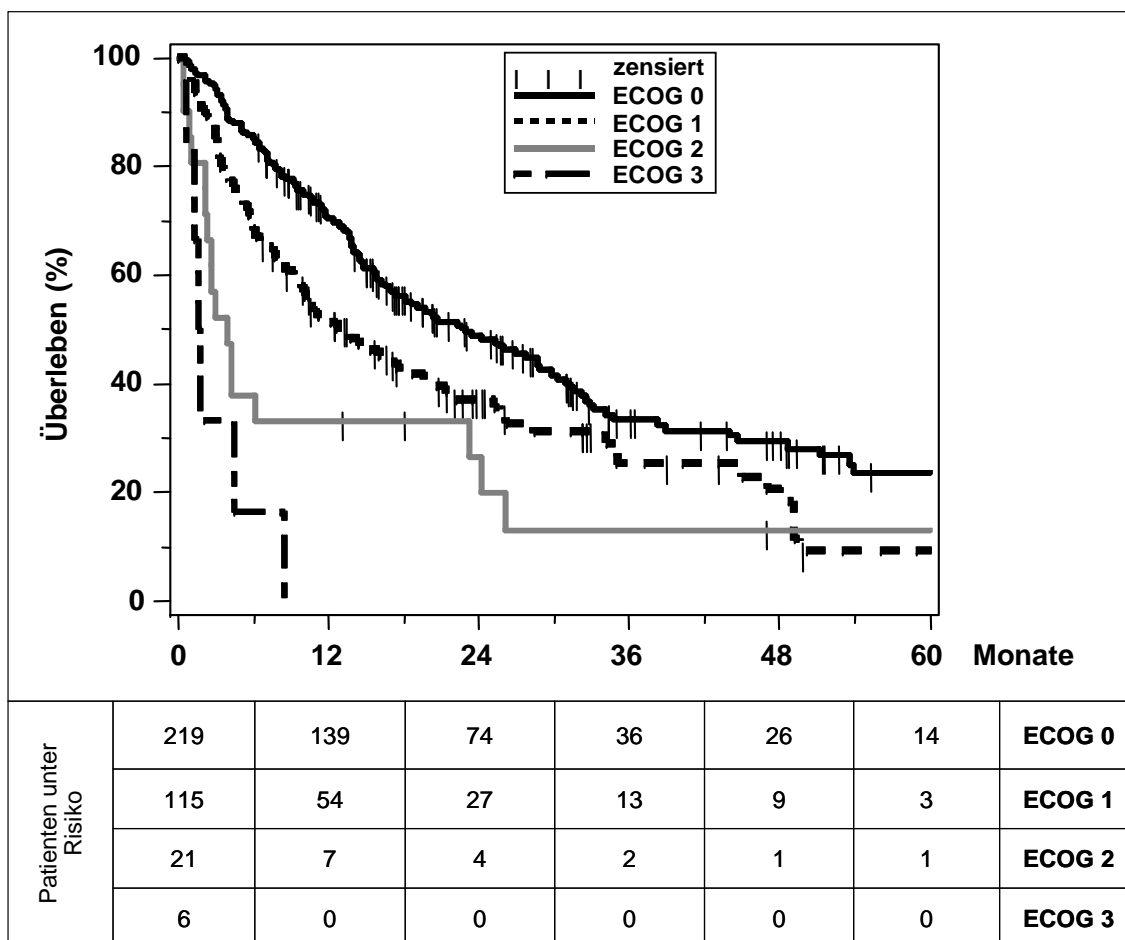


Abb. 5: Kaplan-Meier Analyse ECOG (n = 361;  $p < 0,0001$ )

### 5.2.4 Portale Hypertension

Das mediane Überleben der Patienten ohne portalen Hypertonus war mit 25,6 vs. 16,1 Monaten signifikant höher ( $p = 0,031$ ) als das der Vergleichsgruppe (Tab. 24, Abb. 6).

Portale Hypertension	Nicht Vorhanden	Vorhanden
n (%)	141 (36,3)	247 (63,7)
Median [Monate]	25,6	16,1
95%-KI	15,5-30,8	14,1-20,6
p-Wert	<b>0,0310*</b>	
<b>Überlebensrate [%]</b>		
12 Monate	67,4	61,4
36 Monate	33,1	26,2
60 Monate	27,7	10,2

Tab. 24: Univariate Analyse und Überlebensraten portale Hypertension

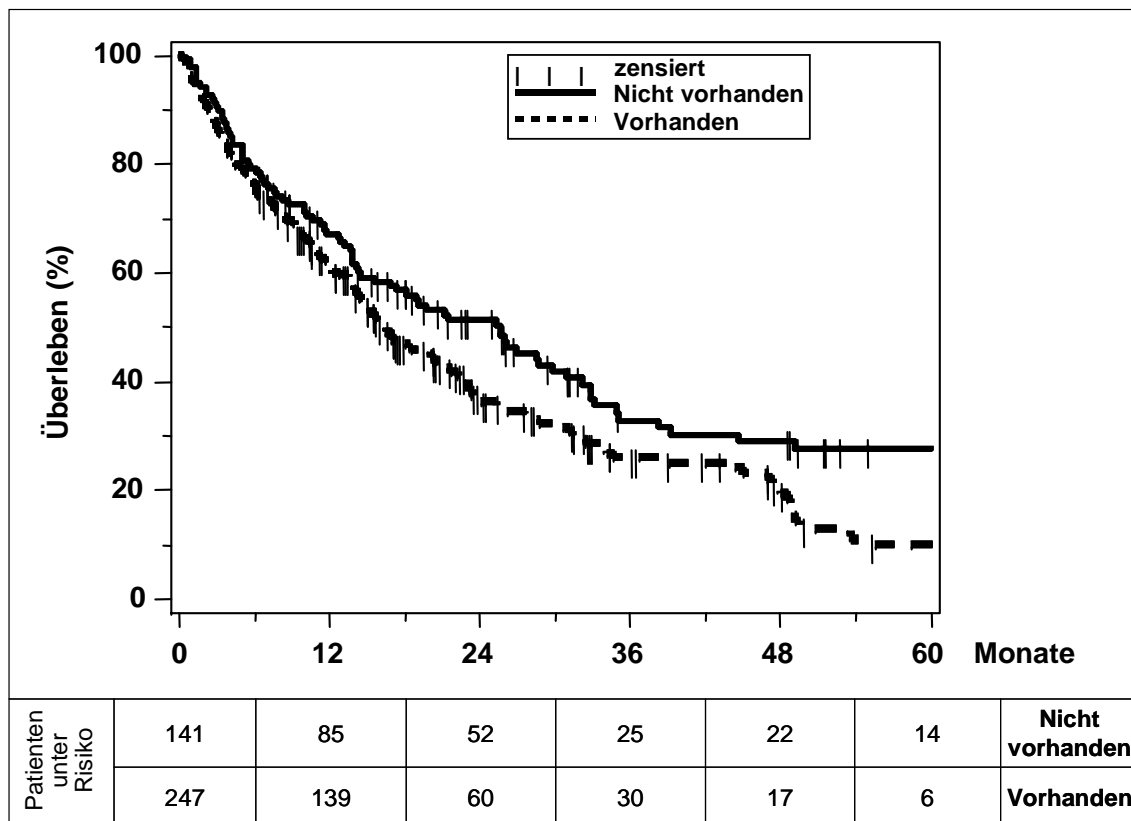


Abb. 6: Kaplan-Meier Analyse portale Hypertension (n = 388;  $p = 0,031$ )

### 5.2.5 Pfortaderthrombose

Eine Pfortaderthrombose verschlechterte die Prognose auf signifikantem Niveau (6,0 vs. 21,4 Monate;  $p < 0,0001$ ), wobei es keine signifikante Rolle spielte, ob es sich um eine vollständige oder eine Teilthrombose handelte (Tab. 25, Abb. 7).

Pfortaderthrombose	Nicht Vorhanden	Teilweise	Vollständig
<b>n (%)</b>	327 (81,6)	54 (13,5)	20 (5,0)
<b>Median [Monate]</b>	21,4	6,0	4,4
<b>95%-KI</b>	17,2-25,6	3,9-15,2	1,9-9,2
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>		
<b>Nicht vorhanden vs. teilweise</b>	<b>&lt;0,0001*</b>		
<b>Teilweise vs. vollständig</b>	0,182		
Überlebensrate [%]			
<b>12 Monate</b>	68,7	42,6	20,0
<b>36 Monate</b>	32,0	17,5	-
<b>60 Monate</b>	18,7	13,1	-

Tab. 25: Univariate Analyse und Überlebensraten Pfortaderthrombose

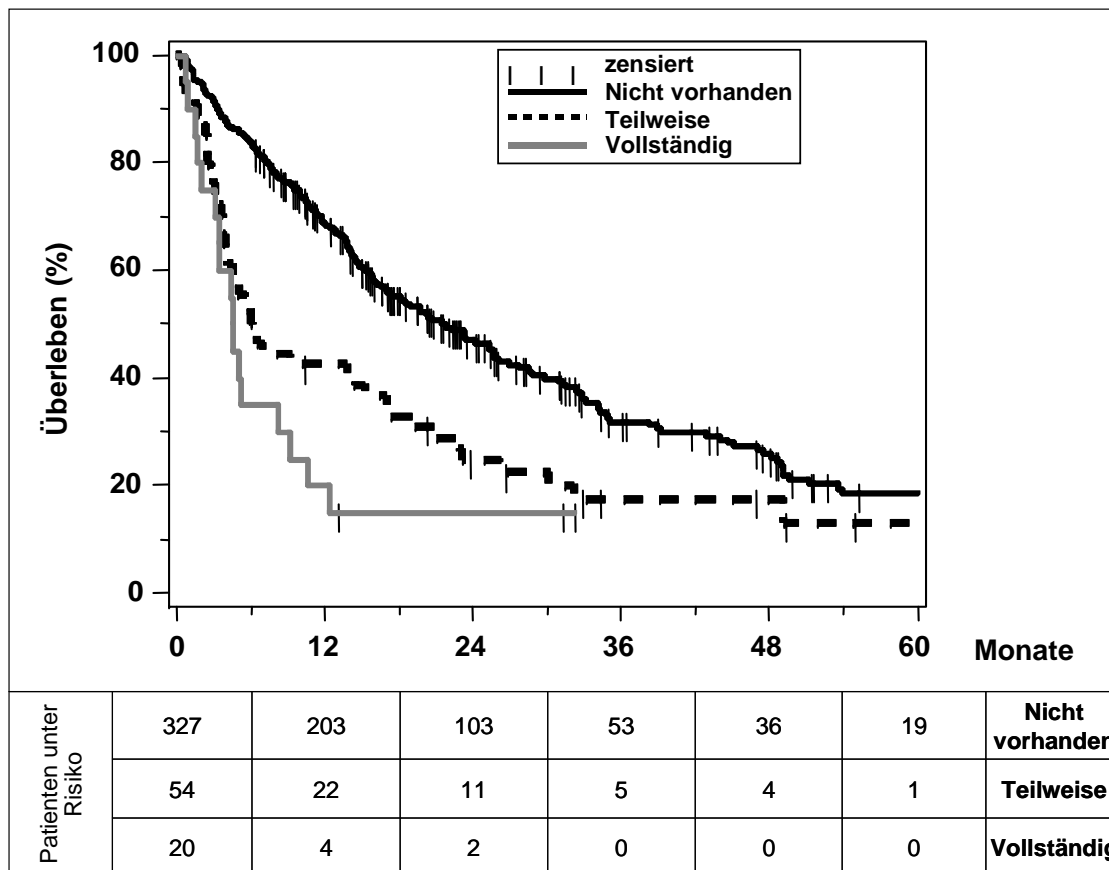


Abb. 7: Kaplan-Meier Analyse Pfortaderthrombose (n = 401;  $p < 0,0001$ )

### 5.2.6 Tumorausdehnung

Die Überlebenszeiten der Gruppen mit einem singulären Knoten  $\leq 2$  cm oder 3 Knoten  $\leq 3$  cm bzw. einem einzelnen Knoten  $\leq 5$  cm unterschieden sich nicht signifikant. Sie hatten allerdings einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit multifokalem HCC (48,8 vs. 18,6 Monate;  $p < 0,0001$ ). Wiederum signifikant negativ beeinflusst wurde die Überlebenszeit durch eine Gefäßinvasion, Lymphknoten- oder Fernmetastasen (6,3 vs. 18,6 Monate;  $p < 0,0001$ ) (Tab. 26, Abb. 8).

Tumorausdehnung	Singulär $\leq 2$ cm	3 $\leq$ 3 cm, singulär $\leq 5$ cm	Multifokal	Gefäßinvasion, N1, M1
n (%)	19 (4,7)	84 (20,8)	191 (47,3)	110 (27,2)
Median [Monate]	47,4	48,8	18,6	6,3
95%-KI	23,1-#	23,1-79,8	15,6-24,1	4,5-10,1
p-Wert Gesamt	<b>&lt;0,0001*</b>			
1 vs. 2	0,376			
2 vs. 3	<b>&lt;0,0001*</b>			
3 vs. 4	<b>&lt;0,0001*</b>			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
12 Monate	89,5	75,4	69,0	38,1
36 Monate	71,8	51,6	26,1	13,2
60 Monate	47,8	40,2	11,2	10,6

Tab. 26: Univar. Analyse und Überlebensraten Tumorausdehnung (# = Angabe n. mögl.)

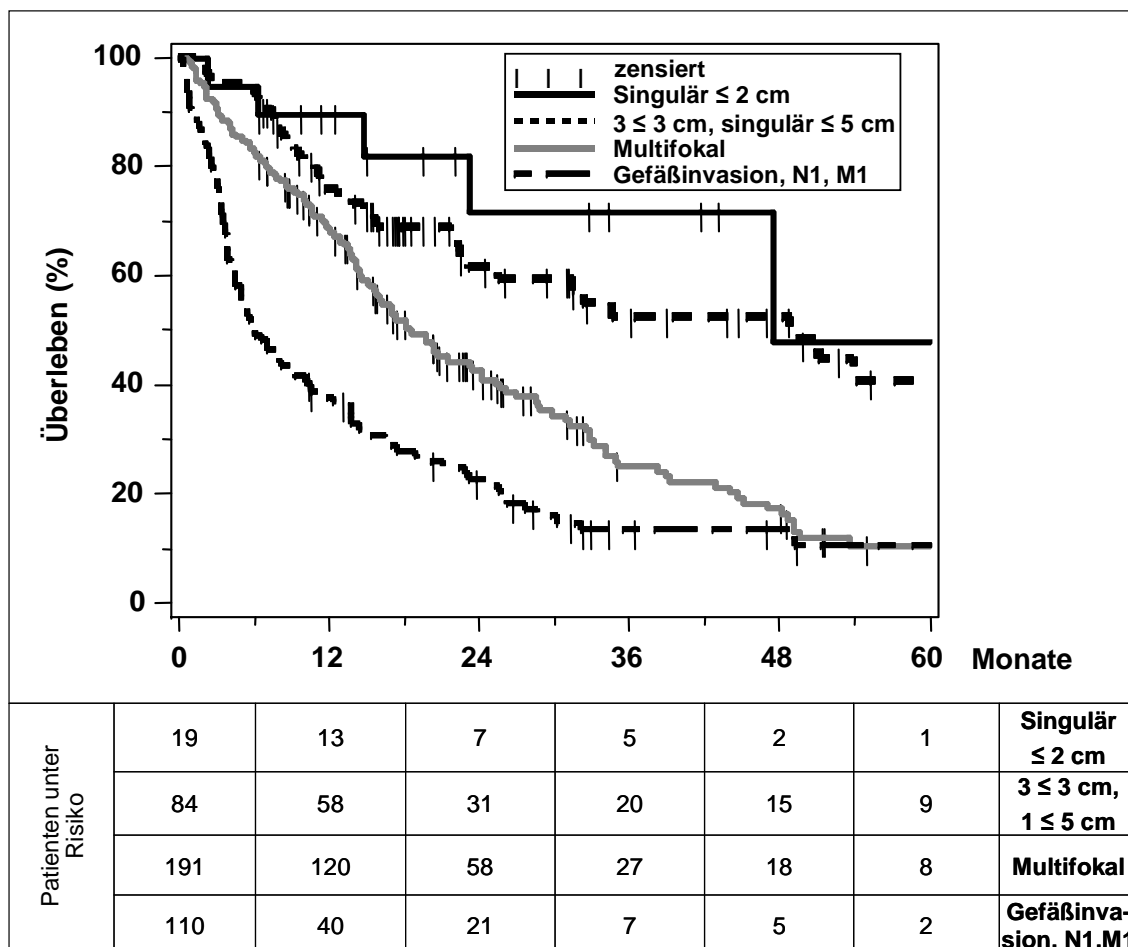


Abb. 8: Kaplan-Meier Analyse Tumorausdehnung (n = 404;  $p < 0,0001$ )

### 5.2.7 Anzahl der Tumorknoten

Das Vorliegen von einem, zwei oder drei Tumorknoten zeigte keinen Unterschied bezüglich des Überlebens. Ab einer Anzahl von mindestens vier Tumorknoten sank die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant (9,8 vs. 18,3 Monate;  $p = 0,024$ ). Der Vergleich aller Kategorien insgesamt ergab einen signifikanten Einfluss der Anzahl der Tumorknoten auf das Überleben ( $p < 0,0001$ ) (Tab. 27, Abb. 9).

Anzahl Tumorknoten	1	2	3	> 3
<b>n (%)</b>	156 (38,5)	74 (18,3)	38 (9,4)	137 (33,8)
<b>Median [Monate]</b>	33,1	24,1	18,3	9,8
<b>95%-KI</b>	23,1-48,8	21,1-32,7	10,5-25,6	7,1-13,7
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>			
<b>1 vs. 2</b>	0,108			
<b>2 vs. 3</b>	0,137			
<b>3 vs. &gt; 3</b>	0,024*			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
<b>12 Monate</b>	72,2	75,6	63,0	45,2
<b>36 Monate</b>	46,8	29,3	23,3	9,9
<b>60 Monate</b>	36,5	14,2	9,3	0

Tab. 27: Univariate Analyse und Überlebensraten Anzahl Tumorknoten

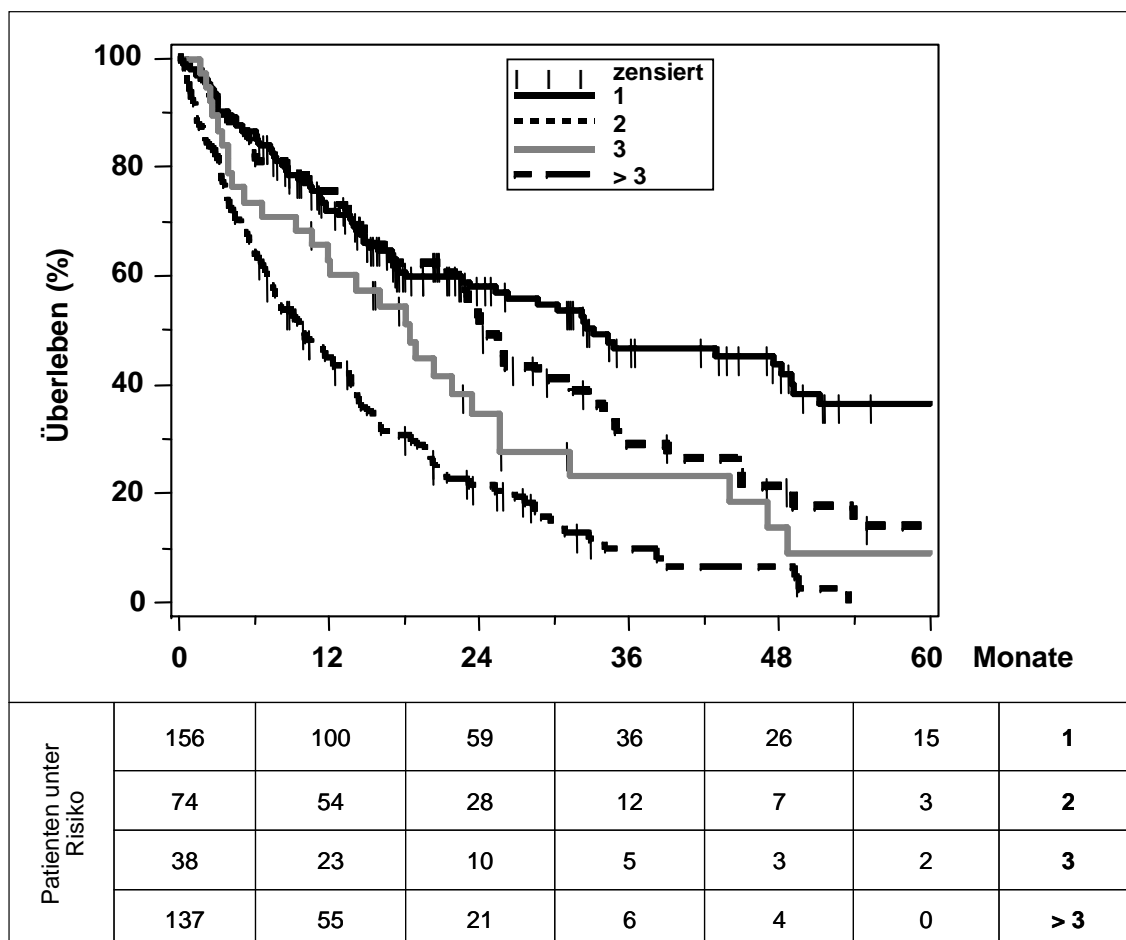


Abb. 9: Kaplan-Meier Analyse Anzahl Tumorknoten (n = 405;  $p < 0,0001$ )

### 5.2.8 Tumorbefall

Patienten mit einem Tumorbefall von weniger als 50% des Lebervolumens hatten mit 22,5 Monaten vs. 3,6 Monaten einen signifikanten Überlebensvorteil ( $p < 0,0001$ ) (Tab. 28, Abb. 10).

Tumorbefall	< 50%	≥ 50%
n (%)	354 (87,4)	51 (12,6)
Median [Monate]	22,5	3,6
95%-KI	18,1-25,9	2,3-7,0
p-Wert	<b>&lt;0,0001*</b>	
<b>Überlebensrate [%]</b>		
12 Monate	68,4	24,3
36 Monate	32,7	0
60 Monate	19,6	0

Tab. 28: Univariate Analyse und Überlebensraten Tumorbefall

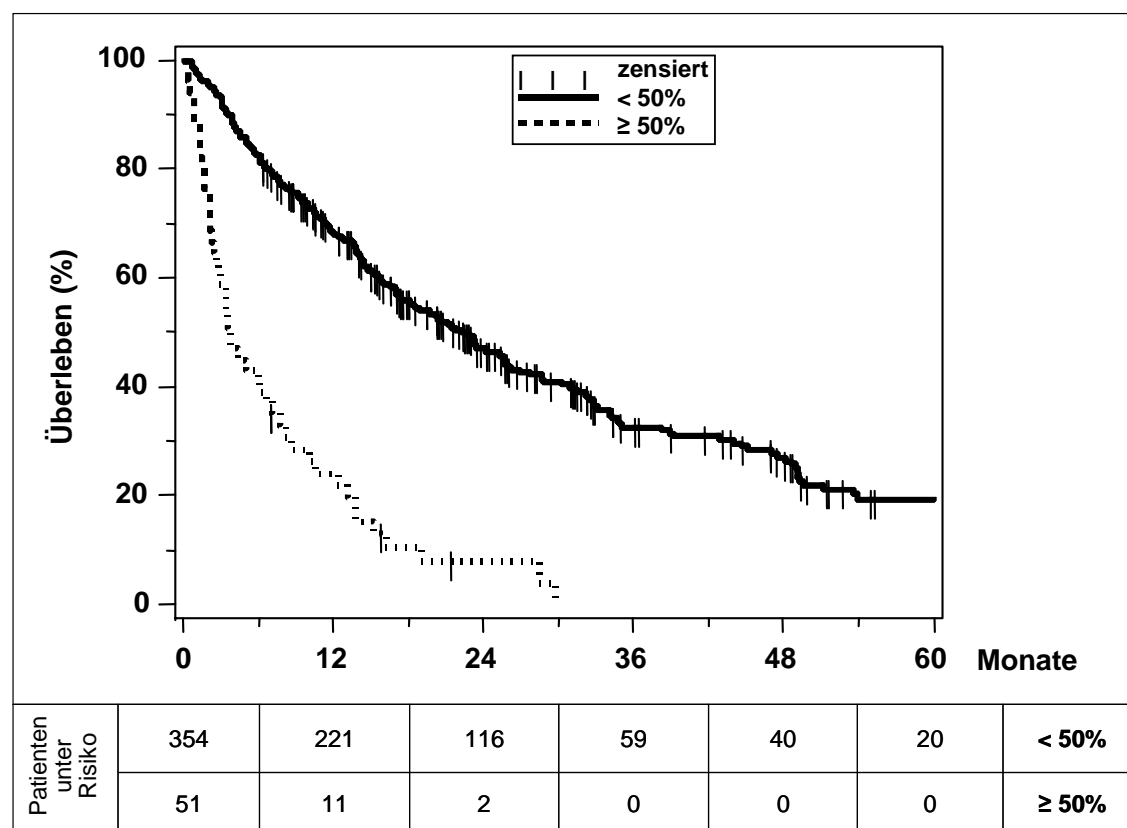


Abb. 10: Kaplan-Meier Analyse Tumorbefall (n = 405;  $p < 0,0001$ )

### 5.2.9 Makroskopische Gefäßinfiltration

Patienten mit makroskopischer Gefäßinfiltration hatten mit 6,0 vs. 22,5 Monaten eine signifikant geringere Lebenserwartung ( $p < 0,0001$ ) (Tab. 29, Abb. 11).

Makroskopische Gefäßinfiltration	Nicht vorhanden	Vorhanden
n (%)	314 (79,9)	79 (20,1)
Median [Monate]	22,5	6,0
95%-KI	18,1-26,8	4,4-10,5
p-Wert	<b>&lt;0,0001*</b>	
<b>Überlebensrate [%]</b>		
12 Monate	38,9	69,1
36 Monate	16,2	32,2
60 Monate	12,2	17,8

Tab. 29: Univariate Analyse und Überlebensraten makroskopische Gefäßinfiltration

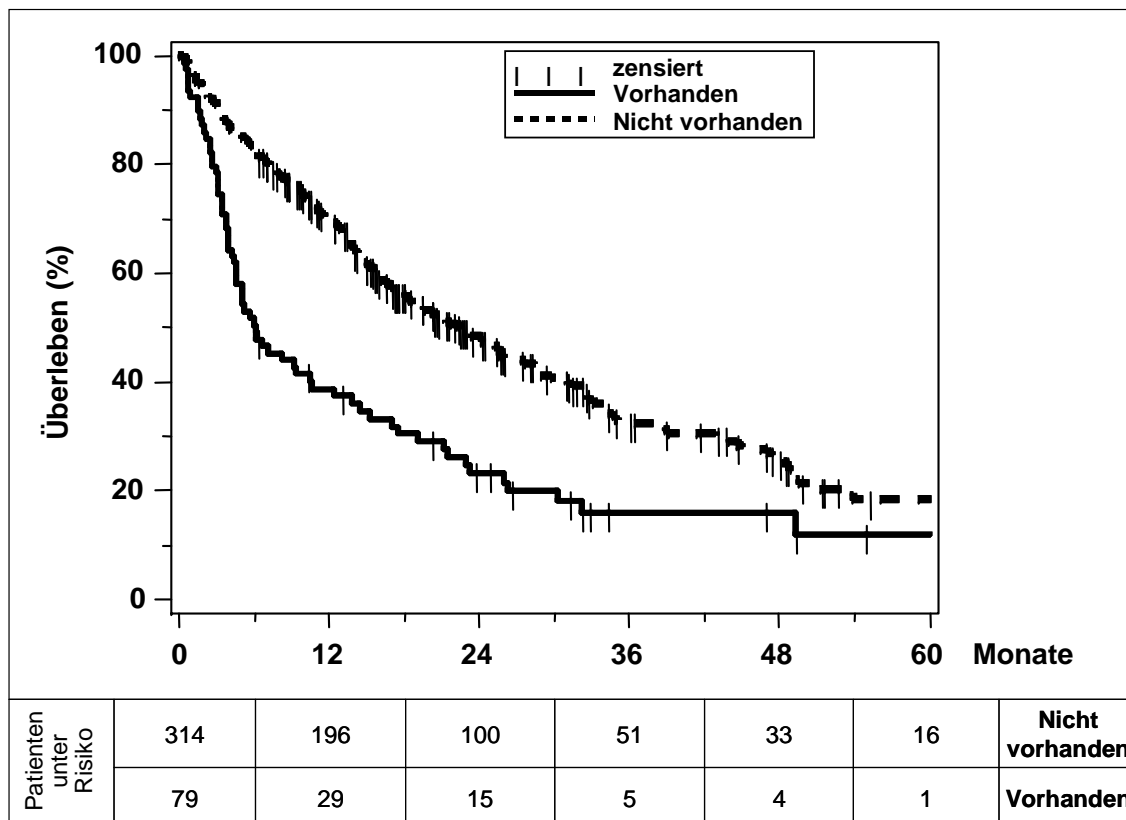


Abb. 11: Kaplan-Meier Analyse makroskopische Gefäßinfiltration (n = 393;  $p < 0,0001$ )

### 5.2.10 Lymphknotengröße

Das Sterberisiko von Patienten mit vergrößerten Lymphknoten erwies sich als signifikant erhöht (15,8 vs. 20,1 Monate;  $p = 0,0436$ ) (Tab. 30, Abb. 12).

Lymphknotengröße	< 1 cm	≥ 1 cm
n (%)	290 (71,8)	114 (28,2)
Median [Monate]	20,1	15,8
95%-KI	15,5-25,5	11,8-20,3
p-Wert	<b>0,0436*</b>	
<b>Überlebensrate [%]</b>		
12 Monate	64,4	59,6
36 Monate	31,6	22,3
60 Monate	19,7	10,7

Tab. 30: Univariate Analyse und Überlebensraten Lymphknotengröße

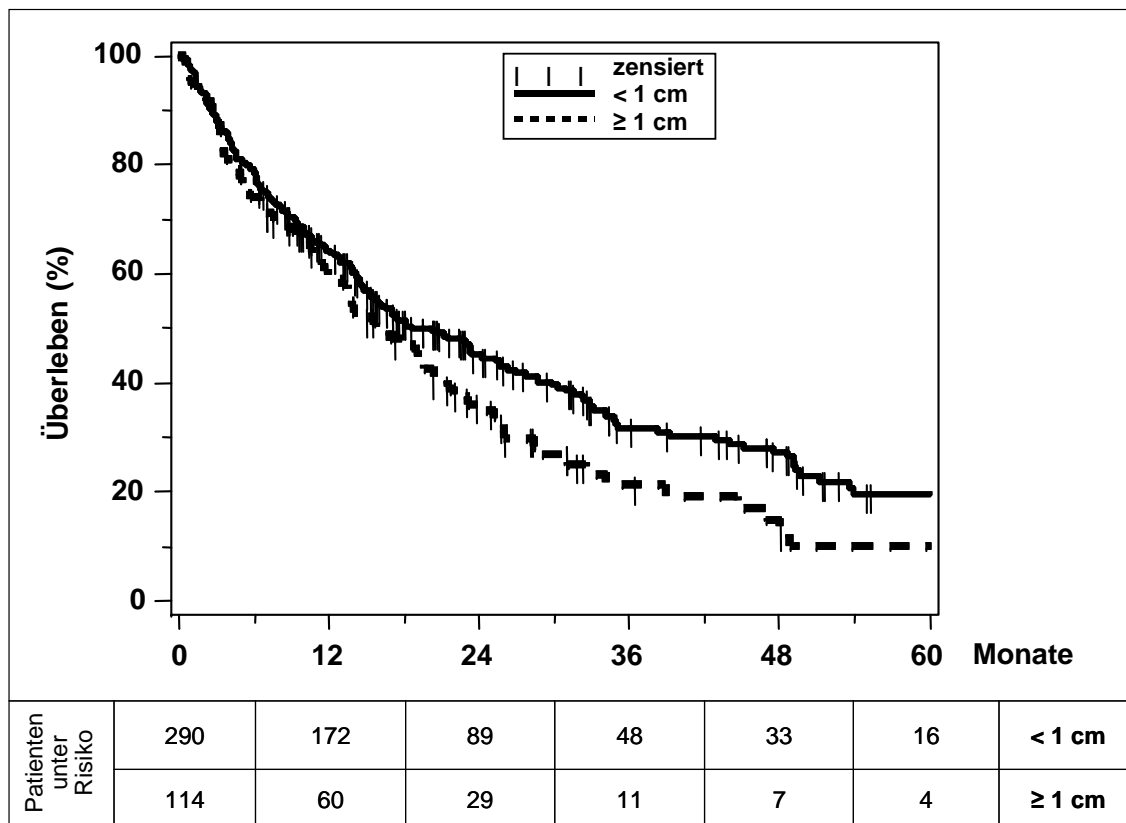


Abb. 12: Kaplan-Meier Analyse Lymphknotengröße (n = 404;  $p = 0,0436$ )



### 5.2.11 Fernmetastasen

Eine signifikant günstigere Prognose hatten mit 20,1 vs. 6,2 Monaten Patienten ohne Fernmetastasen ( $p < 0,0001$ ) (Tab. 31, Abb. 13).

Fernmetastasen	Nicht vorhanden	Vorhanden
n (%)	378 (93,6)	26 (6,4)
Median [Monate]	20,1	6,2
95%-KI	16,1-23,1	3,5-12,2
p-Wert	<b>&lt;0,0001*</b>	
<b>Überlebensrate [%]</b>		
12 Monate	65,0	34,6
36 Monate	30,5	7,7
60 Monate	17,9	7,7

Tab. 31: Univariate Analyse und Überlebensraten Fernmetastasen

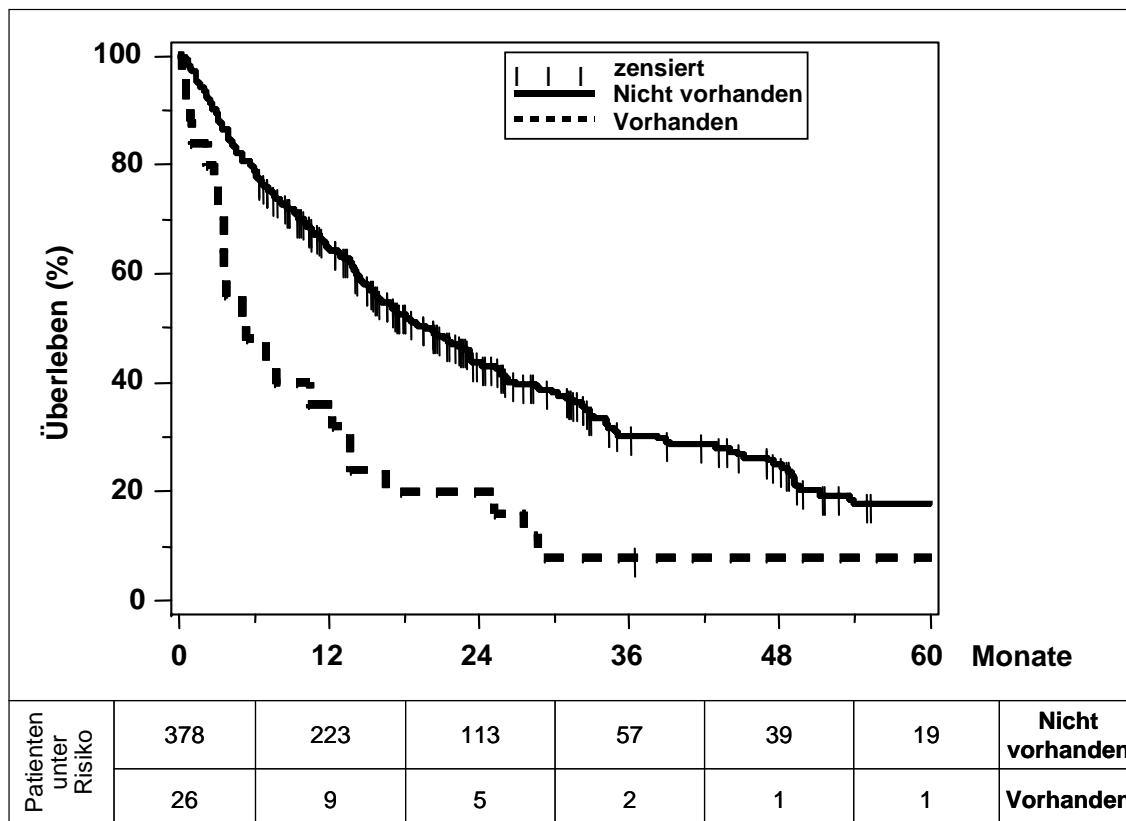


Abb. 13: Kaplan-Meier Analyse Fernmetastasierung (n = 404;  $p < 0,0001$ )

### 5.2.12 AFP

Patienten mit einem AFP von  $\geq 40,45$  ng/ml (3. Quartile) wiesen ein geringeres Überleben auf. Patienten unterhalb dieses Wertes (1. und 2. Quartile:  $< 6,65$  ng/ml bzw.  $6,65 - 40,45$  ng/ml) hatten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber solchen der 3. Quartile (28,4 vs. 14,4 Monate;  $p < 0,0001$ ). Diese wiederum zeigten signifikant längere Überlebenszeiten als Patienten mit Werten  $> 423$  ng/ml (4. Quartile; 14,4 vs. 8,6 Monate;  $p = 0,017$ ) (Tab. 32, Abb. 14).

AFP	< 6,65 ng/ml	6,65-40,45 ng/ml	40,45-423,0 ng/ml	> 423,0 ng/ml
n	97	97	97	97
Median [Monate]	29,7	28,4	14,4	8,6
95%-KI	19,6-38,8	21,3-38,2	10,0-17,2	6,0-12,7
p-Wert Gesamt	<b>&lt;0,0001*</b>			
1/4 vs. 1/2	0,777			
1/2 vs. 3/4	0,001*			
3/4 vs. 1	0,017*			
Überlebensrate [%]				
12 Monate	74,4	75,9	56,3	41,4
36 Monate	38,6	39,8	23,1	11,3
60 Monate	22,4	26,3	12,7	6,8

Tab. 32: Univariate Analyse und Überlebensraten AFP

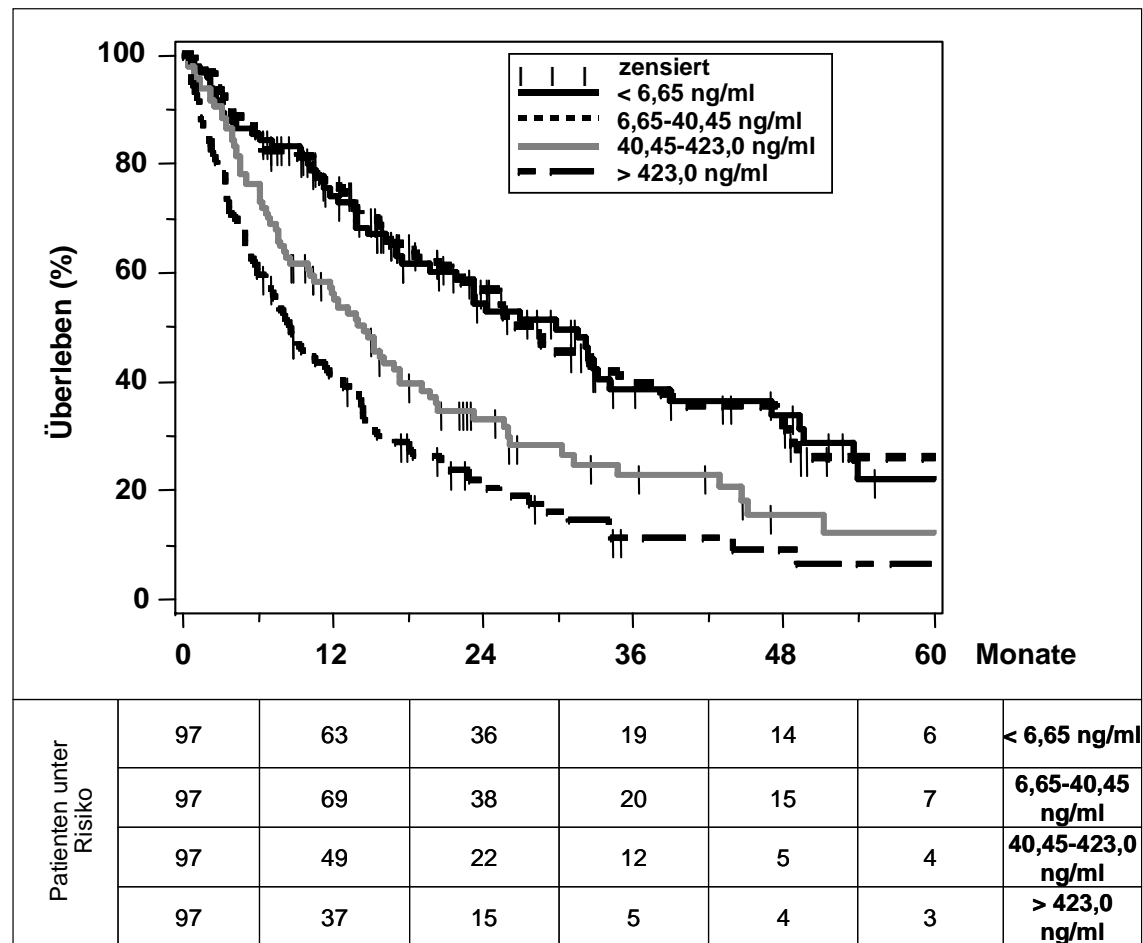


Abb. 14: Kaplan-Meier Analyse AFP (n = 388;  $p < 0,0001$ )

### 5.2.13 Bilirubin

Bilirubinwerte ab 2,2 mg/dl (4. Quartile) brachten ein signifikant erhöhtes Sterberisiko gegenüber niedrigeren Werten mit sich (9,1 vs. 17,2 Monate;  $p = 0,004$ ). Zwischen den drei unteren Quartilen (1. Quartile:  $< 0,9$  mg/dl; 2. Quartile:  $0,9 - 1,3$  mg/dl; 3. Quartile:  $1,3 - 2,2$  mg/dl) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben: Der Einfluss von Bilirubin insgesamt betrachtet lag allerdings auf signifikantem Niveau ( $p < 0,0001$ ) (Tab. 33, Abb. 15).

Bilirubin	$< 0,9$ mg/dl	0,9-1,3 mg/dl	1,3-2,2 mg/dl	$> 2,2$ mg/dl
n	98	109	98	99
Median [Monate]	28,8	18,9	17,2	9,1
95%-KI	22,5-34,0	15,6-28,4	13,9-22,9	5,7-11,6
p-Wert Gesamt	$< 0,0001^*$			
1/4 vs. 1/2	0,214			
1/2 vs. 3/4	0,550			
3/4 vs. 1	0,004*			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
12 Monate	74,0	73,1	63,5	39,9
36 Monate	34,9	30,2	29,1	21,9
60 Monate	25,0	15,6	19,2	8,3

Tab. 33: Univariate Analyse und Überlebensraten Bilirubin

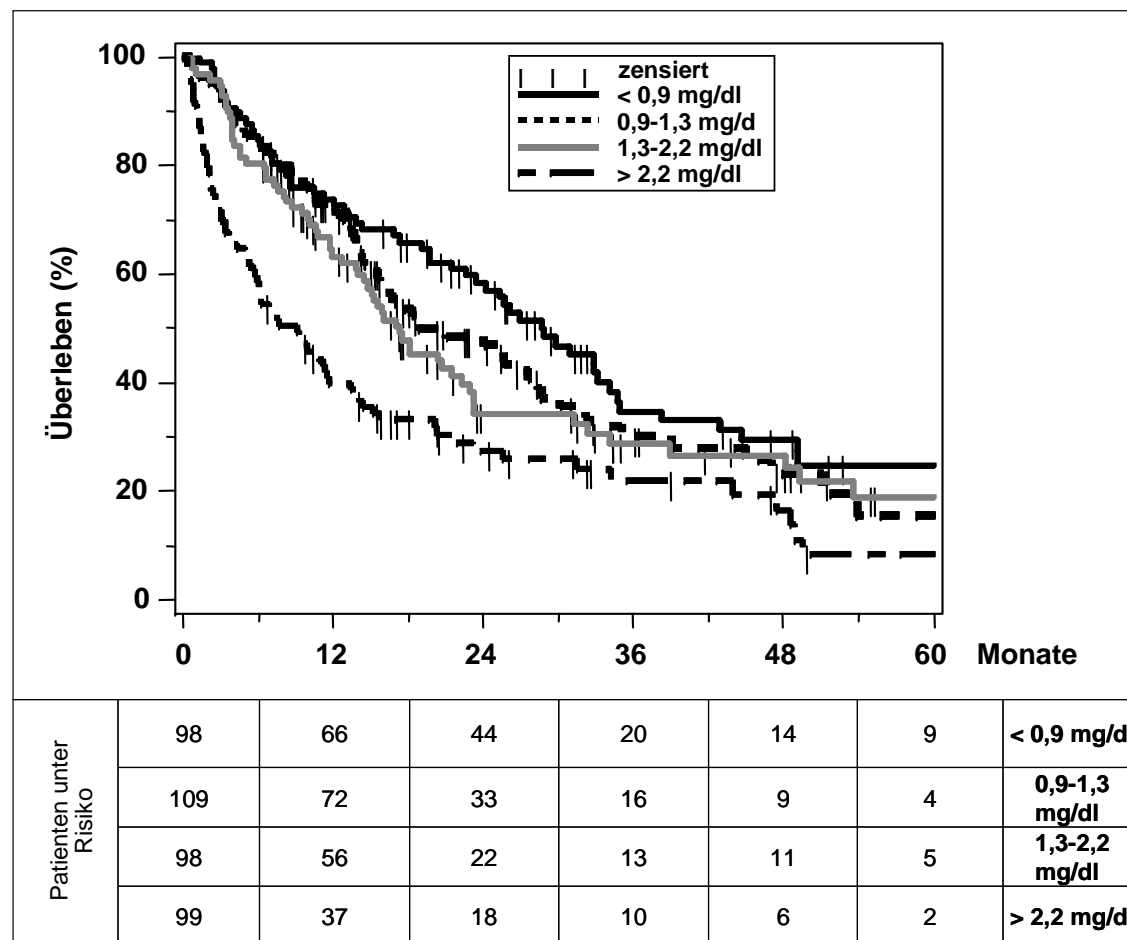


Abb. 15: Kaplan-Meier Analyse Bilirubin (n = 404;  $p < 0,0001$ )

### 5.2.14 Alkalische Phosphatase

Patienten mit AP-Werten der 3. Quartile (142,0 - 209,0 U/l) zeigten eine signifikant kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu der 1. bzw. 2. Quartile (< 95,0 U/l bzw. 95,0 – 142,0 U/l; 18,1 vs. 27,6 Monate; p = 0,030). Ab Werten von 209,0 U/l (4. Quartile) stieg das Sterberisiko signifikant an (6,4 vs. 18,1 Monate; p < 0,0001) (Tab. 34, Abb. 16).

Alkalische Phosphatase	< 95,0 U/l	95,0-142,0 U/l	142,0-209,0 U/l	> 209,0 U/l
<b>n</b>	85	85	86	85
<b>Median [Monate]</b>	32,7	27,6	18,1	6,4
<b>95%-KI</b>	26,8-38,8	21,7-48,1	13,5-25,2	4,5-9,8
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>			
<b>¼ vs. ½</b>	0,150			
<b>½ vs. ¾</b>	0,030*			
<b>¾ vs. 1</b>	<0,0001*			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
<b>12 Monate</b>	83,0	77,5	62,5	34,3
<b>36 Monate</b>	40,0	40,8	25,5	14,1
<b>60 Monate</b>	35,5	23,7	12,7	5,6

Tab. 34: Univariate Analyse und Überlebensraten Alkalische Phosphatase

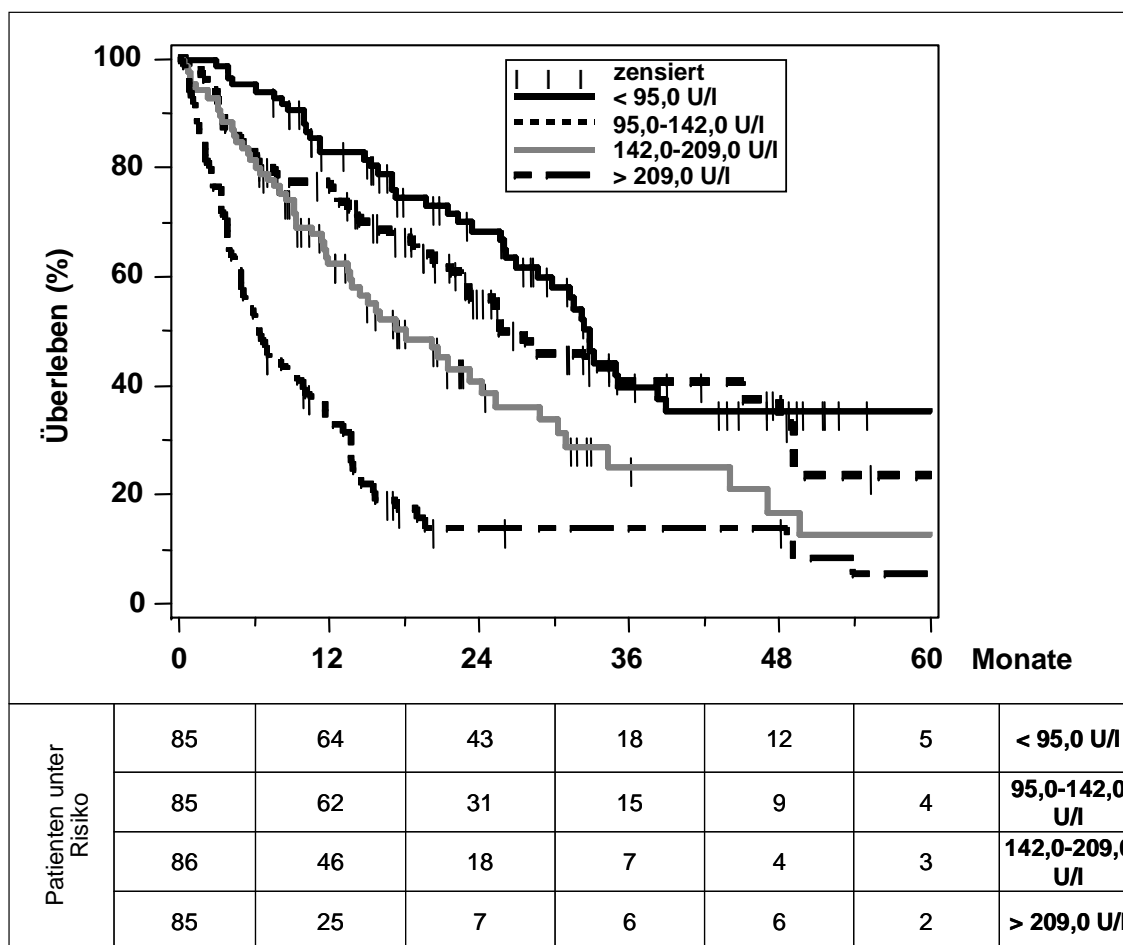


Abb. 16: Kaplan-Meier Analyse Alkalische Phosphatase (n = 341; p < 0,0001)

### 5.2.15 GOT/AST

Ab einem GOT von 46,0 U/l (2. Quartile) verringerte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant (23,1 vs. 38,2 Monate;  $p = 0,001$ ), wobei noch höhere Werte mit keinem signifikanten Überlebensunterschied im Vergleich verbunden waren (Tab. 35, Abb. 17).

GOT/AST	< 46,0 U/l	46,0-70,0 U/l	70,0-116,0 U/l	> 116,0 U/l
n	78	80	78	79
Median [Monate]	38,2	23,1	14,4	8,2
95%-KI	31,4-47,0	14,6-30,1	7,1-19,0	5,2-11,6
p-Wert Gesamt	<0,0001*			
¼ vs. ½	0,001*			
½ vs. ¾	0,076			
¾ vs. 1	0,194			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
12 Monate	92,1	71,8	55,7	39,1
36 Monate	50,2	34,4	20,7	23,4
60 Monate	34,3	14,1	20,7	

Tab. 35: Univariate Analyse und Überlebensraten GOT/AST

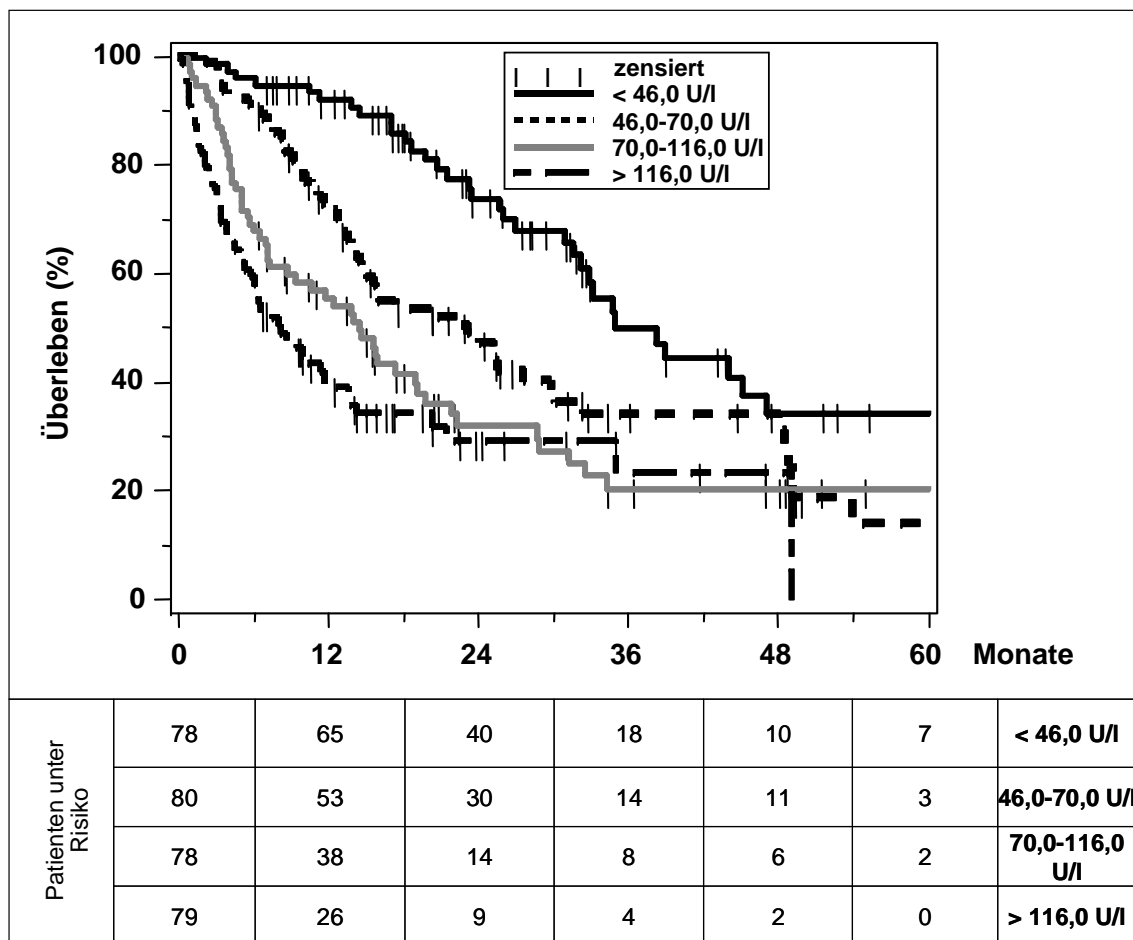


Abb. 17: Kaplan-Meier Analyse GOT/AST (n = 315;  $p < 0,0001$ )

### 5.2.16 CRP

Im Vergleich aller vier Quartile (1. Quartile: < 0,5 mg/dl; 2. Quartile: 0,5 – 0,7 mg/dl; 3. Quartile: 0,7 - 1,9 mg/dl; 4. Quartile > 1,9 mg/dl) ergaben sich signifikante p-Werte: Je höher das CRP, desto geringer die Lebenserwartung. Signifikant verringerte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit beispielsweise bei einem Wert > 1,9 mg/dl (4. Quartile) mit 5,6 Monaten medianer Überlebenszeit im Vergleich zur 3. Quartile (16,1 Monate) (p < 0,0001) (Tab. 36, Abb. 18).

CRP	< 0,5 mg/dl	0,5-0,7 mg/dl	0,7-1,9 mg/dl	> 1,9 mg/dl
n	70	134	93	101
Median [Monate]	-#	24,1	16,1	5,6
95%-KI	28,8-#	18,3-32,2	11,6-21,7	3,5-7,6
p-Wert Gesamt	<b>&lt;0,0001*</b>			
¼ vs. ½	0,006*			
½ vs. ¾	0,020*			
¾ vs. 1	<b>&lt;0,0001*</b>			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
12 Monate	83,5	78,2	59,0	29,2
36 Monate	60,2	36,0	24,8	5,2
60 Monate	-	24,4	10,8	0

Tab. 36: Univariate Analyse und Überlebensraten CRP (# = Angabe nicht möglich)

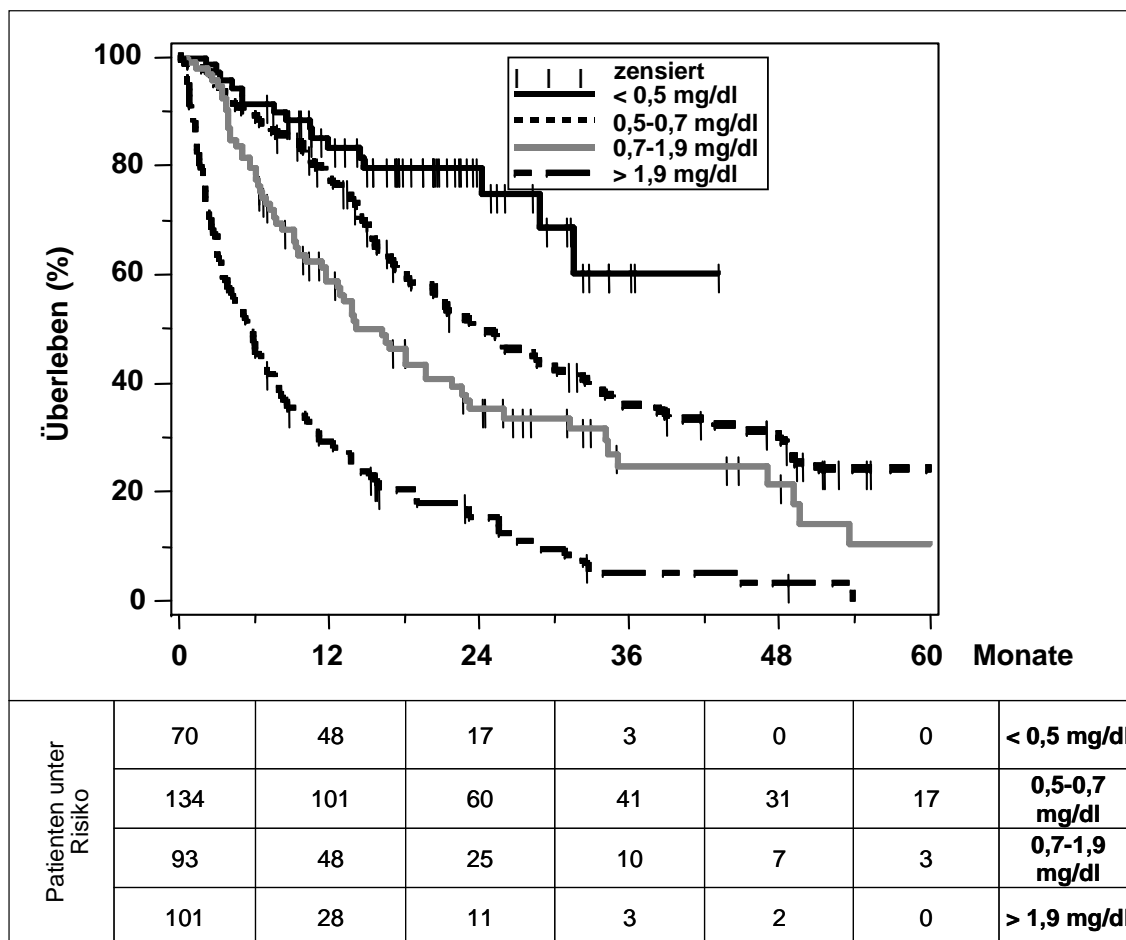


Abb. 18: Kaplan-Meier Analyse CRP (n = 398; p < 0,0001)

### 5.2.17 LDH

Der Einfluss von LDH auf die Überlebenszeit erwies sich mit  $p = 0,0032$  bei Betrachtung der Quartilen in ihrer Gesamtheit grundsätzlich als signifikant. Beim Vergleich der jeweils benachbarten Quartile (1. Quartile:  $< 191,0$  U/l; 2. Quartile:  $191,0 - 234,0$  U/l; 3. Quartile:  $234,0 - 281,0$  U/l; 4. Quartile:  $> 281,0$  U/l) untereinander ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede (Tab. 37, Abb. 19).

LDH	$< 191,0$ U/l	$191,0-234,0$ U/l	$234,0-281,0$ U/l	$> 281,0$ U/l
n	75	76	77	75
Median [Monate]	31,1	23,4	15,0	11,6
95%-KI	22,2-34,8	14,3-48,1	10,5-23,1	7,1-19,0
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>0,0032*</b>			
1/4 vs. 1/2	0,762			
1/2 vs. 3/4	0,060			
3/4 vs. 1	0,427			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
12 Monate	79,6	66,0	56,5	50,0
36 Monate	27,5	45,1	22,6	26,7
60 Monate	17,2	29,2	18,8	16,7

Tab. 37: Univariate Analyse und Überlebensraten LDH

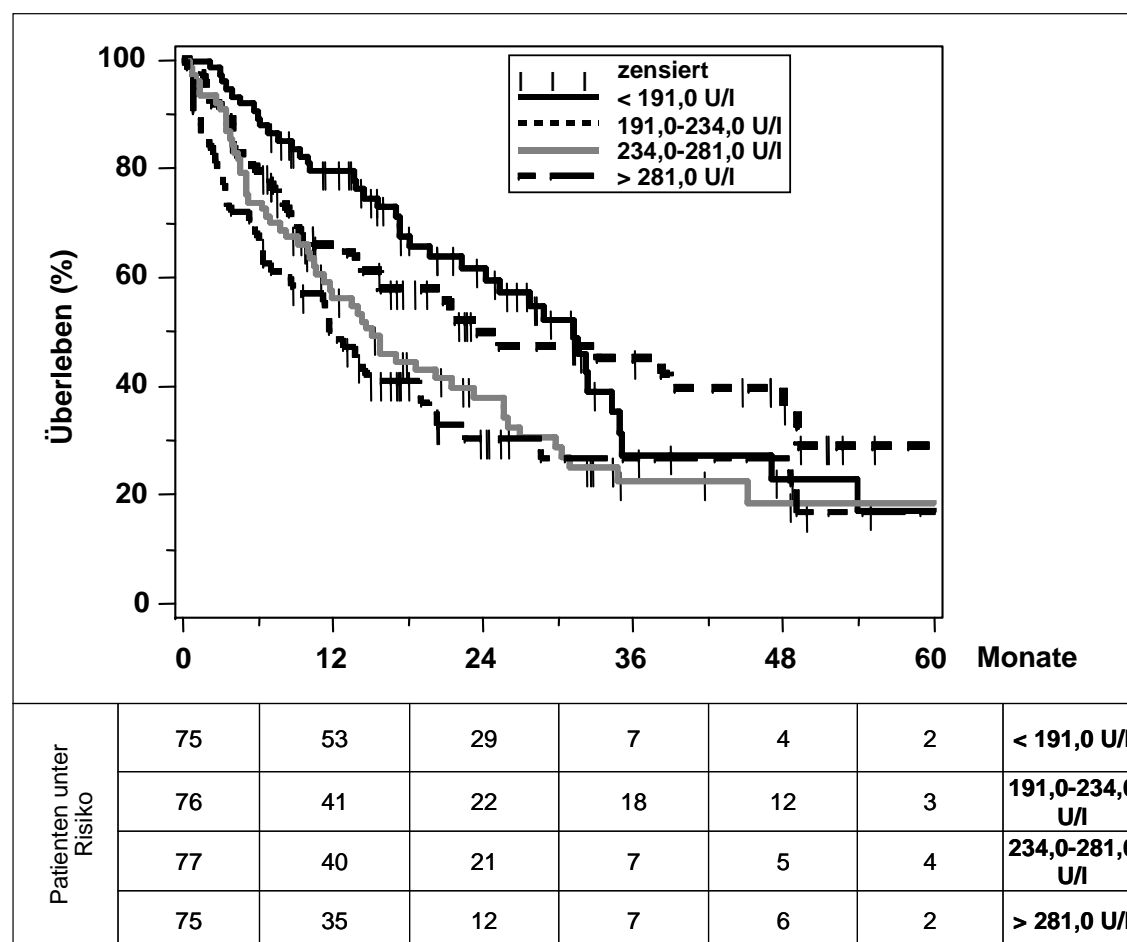


Abb. 19: Kaplan-Meier Analyse LDH-Wert (n = 303;  $p = 0,0032$ )

### 5.2.18 Kreatinin

Eine signifikant geringere Lebenserwartung ergab sich mit 13,5 vs. 20,3 Monaten für Kreatininwerte ab 1,1 mg/dl (4. Quartile). Der Vergleich der Quartile 1 bis 3 (1. Quartile: < 0,8 mg/dl; 2. Quartile: 0,8 – 1,0 mg/dl; 3. Quartile: 1,0 – 1,1 mg/dl) ergab keine Signifikanzunterschiede (Tab. 38, Abb. 20).

Kreatinin	< 0,8 mg/dl	0,8-1,0 mg/dl	1,0-1,1 mg/dl	> 1,1 mg/dl
n	104	80	121	96
Median [Monate]	25,6	16,1	20,3	13,5
95%-KI	15,5-35,0	10,5-25,2	15,8-26,0	9,8-16,8
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>0,0084*</b>			
¼ vs. ½	0,145			
½ vs. ¾	0,438			
¾ vs. 1	0,009*			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
<b>12 Monate</b>	66,6	59,8	68,1	53,6
<b>36 Monate</b>	36,9	31,8	31,9	14,4
<b>60 Monate</b>	26,4	17,1	18,9	9,6

Tab. 38: Univariate Analyse und Überlebensraten Kreatinin

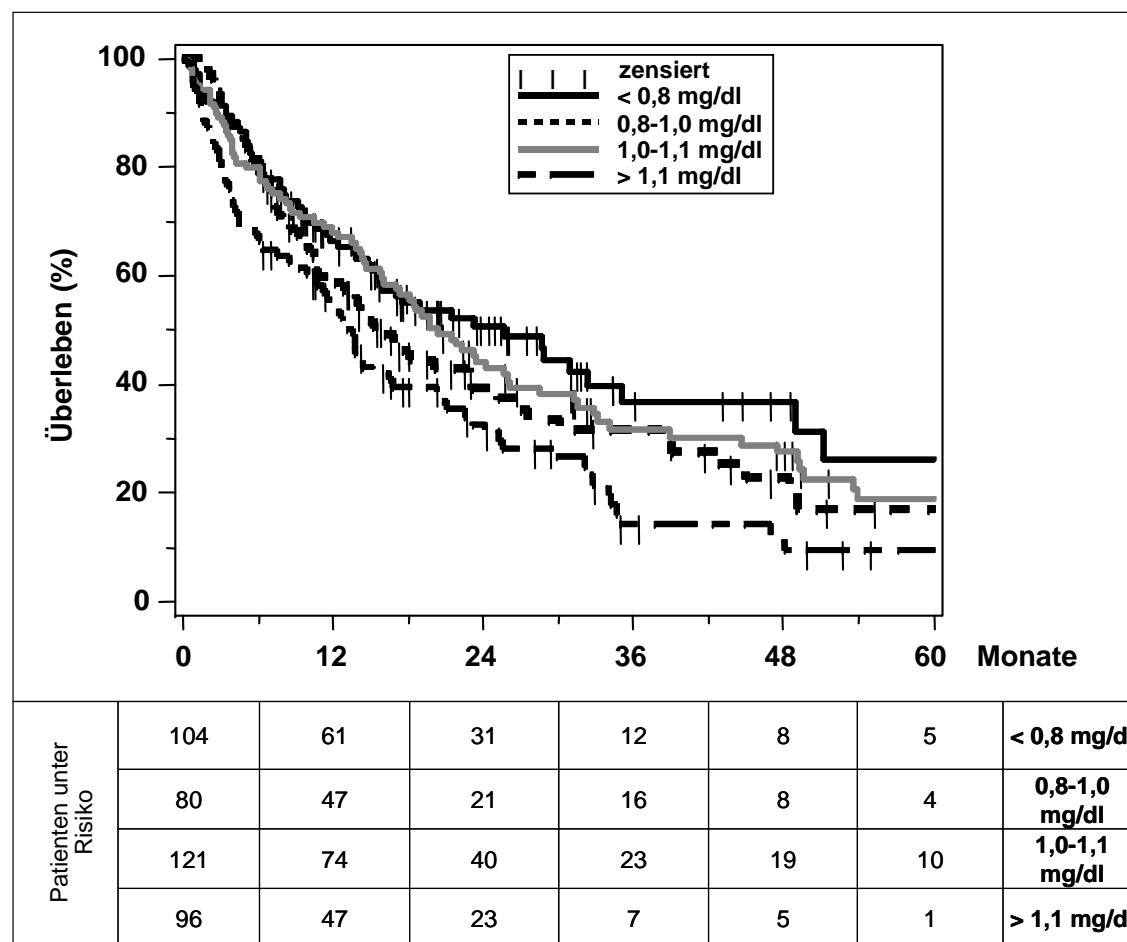


Abb. 20: Kaplan-Meier Analyse Kreatinin (n = 401; p = 0,0084)



### 5.2.19 Quick

Quick-Werte < 75% (1. und 2. Quartile: < 65% bzw. 65% – 75%) waren mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko assoziiert (14,1 vs. 25,3 Monate;  $p = 0,021$ ). Ebenso zeigte der Quick-Wert im Gesamtvergleich signifikanten Einfluss ( $p = 0,0215$ ). Der Vergleich der weiteren Gruppen ergab keine Signifikanzen (Tab. 39, Abb. 21).

Quick	< 65%	65-75%	75-85%	> 85%
n	117	91	98	96
Median [Monate]	14,0	14,1	25,3	23,4
95%-KI	9,8-23,1	9,8-16,9	15,2-32,7	16,8-30,8
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>0,0215*</b>			
¼ vs. ½	0,195			
½ vs. ¾	0,021*			
¾ vs. 1	0,371			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
<b>12 Monate</b>	52,9	56,8	72,1	70,2
<b>36 Monate</b>	34,3	15,7	31,5	31,1
<b>60 Monate</b>	20,2	9,0	12,2	28,3

Tab. 39: Univariate Analyse und Überlebensraten Quick

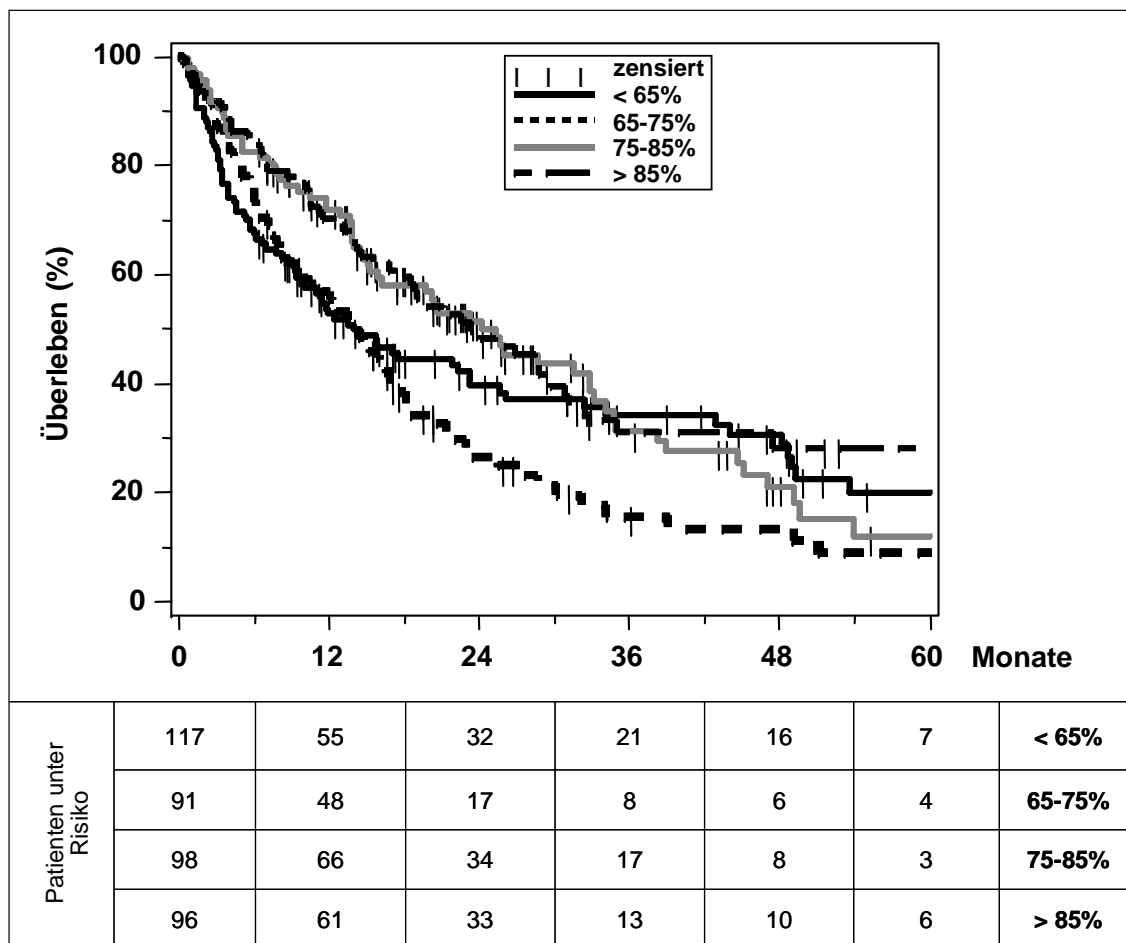


Abb. 21: Kaplan-Meier Analyse Quick (n = 402;  $p = 0,0215$ )

### 5.2.20 Albumin

Signifikant erhöhte Überlebensraten wiesen Patienten mit einem Albumin-Wert der 4. Quartile auf, also  $> 4,2$  g/dl (31,4 vs. 22,2 Monate;  $p = 0,025$ ). Der Vergleich der ersten drei Quartilen (1. Quartile:  $< 3,3$  g/dl; 2. Quartile: 3,3 - 3,8 g/dl; 3. Quartile: 3,8 – 4,2 g/dl) ergab keine signifikanten Unterschiede: Insgesamt betrachtet zeigte sich allerdings ein signifikanter Einfluss des Albumin-Werts auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p < 0,0001$ ).

Damit ergab sich für Patienten mit Albumin-Werten im unteren Referenzbereich bis 4,2 g/dl (Referenzwert: 3,5 – 5,3 g/dl) kein signifikanter Überlebensvorteil (Tab. 40, Abb. 22).

Albumin	$< 3,3$ g/dl	3,3-3,8 g/dl	3,8-4,2 g/dl	$> 4,2$ g/dl
<b>n</b>	88	93	106	91
<b>Median [Monate]</b>	9,2	13,5	22,2	31,4
<b>95%-KI</b>	6,2-14,1	10,5-18,3	14,4-28,6	21,1-38,2
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b><math>&lt; 0,0001^*</math></b>			
<b>1/4 vs. 1/2</b>	0,370			
<b>1/2 vs. 3/4</b>	0,133			
<b>3/4 vs. 1</b>	0,025*			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
<b>12 Monate</b>	43,3	55,6	65,6	79,7
<b>36 Monate</b>	20,9	22,4	28,2	38,7
<b>60 Monate</b>	20,9	7,6	15,8	26,3

Tab. 40: Univariate Analyse und Überlebensraten Albumin

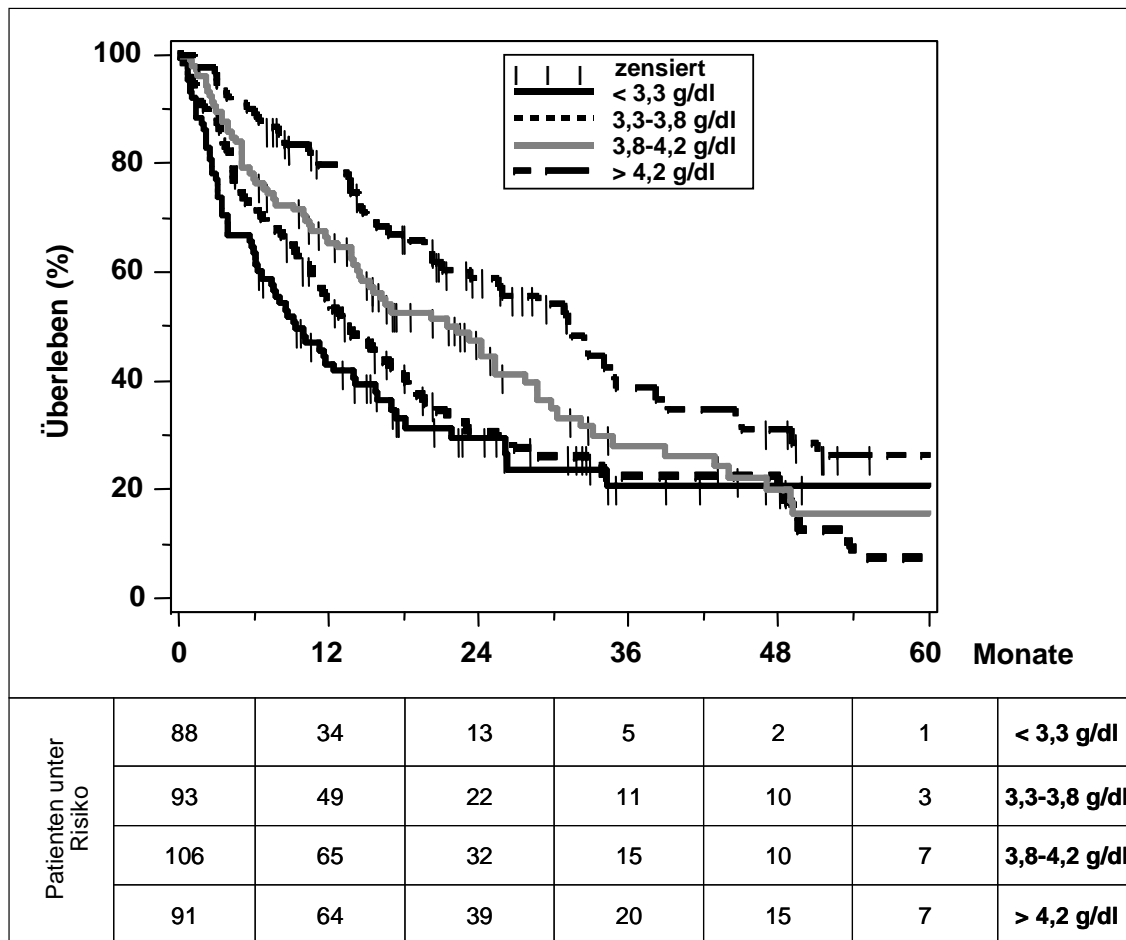


Abb. 22: Kaplan-Meier Analyse Albumin (n = 378; p < 0,0001)

### 5.3 Überlebenszeitanalyse nach Originalscores

Alle Staging Systeme erbrachten jeweils signifikante Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens (p < 0,0001).

#### 5.3.1 Child-Pugh

Patienten mit Child A-Zirrhose lebten signifikant länger als mit Child B (24,1 vs. 11,8 Monate; p = 0,009). Diese wiederum hatten eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit Child C-Zirrhose (11,8 vs. 5,5 Monate; p = 0,016).

Da das vorliegende Kollektiv auch Patienten umfasste, deren HCC-Erkrankung nicht auf einer Leberzirrhose basierte, ergab sich eine vierte Gruppe mit 0 Punkten nach Child-Pugh. Die Gruppe ohne Zirrhose hatte keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit Leberzirrhose Child A (p = 0,459) (Tab. 41, Abb. 23).

Child-Pugh	Keine Zirrhose	A	B	C
<b>n (%)</b>	66 (18,1)	130 (35,6)	120 (32,9)	49 (13,4)
<b>Median [Monate]</b>	28,4	24,1	11,8	5,5
<b>95%-KI</b>	18,9-38,2	16,8-30,1	9,1-16,9	3,0-7,6
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>			
<b>Keine Zirrhose vs. A</b>	0,459			
<b>A vs. B</b>	0,009*			
<b>B vs. C</b>	0,016*			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
<b>12 Monate</b>	74,9	77,4	49,2	27,9
<b>36 Monate</b>	36,1	30,0	25,3	17,5
<b>60 Monate</b>	25,3	16,2	15,6	-

Tab. 41: Univariate Analyse und Überlebensraten Child-Pugh-Score

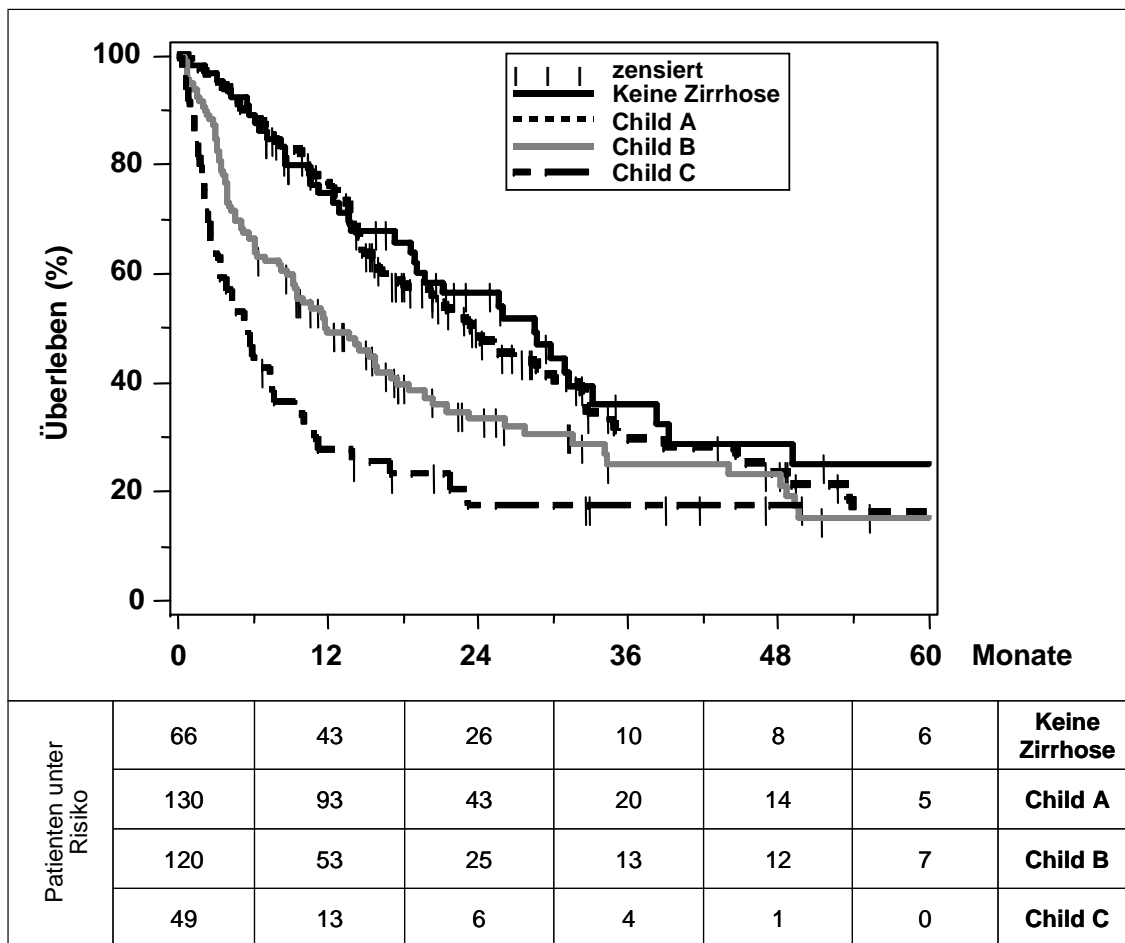


Abb. 23: Kaplan-Meier Analyse Child-Pugh-Score (n = 365; p < 0,0001)

### 5.3.2 TNM

Der Vergleich aller benachbarter TNM-Stadien ergab signifikante Unterschiede. In jeweils höherem TNM-Stadium waren die Überlebenszeiten geringer. Eine hochsignifikant bessere Prognose hatten Patienten in Stadium I vs. II (47,4 vs. 23,4 Monate;  $p < 0,0001$ ) (Tab. 42, Abb. 24).

TNM (UICC 2010)	I	II	III	IV
n (%)	122 (30,9)	108 (27,3)	114 (28,9)	51 (12,9)
Median [Monate]	47,4	23,4	12,2	5,4
95%-KI	25,3-63,8	19,6-30,1	9,1-15,2	3,5-11,6
p-Wert Gesamt	<b>&lt;0,0001*</b>			
I vs. II	<b>&lt;0,0001*</b>			
II vs. III	0,012*			
III vs. IV	0,03*			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
12 Monate	77,0	72,9	50,9	35,2
36 Monate	53,6	25,0	17,7	9,9
60 Monate	39,7	5,9	9,1	9,9

Tab. 42: Univariate Analyse und Überlebensraten TNM-Klassifikation (UICC 2010)

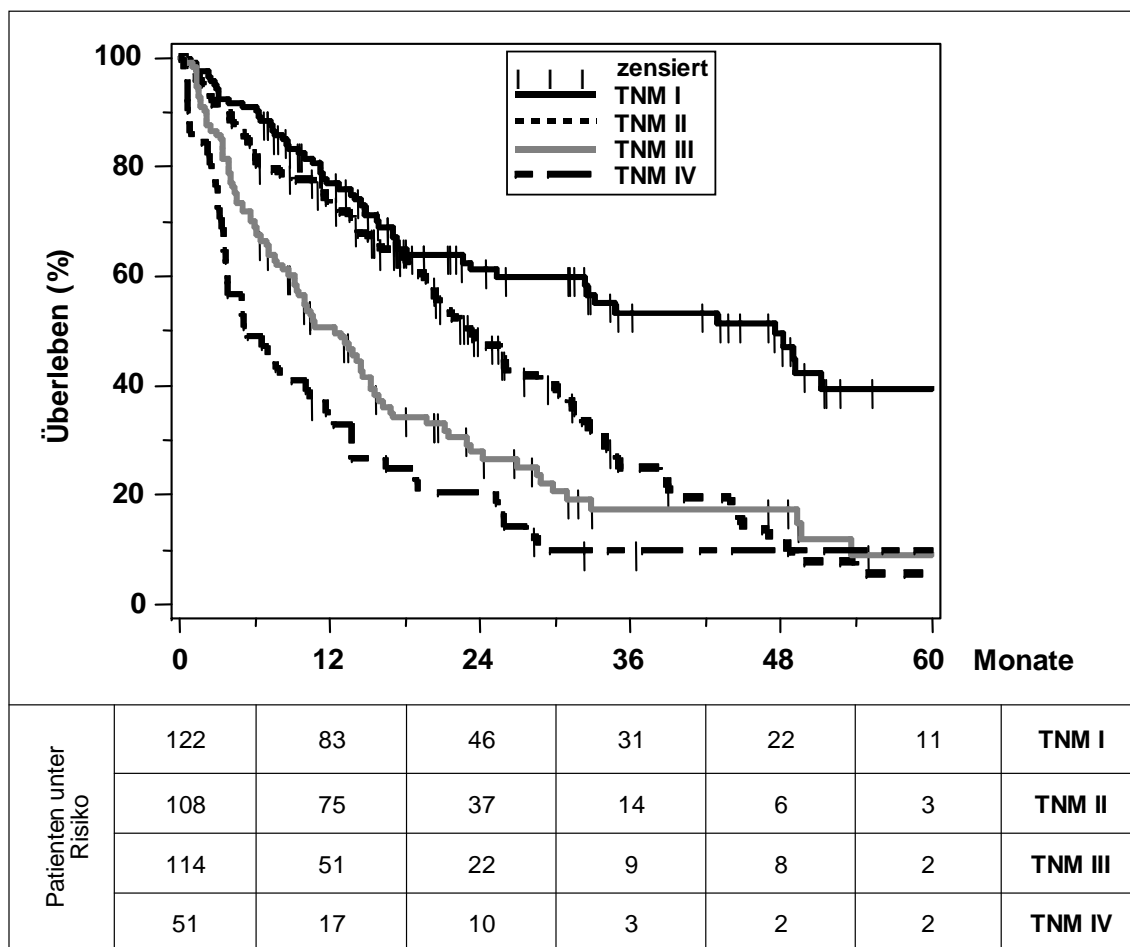


Abb. 24: Kaplan-Meier Analyse TNM-Klassifikation UICC 2010 (n = 395;  $p < 0,0001$ )

### 5.3.3 Okuda

Der Vergleich der Okuda-Stadien sowie die Gesamtanalyse ergab jeweils signifikante Unterschiede: Patienten im Stadium I lebten länger als in Stadium II (28,6 vs. 10,0 Monate;  $p < 0,0001$ ) und diese wiederum länger als in Stadium III (10,0 vs. 2,5 Monate;  $p = 0,001$ ) (Tab. 43, Abb. 25).

Okuda	I	II	III
n (%)	202 (54,2)	145 (38,9)	26 (7,0)
Median [Monate]	28,6	10,0	2,5
95%-KI	24,1-34,0	6,9-13,0	1,6-7,5
p-Wert Gesamt	<0,0001*		
I vs. II	<0,0001*		
II vs. III	0,001*		
<b>Überlebensrate [%]</b>			
12 Monate	79,2	44,1	19,2
36 Monate	37,3	16,9	7,7
60 Monate	23,	9,4	-

Tab. 43: Univariate Analyse und Überlebensraten Okuda-Score

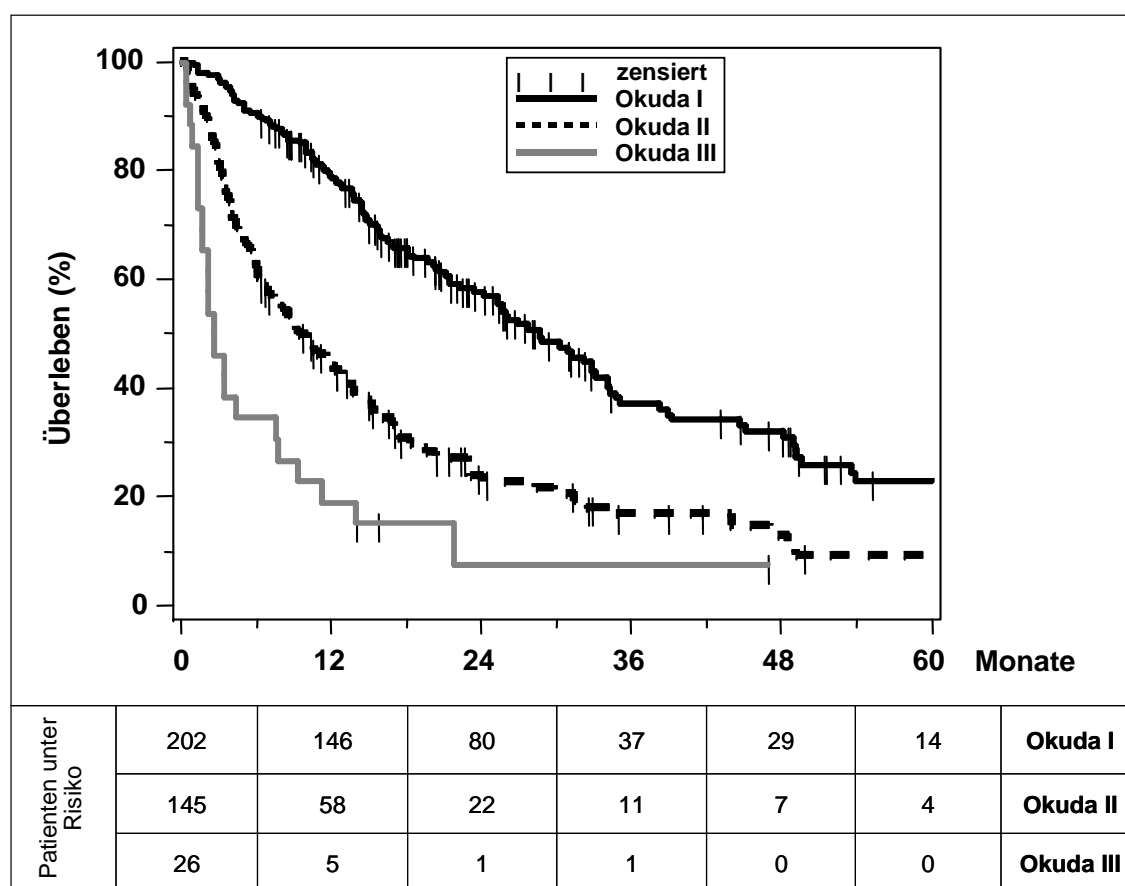


Abb. 25: Kaplan-Meier Analyse Okuda-Score (n = 373;  $p < 0,0001$ )

### 5.3.4 CLIP

Zwischen CLIP 0 und 1 bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens ( $p = 0,262$ ). Ab dem CLIP-Stadium 1 sank die Überlebenswahrscheinlichkeit mit jedem höheren Stadium auf signifikantem Niveau. Mit 28,6 vs. 14,4 Monaten war die Signifikanz zwischen Stadium 1 und 2 am höchsten ( $p = 0,001$ ) (Tab. 44, Abb. 26).

CLIP	0	1	2	3	≥ 4
n (%)	43 (12,2)	131 (37,2)	80 (22,7)	52 (14,8)	46 (13,1)
Median [Monate]	63,8	28,6	14,4	9,2	3,3
95%-KI	14,7-93,9	23,1-38,2	11,8-20,3	5,7-13,7	2,0-3,8
p-Wert Gesamt	<b>&lt;0,0001*</b>				
0 vs. 1	0,262				
1 vs. 2	0,001*				
2 vs. 3	0,023*				
3 vs. ≥ 4	0,005*				
<b>Überlebensrate [%]</b>					
12 Monate	78,2	80,4	61,4	39,7	10,9
36 Monate	50,1	40,2	19,0	13,3	5,4
60 Monate	50,1	21,1	10,1	4,4	-

Tab. 44: Univariate Analyse und Überlebensraten CLIP-Score

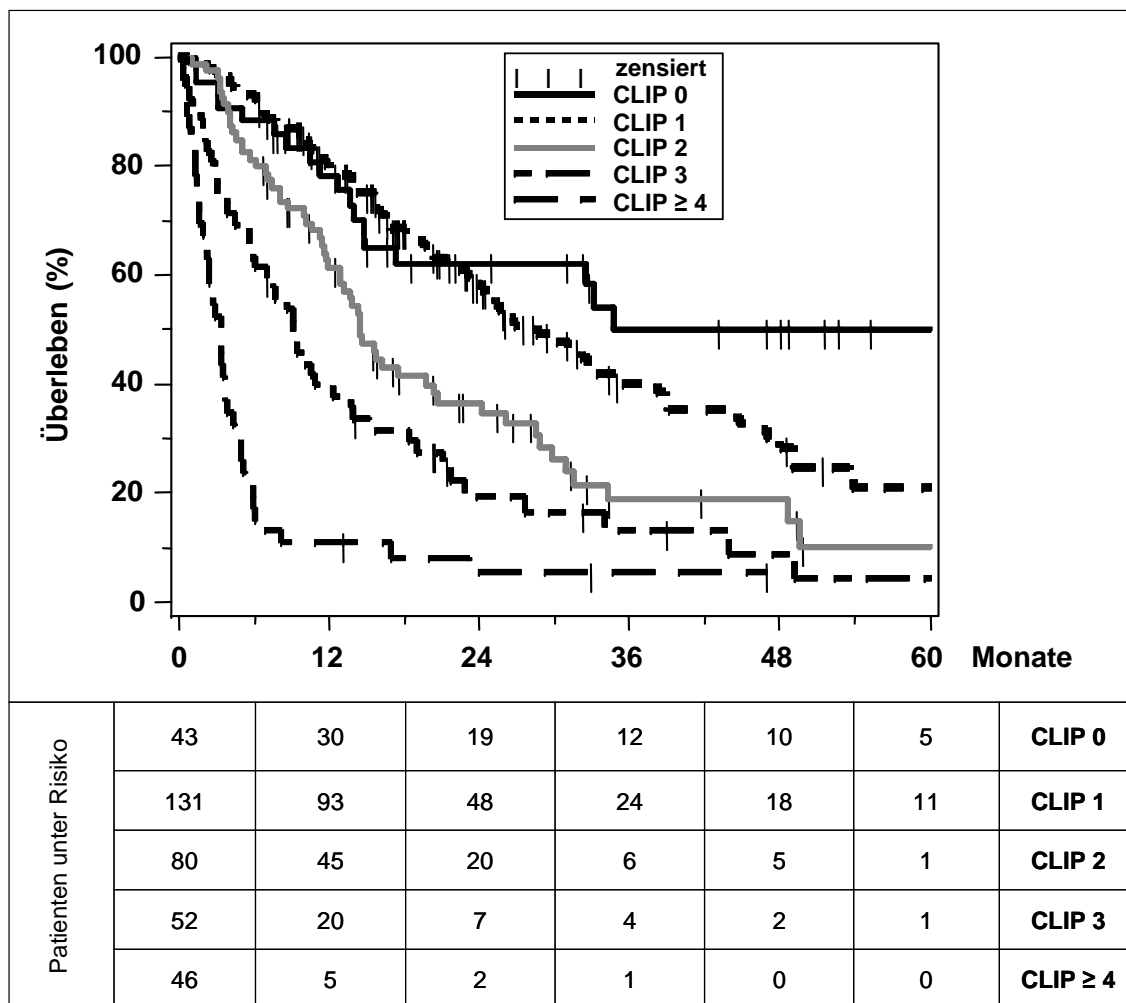


Abb. 26: Kaplan-Meier Analyse CLIP-Score (n = 352;  $p < 0,0001$ )

### 5.3.5 BCLC

Auch beim BCLC-Score verringerten sich die Überlebenszeiten von Stadium zu Stadium jeweils signifikant. Der deutlichste Unterschied ergab sich zwischen den ersten beiden Stadien, wobei Erkrankte in Stadium A ein erheblich längeres Überleben aufwiesen als die Gruppe in Stadium B (76,2 vs. 20,6 Monate,  $p < 0,001$ ) (Tab. 45, Abb. 27).

BCLC	A	B	C	D
n (%)	50 (14,7)	99 (29,0)	138 (40,5)	54 (15,8)
Median [Monate]	76,2	20,6	13,7	5,4
95%-KI	31,4-#	15,8-29,7	9,2-19,0	2,6-7,6
p-Wert Gesamt	<b>&lt;0,0001*</b>			
A vs. B	0,001*			
B vs. C	0,018*			
C vs. D	0,005*			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
12 Monate	83,0	74,0	53,3	27,1
36 Monate	60,0	28,0	21,1	17,2
60 Monate	53,3	14,2	9,5	-

Tab. 45: Univar. Analyse und Überlebensraten BCLC-Score (# = Angabe nicht möglich)

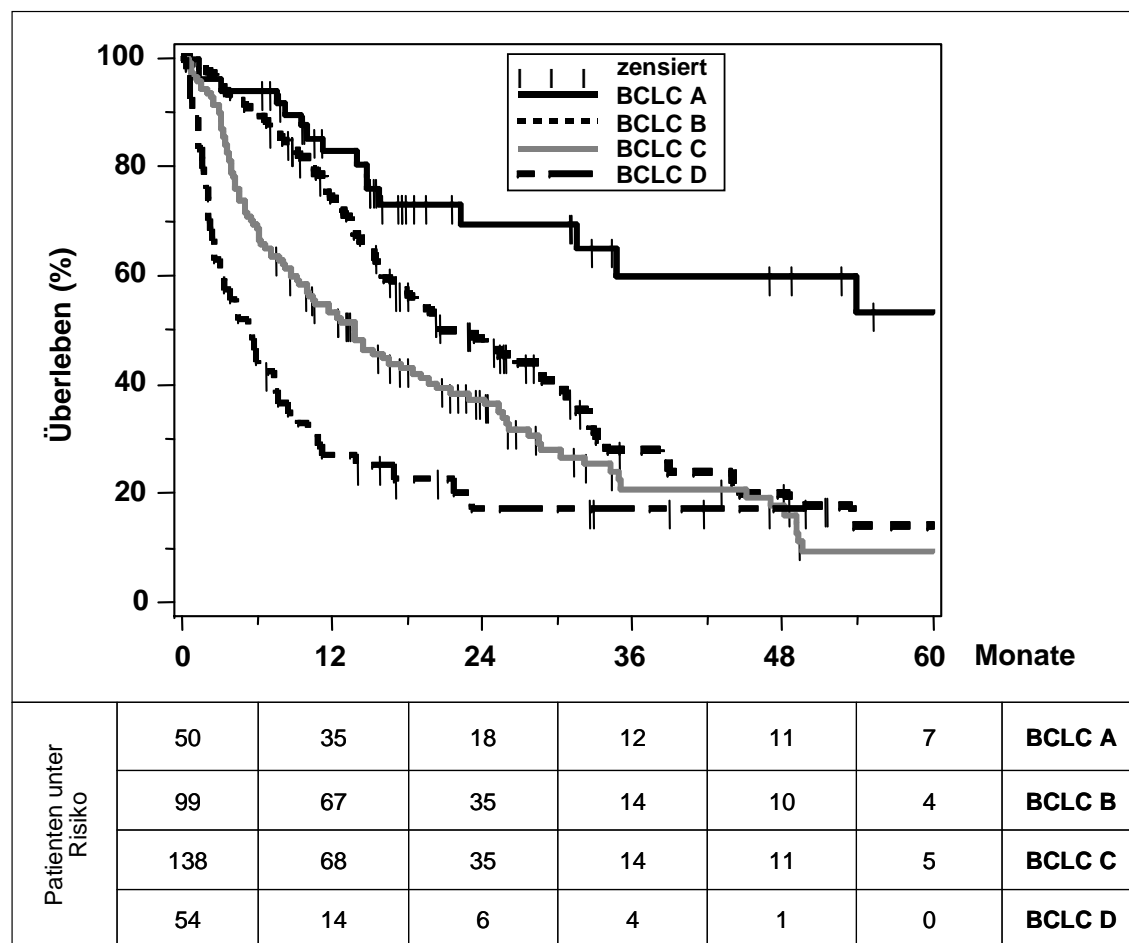


Abb. 27: Kaplan-Meier Analyse BCLC-Score (n = 341;  $p < 0,0001$ )



### 5.3.6 GETCH

Die Stadien des GETCH-Scores unterschieden sich jeweils signifikant. Patienten im GETCH-Stadium mit hohem Mortalitätsrisiko zeigten mit 2,7 Monaten die geringsten Überlebensraten ( $p < 0,0001$ ) (Tab. 46, Abb. 28).

GETCH	Niedrig	Mittel	Hoch
<b>n (%)</b>	103 (33,9)	176 (57,9)	25 (8,2)
<b>Median [Monate]</b>	34,8	14,2	2,7
<b>95%-KI</b>	28,4-49,5	11,6-19,0	1,7-4,4
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>		
<b>Niedrig vs. mittel</b>	<b>&lt;0,0001*</b>		
<b>Mittel vs. hoch</b>	<b>&lt;0,0001*</b>		
<b>Überlebensrate [%]</b>			
<b>12 Monate</b>	86,0	55,3	20,0
<b>36 Monate</b>	49,6	24,4	5,0
<b>60 Monate</b>	34,1	14,4	-

Tab. 46: Univariate Analyse und Überlebensraten GETCH-Score

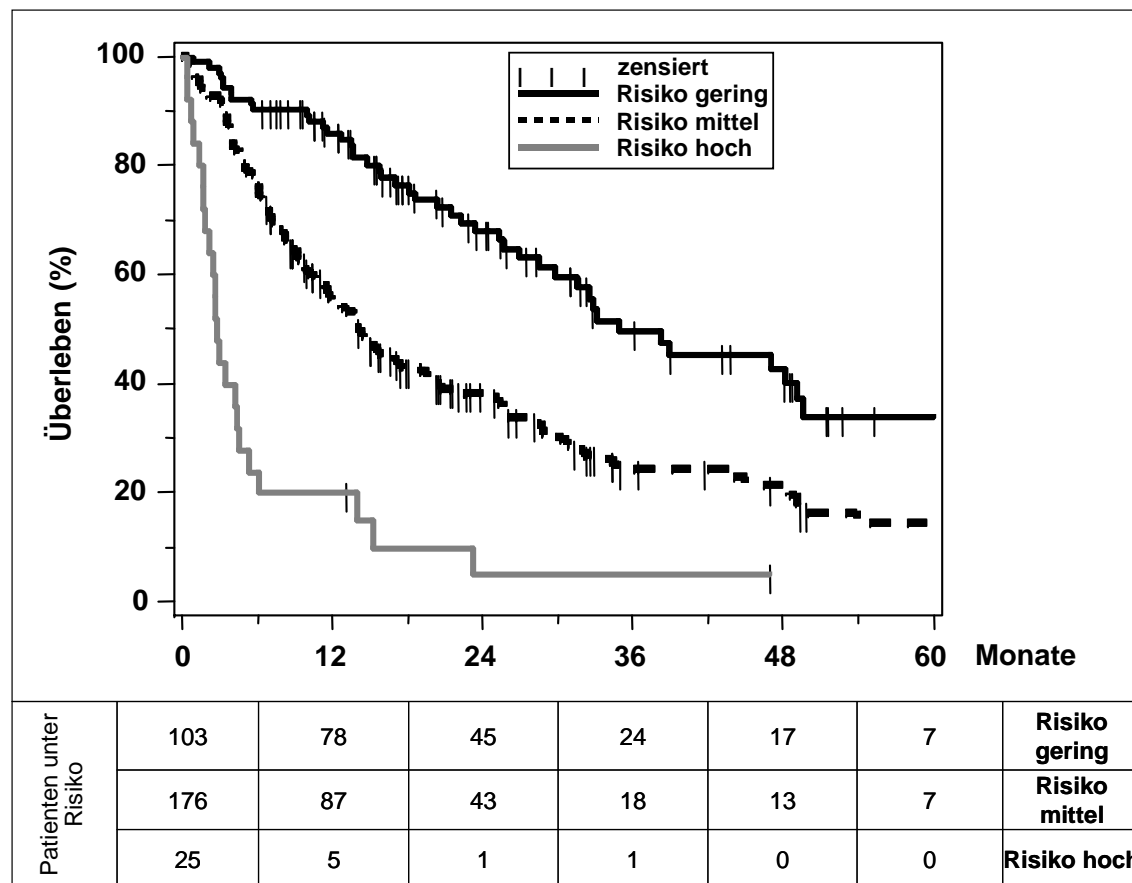


Abb. 28: Kaplan-Meier Analyse GETCH-Score (n = 304;  $p < 0,0001$ )

### 5.3.7 JIS

Die Prognosen der JIS-Stadien 0 bis 2 unterschieden sich nicht signifikant. Ab JIS 3 sanken die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Stufe zu Stufe jeweils signifikant (je  $p < 0,0001$ ) (Tab. 47, Abb. 29).

JIS	0	1	2	3	4	5
<b>n (%)</b>	6 (1,7)	63 (17,6)	135 (37,7)	85 (23,7)	56 (15,6)	13 (3,6)
<b>Median [Monate]</b>	-#	33,1	28,8	12,2	4,7	2,0
<b>95%-KI</b>	14,6-#	21,3-63,8	20,3-32,7	9,4-19,0	3,5-6,0	0,5-3,3
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>					
<b>0 vs. 1</b>	0,233					
<b>1 vs. 2</b>	0,391					
<b>2 vs. 3</b>	<0,0001*					
<b>3 vs. 4</b>	<0,0001*					
<b>4 vs. 5</b>	<0,0001*					
<b>Überlebensrate [%]</b>						
<b>12 Monate</b>	100,0	77,0	80,2	51,1	23,1	0
<b>36 Monate</b>	80,0	43,3	34,8	20,7	8,4	0
<b>60 Monate</b>	-	38,4	18,1	11,1	0	0

Tab. 47: Univariate Analyse und Überlebensraten JIS-Score (# = Angabe nicht möglich)

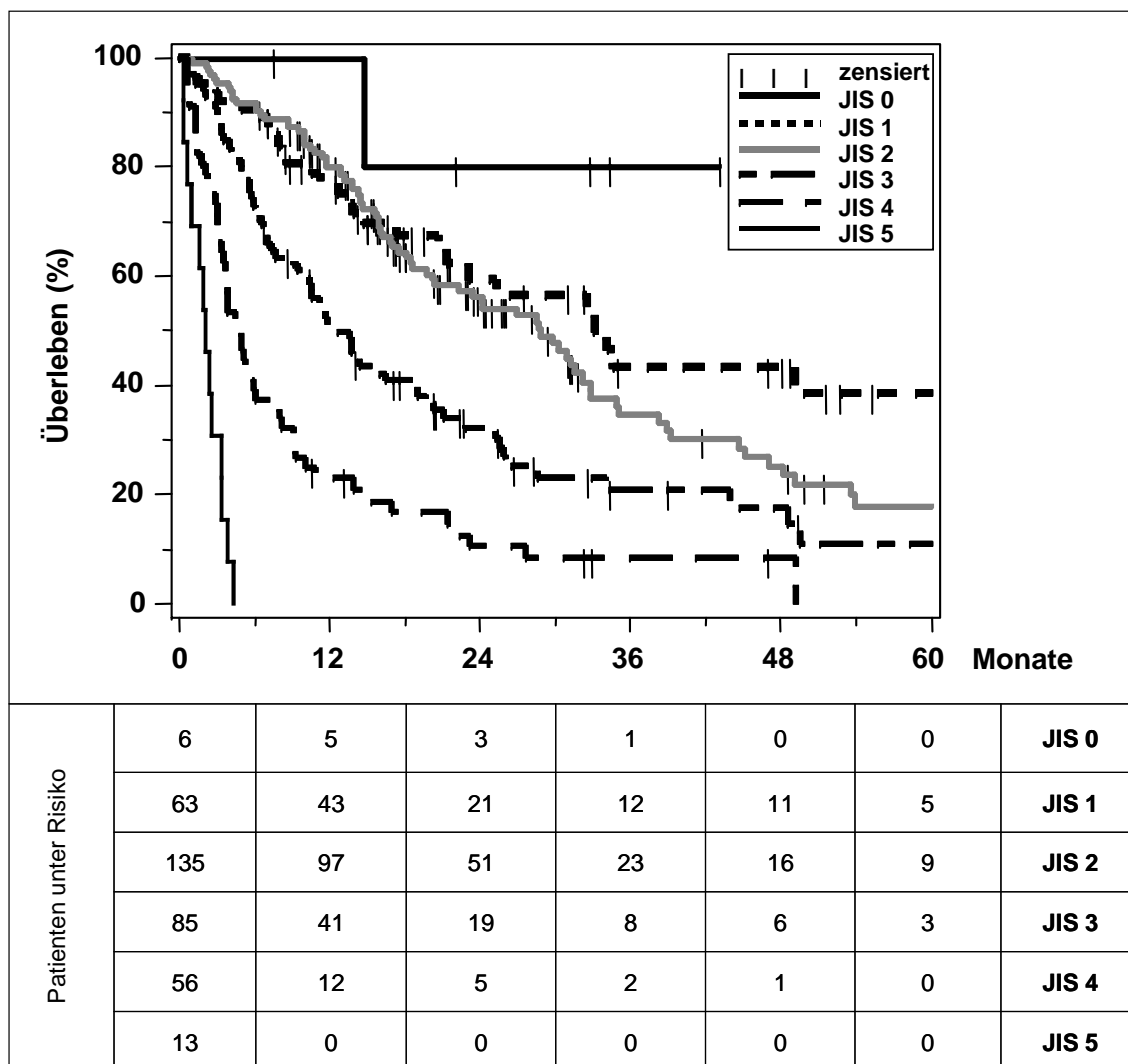


Abb. 29: Kaplan-Meier Analyse JIS-Score (n = 358;  $p < 0,0001$ )

### 5.4 Neue Stadieneinteilung: Score Version 1

Im nächsten Schritt erfolgte der Vergleich der Überlebenszeiten nach den einzelnen Punktgruppen (Vgl. Kap. 4.3.3) und die Zusammenfassung von Gruppen, die keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, zu neuen Stadien (Scores Version 1, vgl. Kap. 4.3.4).

Der Vergleich der Gruppen nach Einzelpunkten für 354 Patienten ergab für alle Scores gleichermaßen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p < 0,0001$ ).

#### 5.4.1 Child-Pugh Version 1

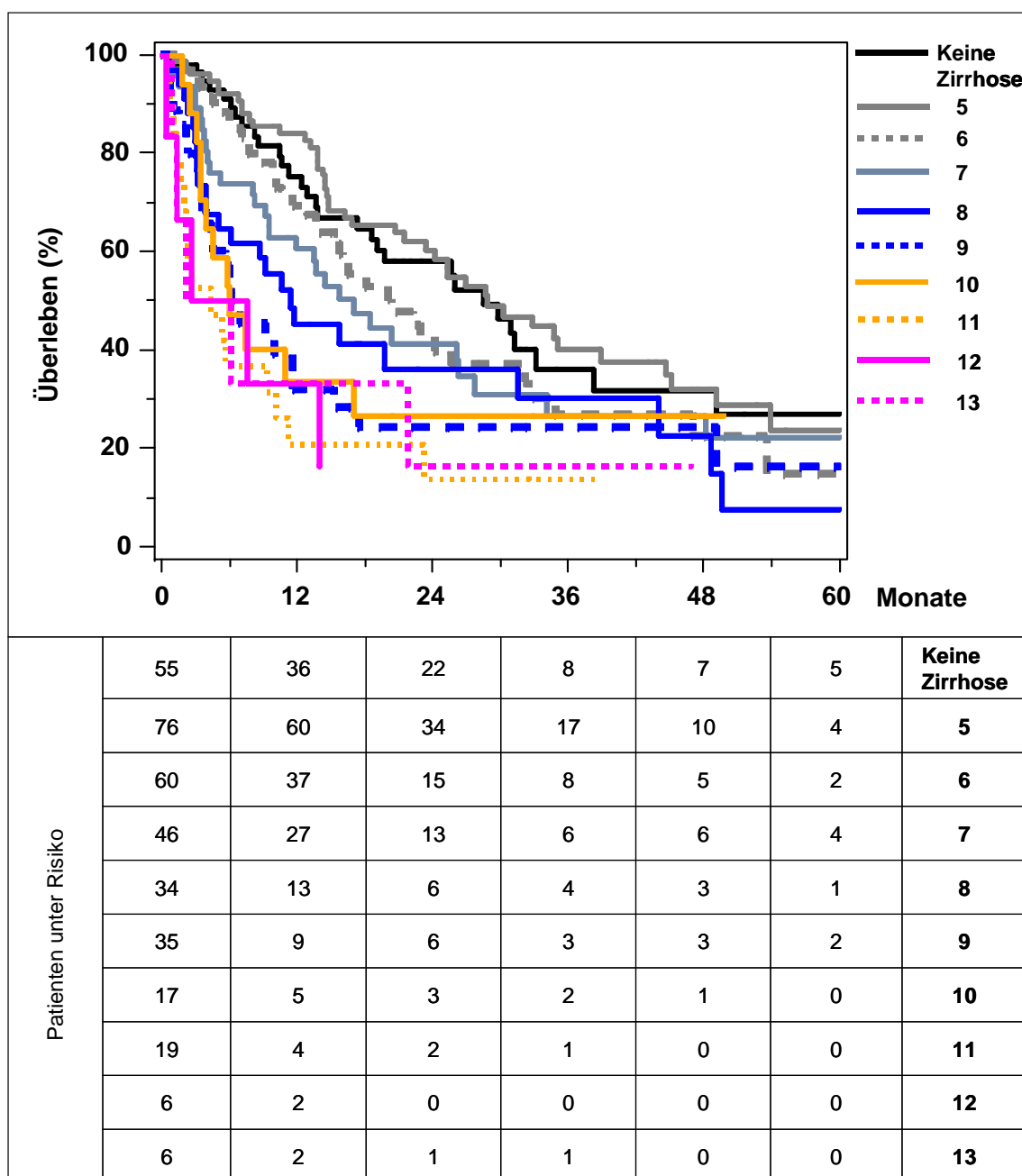


Abb. 30: Kaplan-Meier Analyse Child-Pugh Einzelpunktgruppen (n = 354;  $p < 0,0001$ )

Für den Child-Pugh-Score ergab die Einzelpunktanalyse im Vergleich von unmittelbar benachbarten Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 30). Deshalb wurden die jeweils benachbarten Gruppen zusammengefasst und wiederum bzgl. der Überlebenszeiten miteinander verglichen. Dieses Prozedere wurde so lange durchgeführt, bis sich Gruppen ergaben, deren Überlebenszeiten signifikant unterschiedlich waren. Für die Child-Pugh Version 1 ergaben sich damit drei Stadien (Tab. 48), welche der ursprünglichen Einteilung des Originalscores entsprechen. Einzig die Gruppe mit 5 bis 6 Punkten (Child A) wurde nun durch die Gruppe mit 0 Punkten, also Patienten ohne Leberzirrhose ergänzt.

Child Pugh		p-Wert	Zusammenfassung	
Keine Zirrhose	} vs.	0,742	} <b>Child 1</b>	
5				
5	} vs.	0,128		
6				
6	} vs.	0,630		} <b>Child 2</b>
7				
7	} vs.	0,336		
8				
8	} vs.	0,513		
9				
9	} vs.	0,843	} <b>Child 3</b>	
10				
10	} vs.	0,284		
11				
11	} vs.	0,981		
12				
12	} vs.	0,800		
13				
13	} vs.	keine Fälle		
14				
14	} vs.	keine Fälle		
15				

**Tab. 48: Stadien-Neueinteilung Child-Pugh-Score**

Die Gruppen ohne Zirrhose bzw. mit 5 bis 6 Punkten wurden zu Child 1 zusammengefasst, die Gruppen mit 7 bis 9 Punkten bildeten unverändert Child-Stadium 2 (= Child B) und diejenigen mit 10 bis 15 Punkten Child-Stadium 3 (= Child C), wobei es keine Fälle mit 14 bzw. 15 Punkten gab. Die drei Tumorstadien der Version 1 zeigten untereinander jeweils signifikante Unterschiede (Tab. 49, Abb. 31).

Child Version 1	Child 1 (keine Zirrhose+5+6)	Child 2 (7-9)	Child 3 (10-15)
n (%)	191 (54,0)	115 (32,5)	48 (12,6)
Median [Monate]	25,6	11,6	5,4
95%-KI	20,6-31,1	8,6-16,9	2,6-9,2
p-Wert Gesamt	<b>&lt;0,0001*</b>		
1 vs. 2	<b>&lt;0,0001*</b>		
2 vs. 3	0,022*		
<b>Überlebensrate [%]</b>			
12 Monate	77,0	47,8	28,5
36 Monate	35,0	26,7	18,0
60 Monate	22,3	16,4	-

Tab. 49: Univariate Analyse und Überlebensraten Child-Pugh-Score Version 1

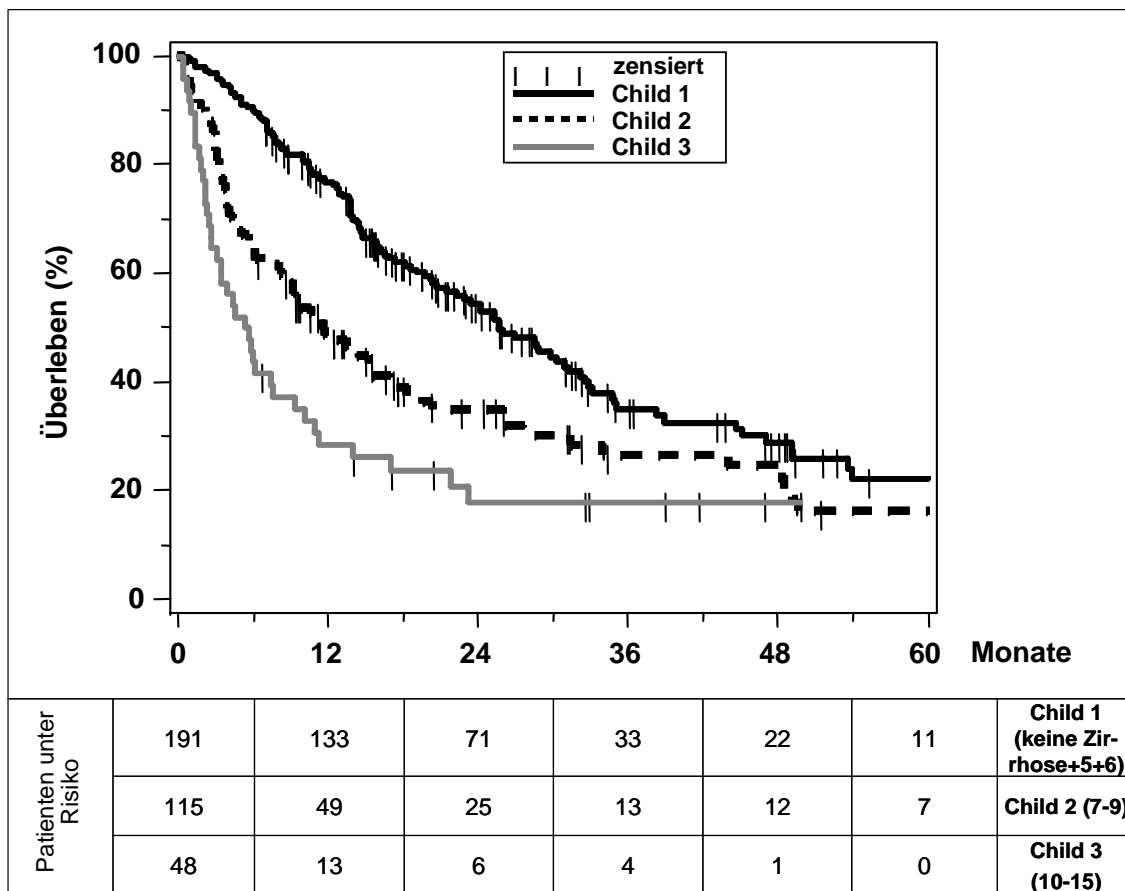
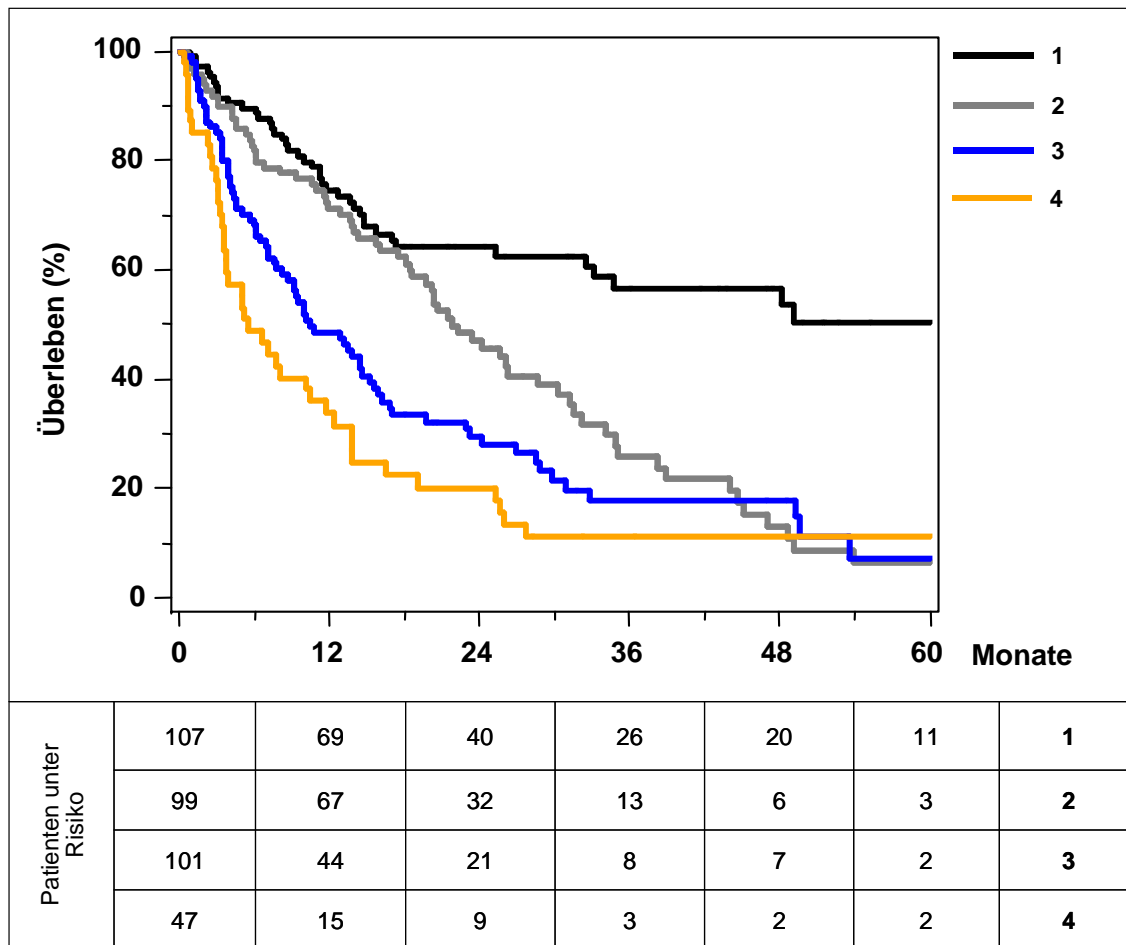


Abb. 31: Kaplan-Meier Analyse Child-Pugh-Score Version 1 (n = 354; p < 0,0001)

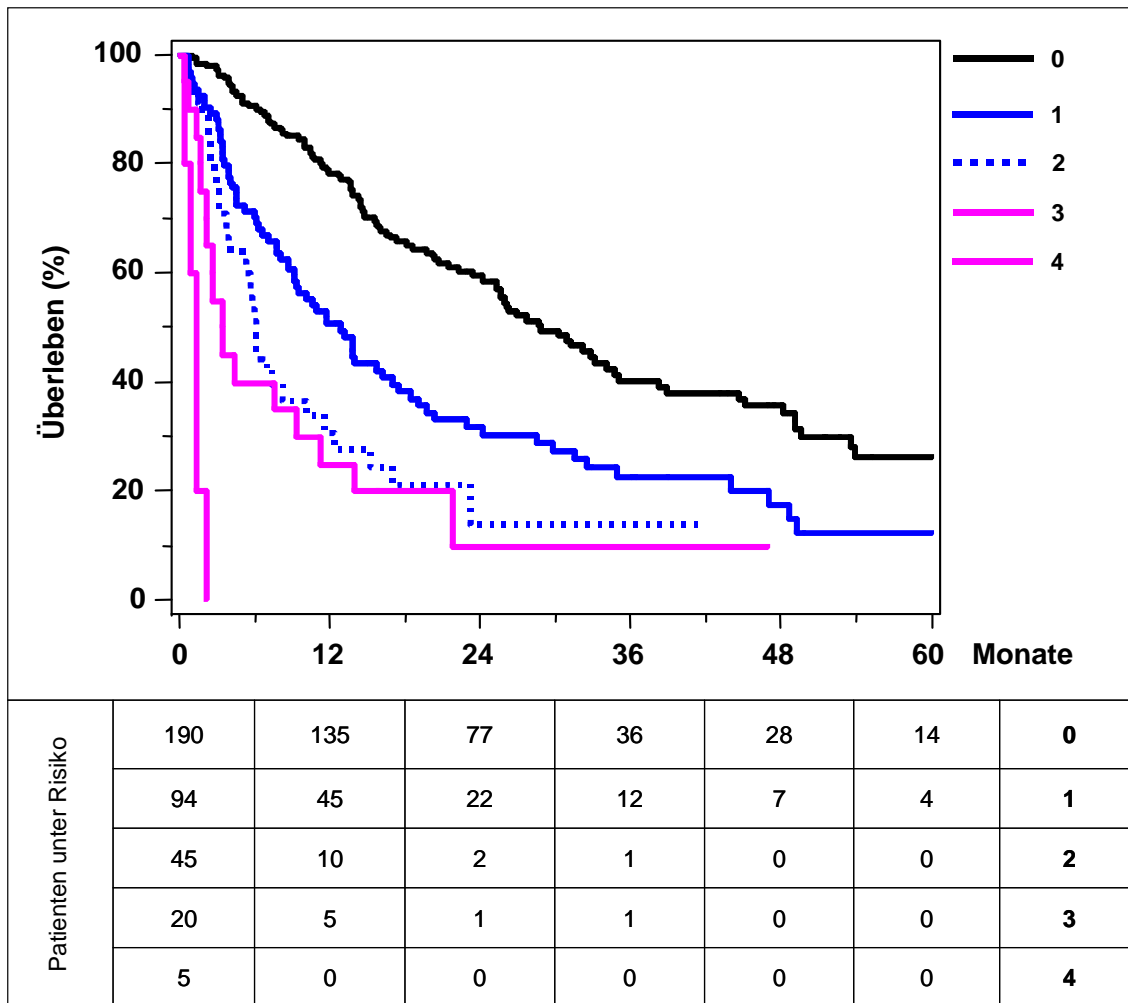
## 5.4.2 TNM Version 1



**Abb. 32: Kaplan-Meier Analyse TNM Einzelpunktgruppen (n = 354; p < 0,0001)**

Die Analyse der Einzelstadien der TNM-Klassifikation ergab im Vergleich aller benachbarten Gruppen signifikante Überlebensunterschiede, so dass keine weitere Optimierung notwendig war (Abb. 32). Im Unterschied zu Abbildung 24 (Kap. 5.3.2) erfolgte die Berechnung hier mit dem kleineren Kollektiv von n = 354 Patienten.

### 5.4.3 Okuda Version 1



**Abb. 33: Kaplan-Meier Analyse Okuda Einzelpunktgruppen (n = 354; p < 0,0001)**

Für den Okuda-Score ergab die Einzelpunktanalyse keine Signifikanzen im Vergleich der Gruppen mit 2 und 3 Punkten (Abb. 33).

Okuda		p-Wert	Zusammenfassung
0	} vs.	<0,0001*	<b>Okuda 1</b>
1			
1	} vs.	0,015*	<b>Okuda 2</b>
2			
2	} vs.	0,341	<b>Okuda 3</b>
3			
3	} vs.	0,001*	<b>Okuda 4</b>
4			

**Tab. 50: Stadien-Neueinteilung Okuda-Score**

Die Gruppen mit 2 bis 3 Punkten wurden zu einem neuen Stadium zusammengefasst, so dass der Okuda-Score Version 1 vier Tumorstadien beinhaltet (Tab. 50). Für alle vier Stadien des Okuda-Score Version 1 ergaben sich im Vergleich signifikante Überlebensunterschiede (Tab. 51, Abb. 34).

Okuda Version 1	Okuda 1 (0)	Okuda 2 (1)	Okuda 3 (2+3)	Okuda 4
n (%)	190 (53,7)	94 (26,6)	65 (18,4)	5 (1,4)
Median [Monate]	28,8	12,8	5,7	1,3
95%-KI	25,2-34,6	8,6-16,9	3,6-7,5	0,4-2,0
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>			
<b>1 vs. 2</b>	<b>&lt;0,0001*</b>			
<b>2 vs. 3</b>	<b>0,003*</b>			
<b>3 vs. 4</b>	<b>&lt;0,0001*</b>			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
<b>12 Monate</b>	78,4	50,7	28,9	0
<b>36 Monate</b>	40,3	22,7	12,2	0
<b>60 Monate</b>	26,5	12,6	-	0

Tab. 51: Univariate Analyse und Überlebensraten Okuda-Score Version 1

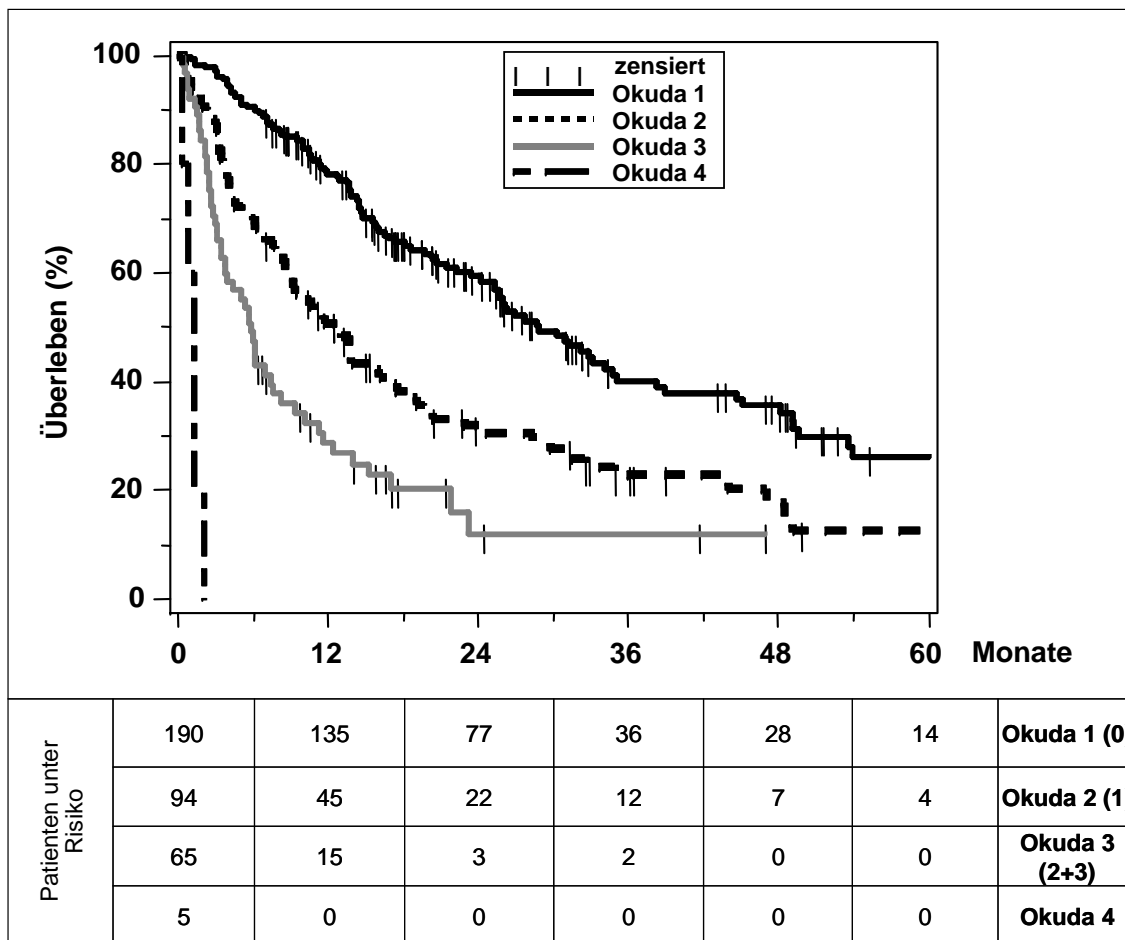


Abb. 34: Kaplan-Meier Analyse Okuda-Score Version 1 (n = 354)



### 5.4.4 CLIP Version 1

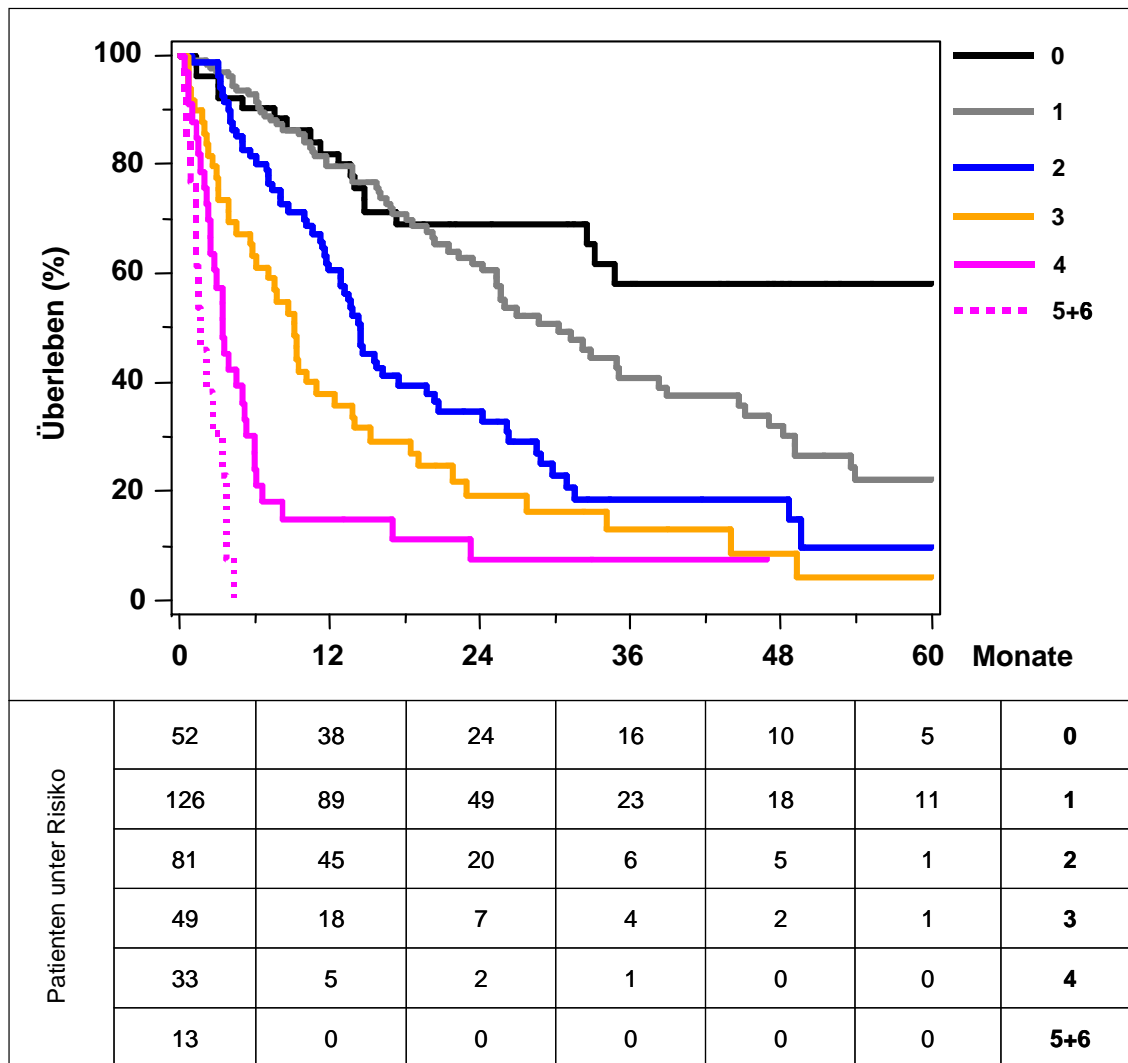


Abb. 35: Kaplan-Meier Analyse CLIP-Score Einzelpunktendarstellung (n = 354)

Die Punktgruppenanalyse für den CLIP-Score ergab keine Signifikanzen zwischen den Gruppen mit 0 bzw. 1 Punkt und zwischen den Gruppen mit 5 bzw. 6 Punkten (Abb. 35).

CLIP		p-Wert	Zusammenfassung
0	} vs.	0,083	} <b>CLIP 1</b>
1			
1	} vs.	<0,0001*	} <b>CLIP 2</b>
2			
2	} vs.	0,025*	} <b>CLIP 3</b>
3			
3	} vs.	0,009*	} <b>CLIP 4</b>
4			
4	} vs.	0,002*	} <b>CLIP 5</b>
5			
5	} vs.	0,168	} <b>CLIP 5</b>
6			

Tab. 52: Stadien-Neueinteilung CLIP-Score

Zusammengefasst wurden die Gruppen mit 0 bis 1 Punkt und mit 5 bis 6 Punkten, so dass sich die Version 1 des CLIP aus fünf Tumorstadien zusammensetzt (Tab. 52). Die Performance-Analyse des CLIP-Score Version 1 ergab signifikante Überlebensunterschiede zwischen allen fünf Stadien (Tab. 53, Abb 36).

CLIP Version 1	CLIP 1 (0+1)	CLIP 2	CLIP 3	CLIP 4	CLIP 5 (5+6)
<b>n (%)</b>	178 (50,3)	81 (22,9)	49 (13,8)	33 (9,3)	13 (3,7)
<b>Median [Monate]</b>	34,6	14,3	9,2	3,4	1,6
<b>95%-KI</b>	25,9-47,0	11,8-19,6	5,7-12,2	2,3-5,0	0,7-3,3
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>				
<b>0 vs. 1</b>	<b>&lt;0,0001*</b>				
<b>1 vs. 2</b>	0,025*				
<b>2 vs. 3</b>	0,009*				
<b>3 vs. 5</b>	0,003*				
<b>Überlebensrate [%]</b>					
<b>12 Monate</b>	80,3	60,6	38,1	15,2	0
<b>36 Monate</b>	46,6	18,7	13,3	7,6	0
<b>60 Monate</b>	31,7	10,0	4,4	-	0

Tab. 53: Univariate Analyse und Überlebensraten CLIP-Score Version 1

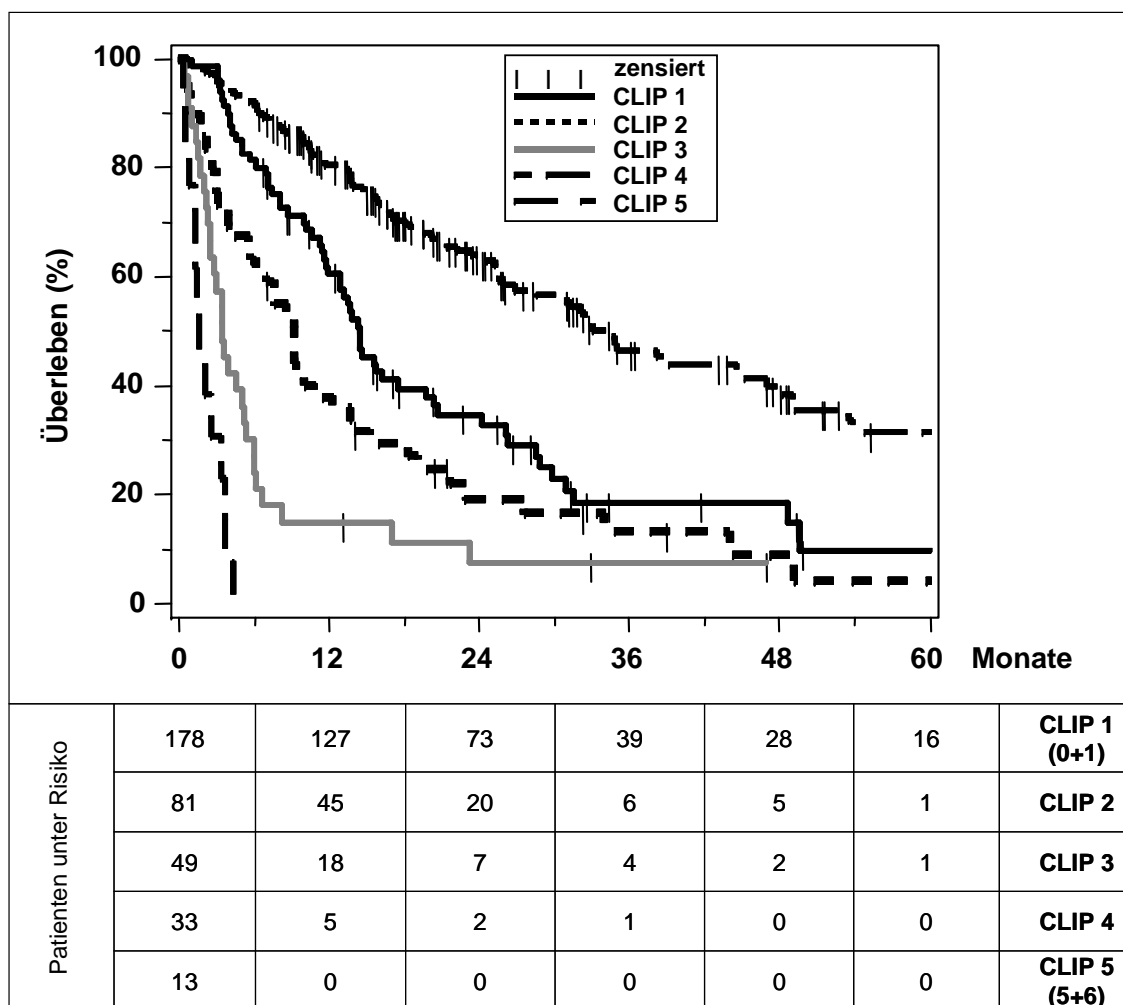


Abb. 36: Kaplan-Meier Analyse CLIP-Score Version 1 (n = 354)

### 5.4.5 BCLC Version 1

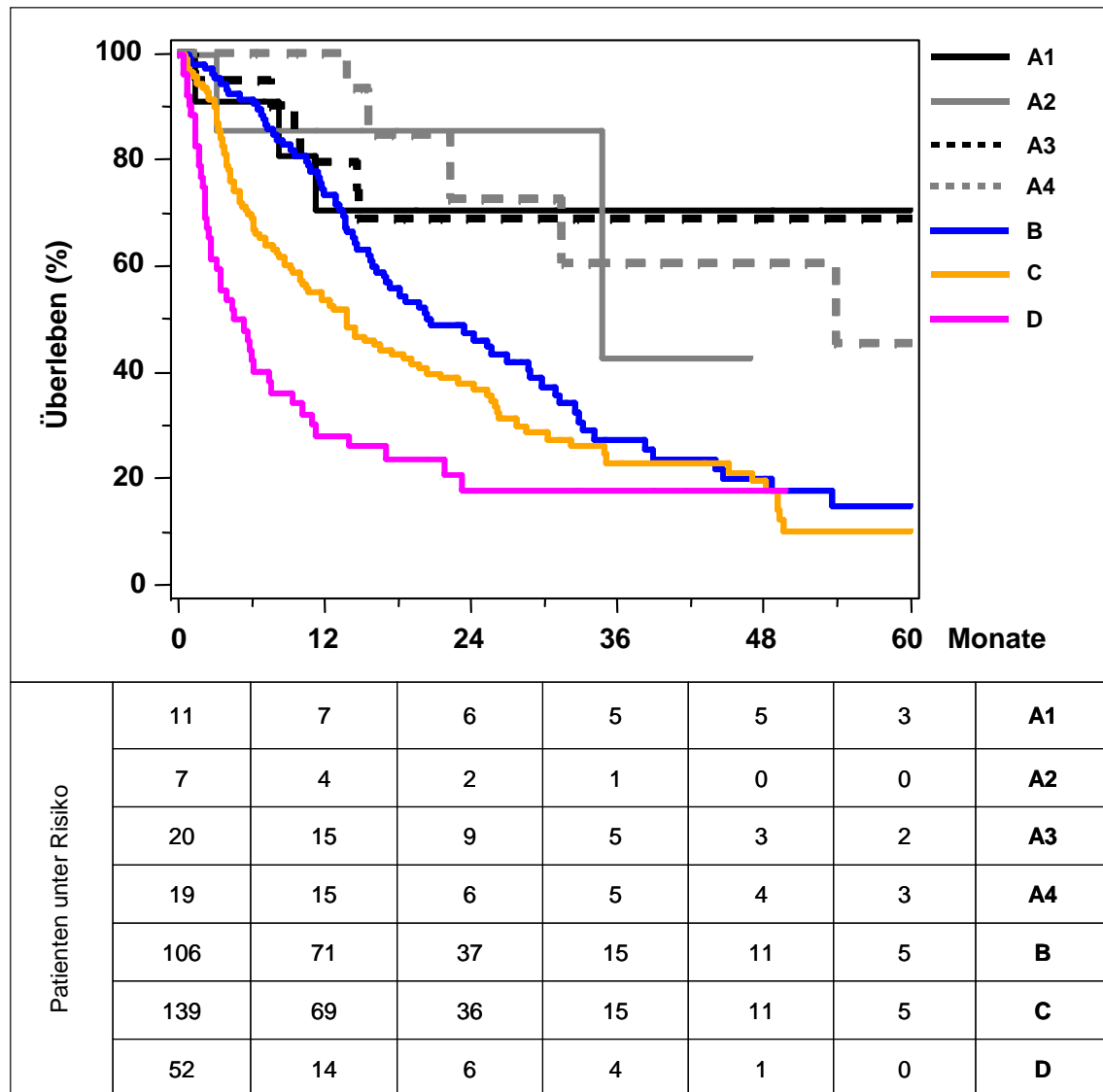


Abb. 37: Kaplan-Meier Analyse BCLC-Score Einzelstadiendarstellung (n = 354)

Bei der BCLC-Klassifikation ergaben sich keine Signifikanzen zwischen den Stadien A1 und A2, A2 und A3 sowie A3 und A4 (Abb. 37).

BCLC		p-Wert	Zusammenfassung
A1	} vs.	0,873	} <b>BCLC A</b>
A2			
A2	} vs.	0,962	
A3			
A3	} vs.	0,824	
A4			
A4	} vs.	0,007*	} <b>BCLC B</b>
B			
B	} vs.	0,030*	} <b>BCLC C</b>
C			
C	} vs.	0,005*	} <b>BCLC D</b>
D			

Tab. 54: Stadien-Neueinteilung BCLC-Score

Die Tumorstadien A1 bis A4 der BCLC-Klassifikation wurden zu dem Tumorstadium A zusammengefasst (Vgl. Kap. 5.3.5) (Tab. 54). Die Performance-Analyse des BCLC-Scores Version 1 mit vier Tumorstadien ergab signifikante Überlebensunterschiede zwischen allen vier Gruppen (Tab. 55, Abb. 38). Der BCLC Version 1 entspricht damit dem Originalscore und erfährt keine Optimierung.

BCLC	A	B	C	D
<b>n (%)</b>	57 (16,1)	106 (29,9)	139 (39,3)	52 (14,7)
<b>Median [Monate]</b>	76,2	20,6	13,7	4,8
<b>95%-KI</b>	34,6-	15,8-28,8	9,8-19,6	2,5-7,5
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>			
<b>A vs. B</b>	<b>&lt;0,0001*</b>			
<b>B vs. C</b>	<b>0,030*</b>			
<b>C vs. D</b>	<b>0,005*</b>			
<b>Überlebensrate [%]</b>				
<b>12 Monate</b>	85,2	73,7	53,6	28,3
<b>36 Monate</b>	65,9	27,4	23,2	17,9
<b>60 Monate</b>	59,3	15,1	10,4	-

Tab. 55: Univariate Analyse und Überlebensraten BCLC-Score

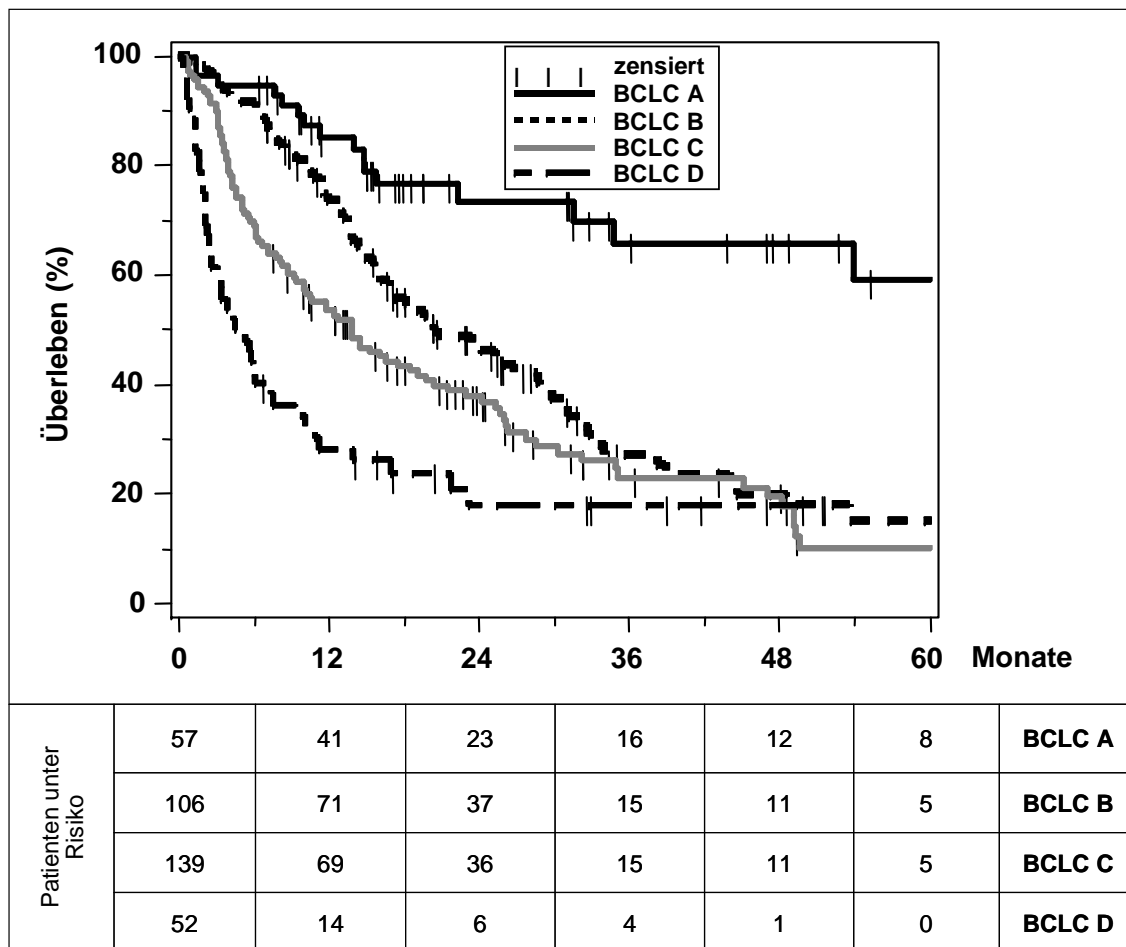
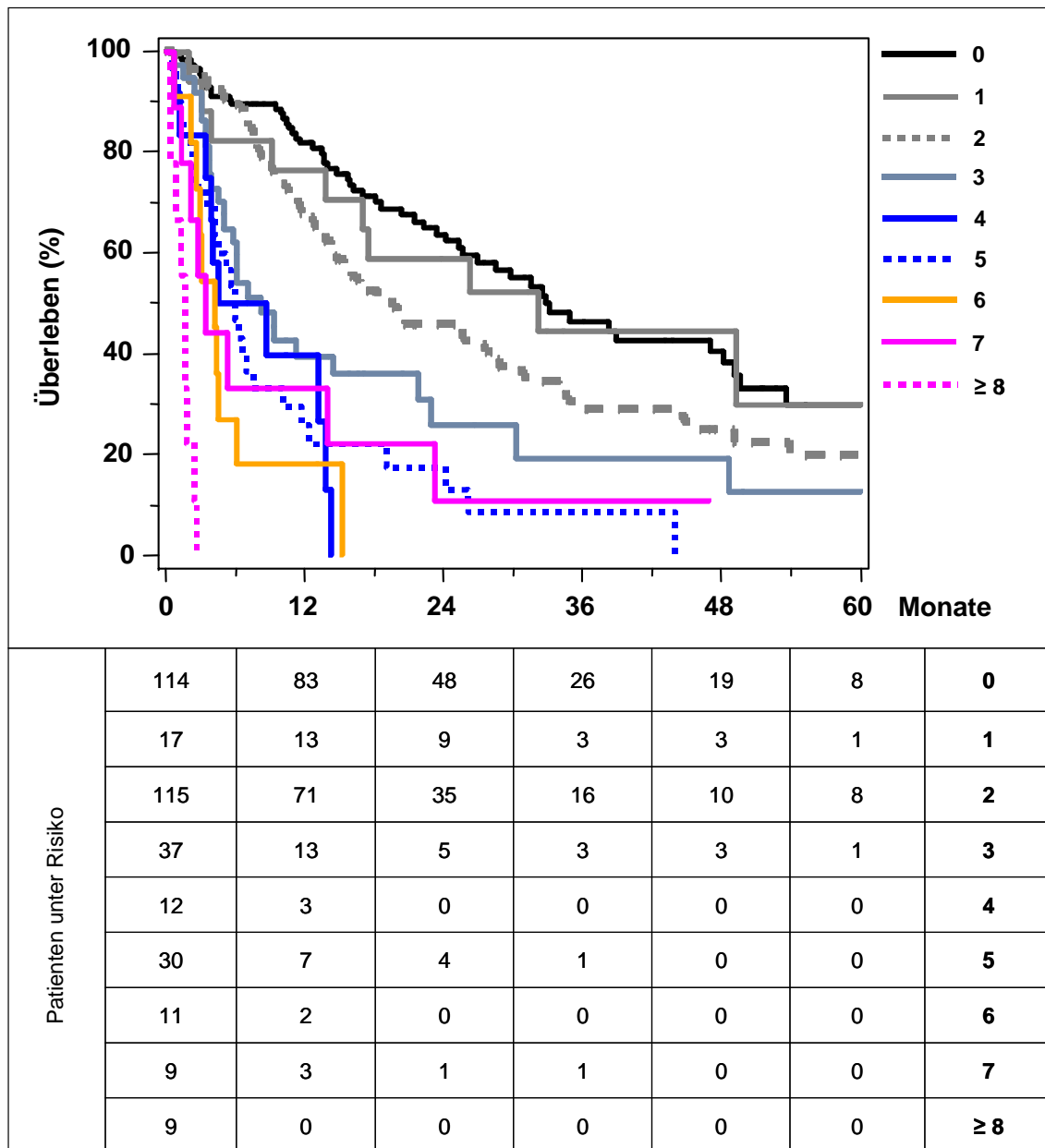


Abb. 38: Kaplan-Meier Analyse BCLC-Score (n = 354)

## 5.4.6 GETCH Version 1



**Abb. 39: Kaplan-Meier Analyse GETCH-Score Einzelpunktdarstellung (n = 354)**

Beim GETCH-Score ergaben sich nur signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit 2 vs. 3 Punkten und mit 7 vs. 8 Punkten. Alle anderen benachbarten Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (Abb. 39).

GETCH		p-Wert	Zusammenfassung
0	} vs.	0,828	} <b>GETCH 1</b>
1			
1	} vs.	0,326	} <b>GETCH 2</b>
2			
2	} vs.	0,007*	} <b>GETCH 3</b>
3			
3	} vs.	0,168	} <b>GETCH 4</b>
4			
4	} vs.	0,812	
5			
5	} vs.	0,201	
6			
6	} vs.	0,613	
7			
7	} vs.	0,026*	
8			
8	} vs.	0,754	} <b>GETCH 5</b>
9			
9	} vs.	0,317	
10			
10	} vs.	0,918	
11			

Tab. 56: Stadien-Neueinteilung GETCH-Score

Die Gruppen mit 0 bis 1 Punkt, mit 4 bis 7 Punkten und mit 8 bis 11 Punkten wurden zusammengefasst, so dass die Version 1 des GETCH-Scores aus fünf neuen Tumorstadien besteht (Tab. 56). Die Performance-Analyse des GETCH Version 1 ergab signifikante Überlebensunterschiede zwischen allen fünf Stadien (Tab. 57, Abb. 40).

GETCH Version 1	GETCH 1 (0+1)	GETCH 2	GETCH 3	GETCH 4 (4-7)	GETCH 5 (≥ 8)
<b>n (%)</b>	131 (37,0)	115 (32,5)	37 (10,5)	62 (17,5)	9 (2,5)
<b>Median [Monate]</b>	32,7	19,6	8,2	4,8	1,5
<b>95%-KI</b>	25,6-48,1	14,4-28,6	4,9-21,7	3,9-6,5	0,2-2,4
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>				
<b>1 vs. 2</b>	0,012*				
<b>2 vs. 3</b>	0,007*				
<b>3 vs. 4</b>	0,021*				
<b>4 vs. 5</b>	<0,0001*				
<b>Überlebensrate [%]</b>					
<b>12 Monate</b>	81,2	67,0	39,6	28,4	0
<b>36 Monate</b>	46,1	29,3	19,5	7,0	0
<b>60 Monate</b>	29,5	20,1	13,0	-	0

Tab. 57: Univariate Analyse und Überlebensraten GETCH-Score Version 1

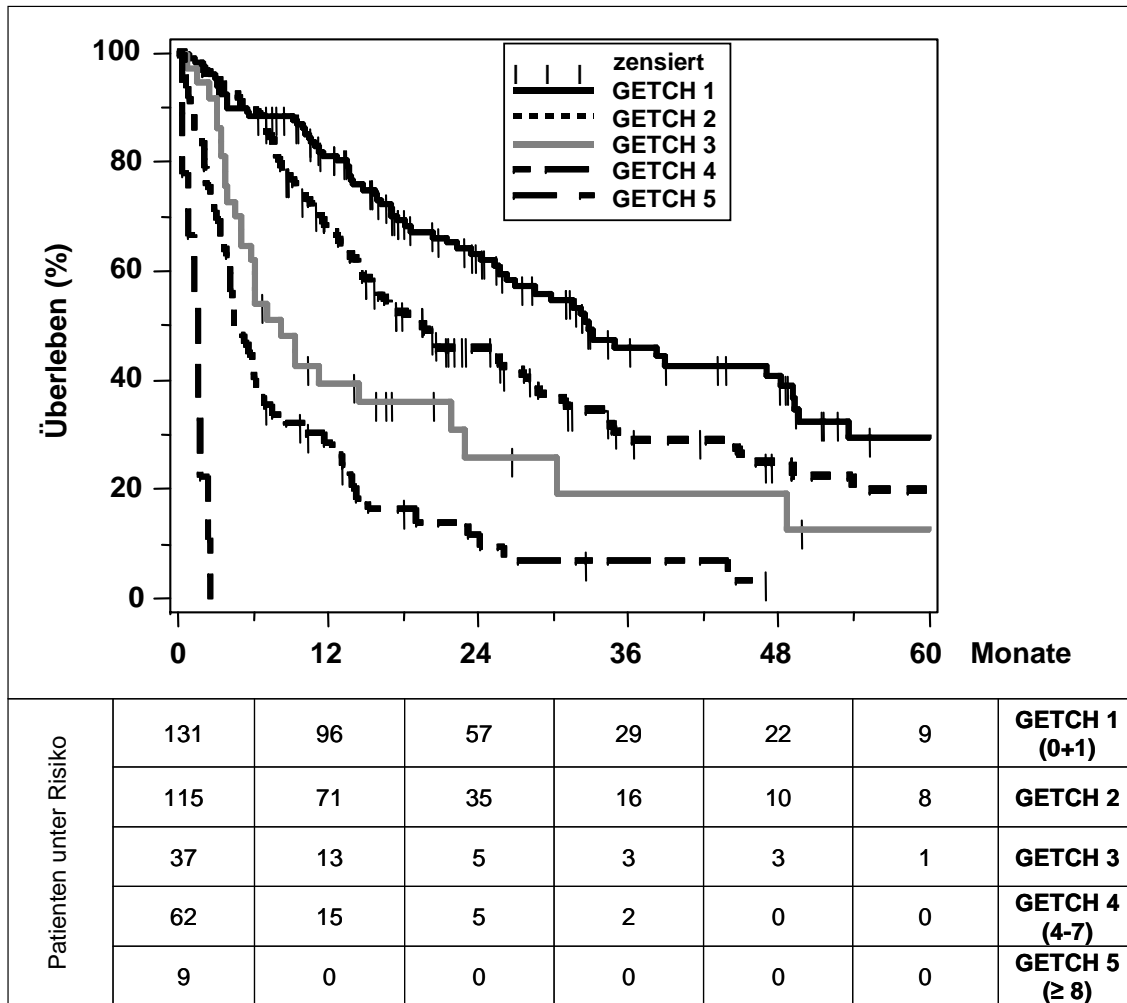


Abb. 40: Kaplan-Meier Analyse GETCH-Score Version 1 (n = 354)

### 5.4.7 JIS Version 1

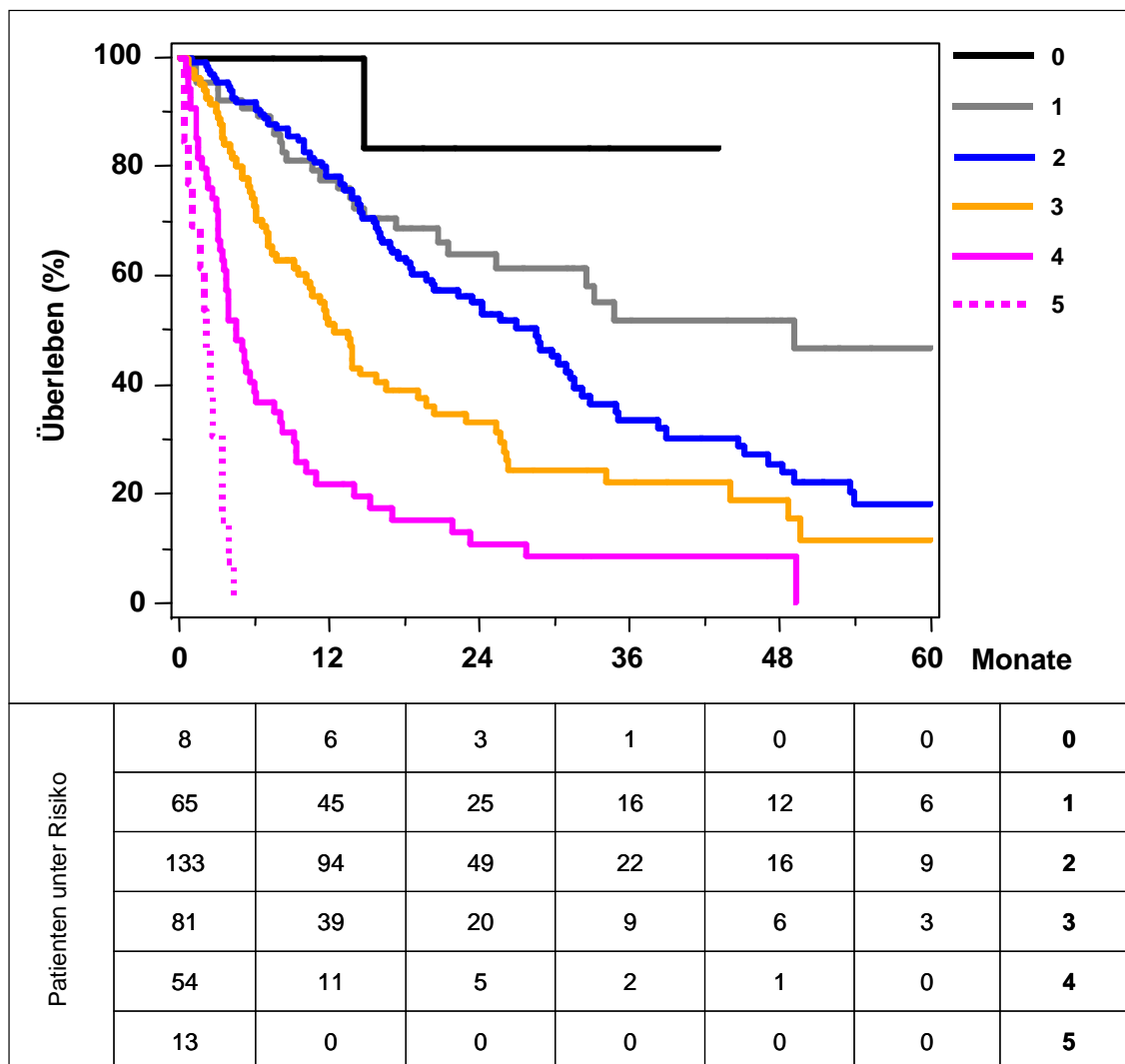


Abb. 41: Kaplan-Meier Analyse JIS-Score Einzelpunktdarstellung (n = 354)

Die Punktgruppenanalyse des JIS-Scores ergab keine Signifikanz zwischen den Gruppen mit 0 und 1 Punkt (Abb. 41).

JIS	p-Wert	Zusammenfassung
0 vs. 1	0,214	JIS 1
1 vs. 2	0,079	
2 vs. 3	<0,0001*	JIS 3
3 vs. 4	<0,0001*	JIS 4
4 vs. 5	<0,0001*	JIS 5

Tab. 58: Stadien-Neueinteilung JIS-Score

Die Gruppen mit 0 und 1 Punkt wurden zusammengefasst (Tab. 58). Die JIS Version 1 beinhaltet fünf Tumorstadien, für welche die Performance-Analyse jeweils signifikante Überlebensunterschiede zeigte (Tab. 59, Abb. 42).



JIS Version 1	JIS 1 (0+1)	JIS 2	JIS 3	JIS 4	JIS 5
<b>n (%)</b>	73 (20,6)	133 (37,6)	81 (22,9)	54 (15,3)	13 (3,7)
<b>Median [Monate]</b>	49,1	28,4	12,2	4,4	2,0
<b>95%-KI</b>	32,5-93,9	19,6-31,4	9,4-16,5	3,4-6,0	0,5-3,3
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>				
<b>1 vs. 2</b>	0,033*				
<b>2 vs. 3</b>	<0,0001*				
<b>3 vs. 4</b>	<0,0001*				
<b>4 vs. 5</b>	<0,0001*				
<b>Überlebensrate [%]</b>					
<b>12 Monate</b>	80,1	78,4	51,1	22,1	0
<b>36 Monate</b>	55,0	33,6	22,3	8,8	0
<b>60 Monate</b>	49,5	18,3	11,9	0	0

Tab. 59: Univariate Analyse und Überlebensraten JIS-Score Version 1

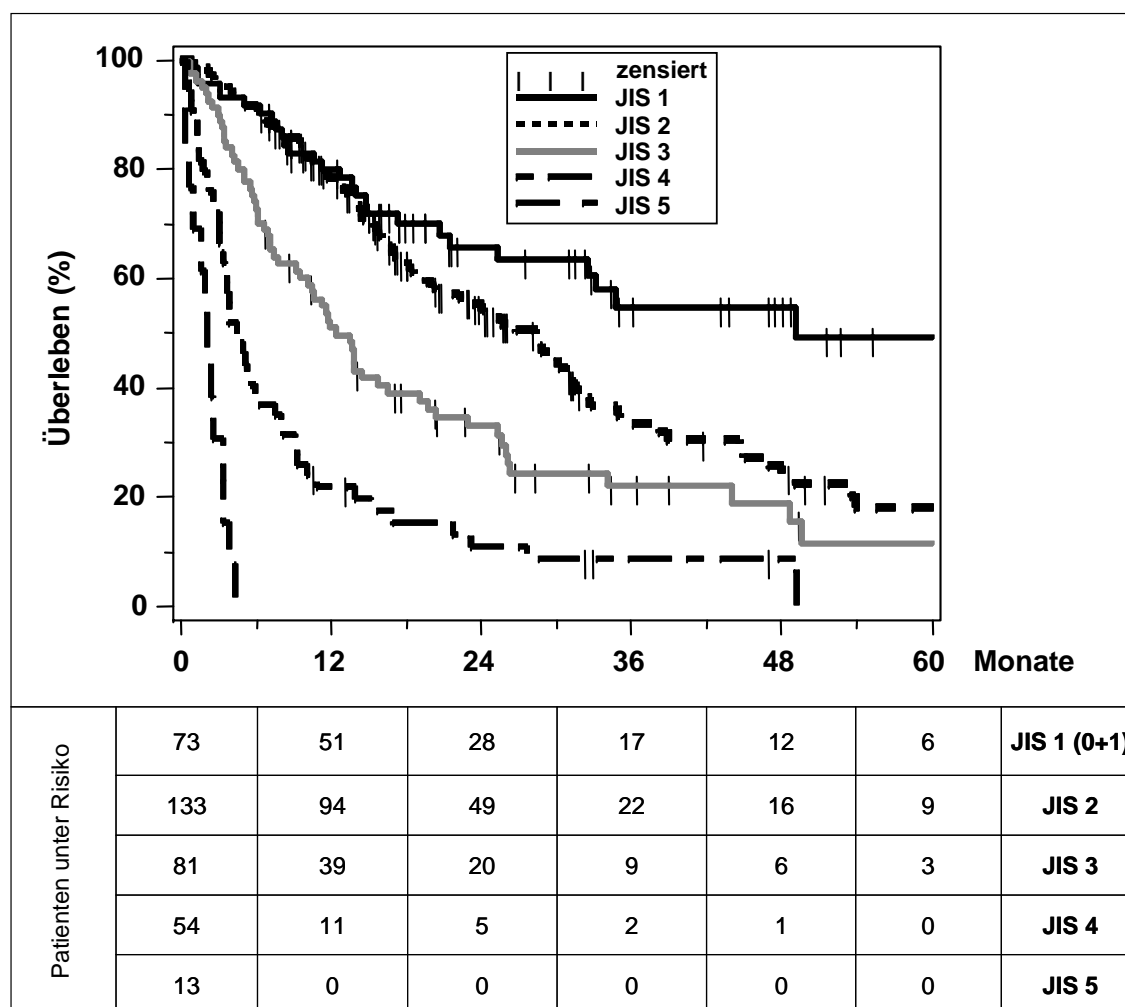


Abb. 42: Kaplan-Meier Analyse JIS-Score Version 1 (n = 354)

## 5.5 Rangfolge der Scores: Original und Version 1

Nach Optimierung der Scores wurden nun die Originalscores sowie die Scores Version 1 erneut auf das vorliegende Kollektiv angewendet und jeweils untereinander anhand von AIC-Wert und c-Faktor in eine Rangfolge gebracht (Vgl. Kap. 4.3.5). Hintergrund dieses Vorgehens ist die Frage, ob sich die prognostische Aussagekraft der Scores nach Optimierung der Tumorstadien verändert.

In der Rangfolge der Originalscores belegte der CLIP-Score Platz eins vor JIS, Okuda und GETCH (Tab. 60).

Rang	Score	AIC-Wert	c-Faktor
1	CLIP original	2286	0,71
2	JIS original	2293	0,70
3	Okuda original	2337	0,66
4	GETCH original	2342	0,64
5	TNM original	2342	0,64
6	BCLC original	2343	0,66
7	Child original	2369	0,63

**Tab. 60: Rangfolge originale Staging Systeme**

Nach Optimierung der Scores verblieb der CLIP-Score Version 1 mit dem niedrigsten AIC und zugleich größten c-Faktor auf dem besten Rang vor JIS-Score Version 1. Der GETCH-Score Version 1 zeigte verbesserte prognostische Aussagekraft und rückte vor den Okuda-Score auf Rang drei vor. TNM-Klassifikation und BCLC-Score, welche sich in ihrer Version 1 nicht optimieren ließen (Vgl. Kap. 5.4.2 bzw. 5.4.5) sowie Child Version 1 behielten ihre Positionen auf den Rängen fünf bis sieben (Tab. 61).

Rang	Score	AIC-Wert	c-Faktor
1	CLIP Version 1	2272	0,71
2	JIS Version 1	2294	0,70
3	GETCH Version 1	2294	0,69
4	Okuda Version 1	2321	0,70
5	TNM Version 1 (nicht optimiert)	2342	0,64
6	BCLC Version 1 (nicht optimiert)	2343	0,66
7	Child Version 1	2366	0,63

**Tab. 61: Rangfolge Staging Systeme Version 1**

## 5.6 Multivariate Analyse

Da die Ergebnisse der Vorwärts- und Rückwärtsselektion in der multivariaten Analyse nicht übereinstimmten, wurde das Bootstrap-Verfahren auf die univariat signifikanten Parameter angewendet (Vgl. Kap. 4.3.6 und Kap. 5.2). Sechs dieser Faktoren erwiesen sich aufgrund der Selektion in jeweils mindestens 150 Kollektiven auch multivariat als

signifikant. Tabelle 62 zeigt die im Bootstrap-Verfahren verwendeten Faktoren sowie die Anzahl der Kollektive, in denen sie sich als unabhängige Einflussfaktoren erwiesen.

CRP war bei allen 200 Wiederholungen signifikant, gefolgt von AFP (195 Wiederholungen). Außerdem wurden Aszites, Bilirubin, Tumorausdehnung und Kreatinin mehr als 150 Mal selektiert.

Parameter	Häufigkeit
<b>CRP</b>	<b>200</b>
<b>AFP</b>	<b>195</b>
<b>Aszites</b>	<b>183</b>
<b>Bilirubin</b>	<b>179</b>
<b>Tumorausdehnung</b>	<b>176</b>
<b>Kreatinin</b>	<b>174</b>
Anzahl Tumorknoten	133
Alkalische Phosphatase	102
Pfortaderthrombose	73
LDH	65
Albumin	55
GOT	52
Quick	52
ECOG Performance Status	50
Leberzirrhose	46
Fernmetastasen	38
Makroskopische Gefäßinfiltration	38
Tumorbefall	35

**Tab. 62: Anzahl Wiederholungen Bootstrap-Verfahren nach Parametern**

## 5.7 Neuer Score Münchner Modell

Die im Bootstrap-Verfahren ermittelten sechs multivariat unabhängigen Parameter wurden nun als Grundlage für die Entwicklung eines neuen Score-Modells herangezogen, welches mit CRP und Kreatinin zwei Parameter enthält, die in den bisher etablierten Scores unberücksichtigt bleiben.

Tabelle 63 zeigt noch einmal zusammengefasst die sechs multivariat unabhängigen Parameter.

Münchner Modell
<b>CRP</b>
<b>AFP</b>
<b>Aszites</b>
<b>Bilirubin</b>
<b>Tumorausdehnung</b>
<b>Kreatinin</b>

**Tab. 63: Münchner Modell**

Da die univariate Analyse für die Tumorausdehnung zwischen den Kategorien ein singulärer Knoten  $\leq 2$  cm oder drei Knoten  $\leq 3$  cm und ein singulärer Knoten  $\leq 5$  cm keinen signifikanten Unterschied ergeben hatte, wurden diese zu einer neuen Kategorie zu-

sammengefasst. Im neuen Münchner Modell umfasste der Faktor Tumorausdehnung deshalb nur noch drei anstatt vier Kategorien. Die Gruppen des Faktors Aszites blieben unverändert.

Zwischen AFP und Kreatinin besteht eine Wechselwirkung. Diese Parameter verhalten sich nicht unabhängig voneinander, sondern beeinflussen sich gegenseitig: Für hohe AFP-Werte schwächt sich der Einfluss des Kreatinin auf das Überleben und umgekehrt. Dieser Umstand musste durch die Berechnung eines eigenen Koeffizienten für die Wechselwirkung mathematisch berücksichtigt werden (-0,210) (Tab. 64).

Parameter	Koeffizient	Hazard Ratio	95%-KI	p-Wert
<b>Aszites</b>	0,450	1,568	1,279-1,922	<0,0001*
<b>Tumorausdehnung</b>	0,463	1,589	1,298-1,945	<0,0001*
<b>AFP</b>	0,303	1,353	1,156-1,584	0,0002*
<b>Kreatinin</b>	2,535	12,611	3,801-41,835	<0,0001*
<b>CRP</b>	0,573	1,773	1,526-2,060	<0,0001*
<b>Bilirubin</b>	0,375	1,455	1,226-1,727	<0,0001*
<b>Wechselwirkung AFP und Kreatinin</b>	-0,210	0,811	0,699-0,940	0,0056*

**Tab. 64: Gewichtung Prognoseparameter Münchner Modell Gesamtkollektiv**

Tabelle 65 zeigt das Anwendungsschema des Münchner Modells. Für die kategorialen Variablen werden die Werte der Kategorie (je nach Einteilung 0, 1 oder 2) mit dem Koeffizienten des Parameters multipliziert. Bei den Blutwerten wird für die Multiplikation mit dem Koeffizienten der Logarithmus zur Basis 2 herangezogen. Die Koeffizienten des Gesamtkollektivs bilden die Grundlage für die Anwendung des Münchner Modells.

Parameter	Wert	Koeffizient
<b>Aszites</b>	<b>Nicht vorhanden</b>	0
	<b>Mäßig</b>	1
	<b>Massiv</b>	2
<b>Tumor- ausdehnung</b>	<b>1 ≤ 5 cm, 3 ≤ 3 cm</b>	0
	<b>Multiple Knoten</b>	1
	<b>Gefäßinvasion, N1, M1</b>	2
<b>AFP</b>	log <sub>2</sub> [Wert]	0,303
<b>Kreatinin</b>	log <sub>2</sub> [Wert]	2,535
<b>CRP</b>	log <sub>2</sub> [Wert]	0,573
<b>Bilirubin</b>	log <sub>2</sub> [Wert]	0,375
<b>Wechselwirkung AFP und Kreatinin</b>	log <sub>2</sub> [AFP-Wert] · log <sub>2</sub> [Kreatinin-Wert]	-0,210

**Tab. 65: Anwendungsschema für das Münchner Modell**

Beispiel: Bei einem Patient mit massivem Aszites und multiplen Tumorknoten werden folgende Blutwerte gemessen: AFP 190 ng/ml / Kreatinin 1,9 mg/dl / CRP 7,9 mg/dl / Bilirubin 0,7 mg/dl·

$$2 \cdot 0,450 + 1 \cdot 0,463 + \log_2 (190) \cdot 0,303 + \log_2 (1,9) \cdot 2,535 + \log_2 (7,9) \cdot 0,573 + \log_2 (0,7) \cdot 0,375 + [\log_2 (190) \cdot \log_2 (1,9) \cdot (-0,210)] = 6,05$$

## 5.8 Modifikation mit unabhängigen Parametern: Score Version 2

Mit dem Ziel der Optimierung der Scores Version 1 wurde die Cox-Regression nun auf die Kombination aus den Scores Version 1 und den multivariat signifikanten Parametern angewendet (Vgl. Kap. 4.3.8). Nach erneuter Anwendung des Bootstrap-Verfahrens musste der Score selbst und zusätzlich wenigstens ein weiterer Parameter in mindestens 150 Kollektiven signifikant sein. Bei TNM Version 1 (nicht optimiert), BCLC Version 1 (nicht optimiert) und GETCH Version 1 war das nicht der Fall, weshalb für diese Scores keine Modifikation erfolgte.

Child-Pugh Version 1, Okuda Version 1, CLIP Version 1 und JIS Version 1 wurden durch weitere Parameter ergänzt. Tabelle 66 zeigt die Scores Version 1 mit ihren ursprünglichen Parametern, deren jeweilige Modifikationen sowie die Anzahl der Wiederholungen im Bootstrap-Verfahren (WH). Eine Modifikation durch die Faktoren CRP und Kreatinin erfuhren alle vier Scores Version 1 gleichermaßen. Der Child-Pugh-Score Version 1 erhielt mit Tumorausdehnung und AFP zusätzlich zwei tumorassoziierte Parameter und ist damit nicht mehr ausschließlich Indikator für die Leberfunktion, sondern berücksichtigt in der Version 2 auch das Tumorstadium. Auch Okuda Version 1 und CLIP Version 1 wurden durch Tumorausdehnung und AFP ergänzt, der JIS Version 1 nur durch AFP. Der CLIP Version 1 erhielt als einziger auch Bilirubin als Indikator für die Leberfunktion dazu.

Der Faktor Aszites wurde in Child-Pugh Version 1 und Okuda Version 1 berücksichtigt und floss über den Child-Pugh indirekt auch in den CLIP-Score Version 1 und den JIS-Score Version 1 mit ein. Eine Optimierung mit dem Parameter Aszites brauchte deshalb nicht zu erfolgen.

Staging System	Tumor Stadium	Leberfunktion und andere Parameter
<b>Child-Pugh Version 1 (177 WH)</b>	-	Bilirubin Albumin Quick Aszites Hepatische Enzephalopathie
<b>Modifikation</b>	<b>+ Tumorausdehnung (200 WH)</b> <b>+ AFP (198 WH)</b>	<b>+ CRP (200 WH)</b> <b>+ Kreatinin (187 WH)</b>
<b>Okuda Version 1 (197 WH)</b>	</> 50% Tumorbefall	Bilirubin Albumin Aszites
<b>Modifikation</b>	<b>+ Tumorausdehnung (199 WH)</b> <b>+ AFP (196 WH)</b>	<b>+ CRP (200 WH)</b> <b>+ Kreatinin (191 WH)</b>
<b>CLIP Version 1 (193 WH)</b>	</> 50% Tumorbefall Singulär oder multiple Knoten AFP Pfortaderthrombose	Child-Pugh-Score
<b>Modifikation</b>	<b>+ Tumorausdehnung (173 WH)</b> <b>+ AFP (164 WH)</b>	<b>+ Bilirubin (165 WH)</b> <b>+ CRP (200 WH)</b> <b>+ Kreatinin (189 WH)</b>
<b>JIS Version 1 (193 WH)</b>	TNM-Klassifikation der LCSGJ (singulär, < 2 cm, Gefäßinvasion, Lymphknotenmetastasen)	Child-Pugh-Score
<b>Modifikation</b>	<b>+ AFP (200 WH)</b>	<b>+ CRP (200 WH)</b> <b>+ Kreatinin (186 WH)</b>

Tab. 66: Scores Version 2 nach Modifikation mit unabhängigen Parametern

## 5.9 Rangfolge aller Score Modelle

Um die prognostische Aussagefähigkeit der optimierten Score-Modelle zu vergleichen und das aussagekräftigste zu finden, wurden nun die Scores Version 1 und Version 2 sowie das Münchner Modell entsprechend ihrer AIC- und c-Index-Werte in eine Rangfolge gebracht (Vgl. Kap. 4.3.5). AIC-Wert und c-Index stellen Durchschnittswerte der Berechnungen aus den drei verschiedenen Testkollektiven dar, die aufgrund der Drittelung gebildet werden können (Vgl. Kap. 4.3.9).

Tabelle 67 zeigt AIC-Werte sowie c-Faktoren berechnet am Testkollektiv (1/3 des für die multivariate Analyse verwendeten Gesamtkollektivs  $n = 354$ ).

Das Münchner Modell erzielte mit einem AIC-Wert von 564,6 und einem c-Faktor von 0,776 das beste Resultat vor allen anderen Scores, gefolgt vom JIS-Score Version 2 (AIC-Wert 565,6 und c-Faktor 0,772) und CLIP-Score Version 2 (AIC-Wert 565,9 und c-Faktor 0,770). Insgesamt zeigten die Scores Version 2 bessere Resultate als Version 1. Eine Ausnahme bildet der Child-Pugh-Score Version 1, welcher nach der TNM-Klassifikation (nicht optimiert) am schlechtesten abschneidet. Für TNM, BCLC und GETCH wurden keine Score-Modelle der Version 2 ermittelt (Vgl. Kap. 5.8). Die Rangfolge der optimierten Score-Modelle wurde anhand des Testkollektivs berechnet. Darin erklären sich kleine Verschiebungen im Vergleich zu Tabelle 61 (berechnet am Ge-

samtkollektiv), wie die vertauschten Rangfolgen von BCLC Version 1 und TNM Version 1.

Rang	Score	AIC-Wert	c-Faktor
1	Münchener Modell	564,6	0,776
2	JIS Version 2	565,6	0,772
3	CLIP Version 2	565,9	0,770
4	Okuda Version 2	566,1	0,773
5	Child Version 2	570,5	0,771
6	CLIP Version 1	589,5	0,708
7	GETCH Version 1	596,2	0,688
8	JIS Version 1	597,2	0,694
9	Okuda Version 1	605,0	0,668
10	BCLC Version 1 (nicht optimiert)	609,7	0,656
11	TNM Version 1 (nicht optimiert)	613,8	0,642
12	Child Version 1	618,9	0,630

Tab. 67: Rangfolge Münchener Modell und Scores Version 1 und 2

## 5.10 Validierung des Münchener Modells

Um eine interne Validierung des neuen Modells zu ermöglichen, wurden die Koeffizienten und die Hazard Ratio für das Trainingskollektiv errechnet (Tab. 68). Anschließend erfolgte die Berechnung des Modells für das Testkollektiv (Vgl. Kap. 4.3.10).

Parameter	Koeffizient	Hazard Ratio	95%-KI	p-Wert
Aszites	0,457	1,580	1,211-2,061	0,0008*
Tumorausdehnung	0,462	1,588	1,231-2,047	0,0004*
AFP	0,375	1,455	1,171-1,808	0,0007*
Kreatinin	2,962	19,333	4,046-92,387	0,0002*
CRP	0,626	1,869	1,517-2,303	<0,0001*
Bilirubin	0,322	1,380	1,071-1,777	0,0128*
Wechselwirkung AFP und Kreatinin	-0,276	0,759	0,621-0,929	0,0074*

Tab. 68: Gewichtung Prognoseparameter Münchener Modell Trainingskollektiv

Nach Anwendung auf das Trainings- und Testkollektiv wurden zur anschaulichen Darstellung Tertile gebildet. Die Anwendung des neuen Münchener Modells ergab sowohl für das Trainingskollektiv als auch für das Testkollektiv signifikante Überlebensunterschiede im Vergleich aller Tertile ( $p < 0,0001$ ) (Tab. 69 und 70).

Münchener Modell Training	1. Tertile	2. Tertile	3. Tertile
<b>n</b>	83	80	67
<b>Median [Monate]</b>	49,5	20,6	4,9
<b>95%-KI</b>	35,0-93,9	15,8-26,8	3,0-7,1
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>		
<b>1. vs. 2.</b>	<0,0001*		
<b>2. vs. 3.</b>	<0,0001*		
<b>Überlebensrate [%]</b>			
<b>12 Monate</b>	90,1	73,7	21,8
<b>36 Monate</b>	62,1	30,8	8,8
<b>60 Monate</b>	43,5	12,9	-

Tab. 69: Univariate Analyse und Überlebensraten Münchener Modell Trainingskollektiv

Münchener Modell Test	1. Tertile	2. Tertile	3. Tertile
<b>n</b>	35	38	51
<b>Median [Monate]</b>	76,2	17,4	4,5
<b>95%-KI</b>	32,4-76,2	12,7-25,6	3,5-7,1
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt;0,0001*</b>		
<b>1. vs. 2.</b>	<0,0001*		
<b>2. vs. 3.</b>	<0,0001*		
<b>Überlebensrate [%]</b>			
<b>12 Monate</b>	85,5	70,2	22,1
<b>36 Monate</b>	63,8	12,6	4,4
<b>60 Monate</b>	63,8	12,6	2,2

Tab. 70: Univariate Analyse und Überlebensraten Münchener Modell Testkollektiv

Abbildung 43 zeigt die Überlebenskurven beider Kollektive im Vergleich der Tertile im Sinne eines frühen, mittleren und fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums.

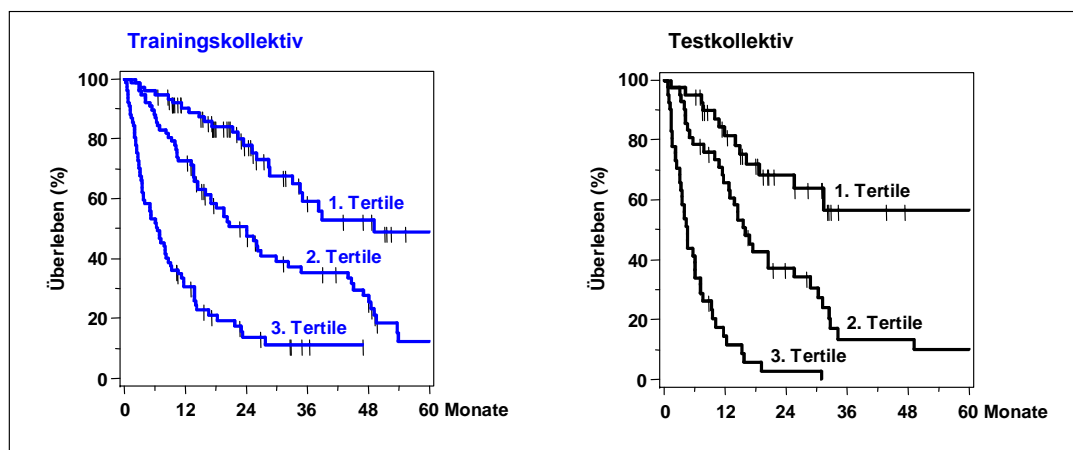


Abb. 43: Kaplan-Meier Analyse Münchener Modell Trainingskollektiv (links) / Testkollektiv (rechts)

Die übereinanderliegenden Kurven verdeutlichen die erwartungsgemäß größere Discrepanz der Überlebenszeiten beim Trainingskollektiv im Vergleich zum Testkollektiv (Abb. 44). Da der Score am Trainingskollektiv erstellt wurde, ergeben sich für dieses auch die optimaleren Ergebnisse.



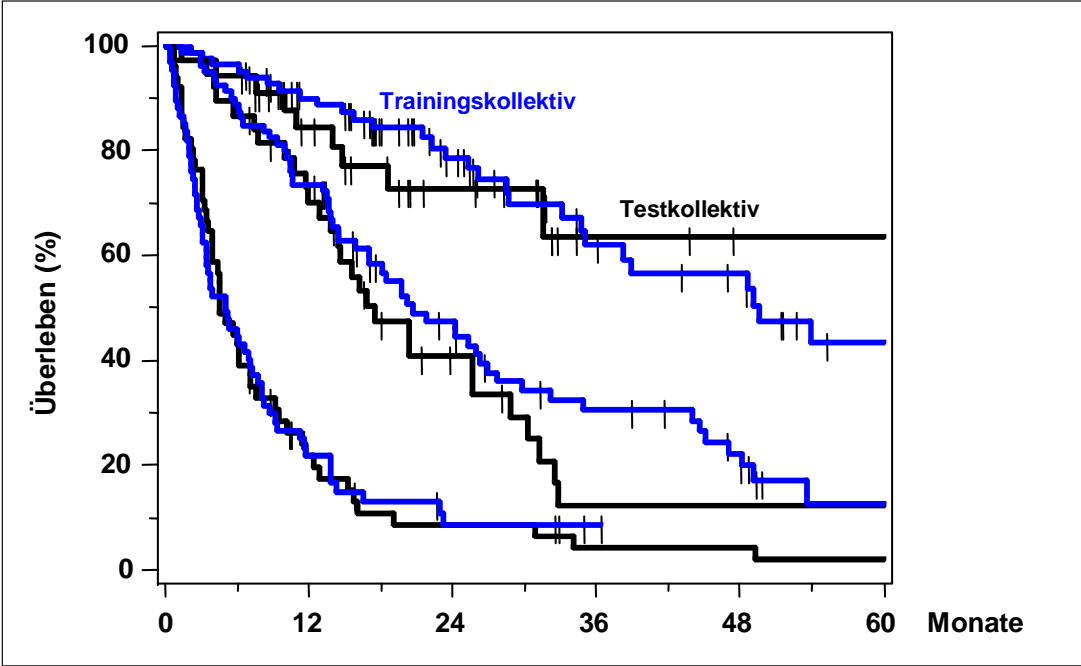


Abb. 44: Kaplan-Meier Analyse Münchner Modell Trainingskollektiv (blau) / Testkollektiv (schwarz)

## 6 DISKUSSION

### 6.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie umfasst mit einer Anzahl von 405 HCC-Patienten ein großes Kollektiv auch im Vergleich mit ähnlichen europäischen und US-amerikanischen Studien (Rabe et al., 2001, n = 101; Grieco et al., 2005, n = 268; Greten et al., 2005 n = 389; Kirchner et al., 2010, n = 458; Kubicka et al., 2000, n = 268; Varotti et al., 2005, n = 393; Schöniger-Hekele et al., 2000, n = 245). Nur 187 Probanden untersuchte eine Studie aus New York, die ebenfalls retrospektiv die Identifikation des besten Staging Systems zum Ziel hatte (Huitzil-Mendelez et al., 2010).

Studien aus Ländern mit hoher HCC-Inzidenz hingegen, wie China oder Japan, arbeiten aufgrund der höheren Inzidenz häufig mit entsprechend größeren Patientenkollektiven. Eine kürzlich veröffentlichte chinesische Studie entwickelte an 958 Patienten einen neuen Prognosescore und verglich diesen mit sechs etablierten Staging Systemen (Yang et al., 2011). Lei et al. führten eine Validierung der TNM-Klassifikation an 440 resezierten Patienten durch (Lei et al., 2006). Toyoda et al. prüften an 1508 japanischen Patienten die prognostische Aussagekraft von drei Staging Systemen (Toyoda et al., 2005).

Der CLIP-Score wurde in einer retrospektiven italienischen Studie an 435 Patienten entwickelt, der Okuda-Score wurde ebenfalls retrospektiv an 850 Probanden in Japan eingeführt, der JIS-Score an 722 und der GETCH-Score an 761 Patienten (The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators, 1998; Okuda et al., 1985; Kudo et al., 2003; Chevret et al., 1999). Die Patientenkollektive, an denen die inzwischen etablierten Staging Systeme entwickelt wurden, sind demnach größer als das Kollektiv der vorliegenden Studie, was die Belastbarkeit der Daten herabsetzt und die Forderung nach Validierung in einem größeren Kollektiv hervorhebt.

#### 6.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter von 63,4 Jahren liegt bei vorliegendem Patientenkollektiv im Bereich auch anderer Studien wie Kirchner et al. (62,5 Jahre), Schöniger-Hekele et al. (63,3 Jahre), Greten et al. (64 Jahre) und Chevret et al. (64 Jahre) (Kirchner et al., 2010; Schöniger-Hekele et al., 2000; Greten et al., 2005; Chevret et al., 1999). Der Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose hängt insbesondere von der geografischen Lage ab. All diese Studien wurden im mitteleuropäische Raum durchgeführt, wo das HCC häufi-

ger bei älteren Patienten diagnostiziert wird (Dohmen et al., 2004). Patienten westlicher Länder und Japan mit den Hauptrisikofaktoren HCV und Alkohol (Bosch et al., 1999), wie auch in dieser Studie bestätigt, infizieren sich wesentlich später mit dem HCV als Bewohner der Entwicklungsländer, wo die Ansteckung mit viralen Erregern wie dem HB-Virus schon bei Geburt oder in der Kindheit erfolgt (Liaw et al., 1986; Beasley et al., 1981). Die Aufnahme von mit dem Mykotoxin Aflatoxin kontaminierter Nahrung, welches zur Entwicklung eines HCC führen kann, ist in solchen Gebieten ein von Kindheit an bestehender Risikofaktor (Sun et al., 1999). Der toxische Einfluss von Alkohol hingegen erhöht ab 80 g/Tag über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren das Risiko für HCC um das fünffache (Morgan et al., 2004). Je länger der Abusus andauert, desto höher ist demnach das Risiko. Deshalb sind meist ältere Menschen betroffen (Marrero et al., 2005b).

Das Lebensalter erwies sich in dieser Studie nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die Überlebenszeit. Keiner der etablierten Prognosescores berücksichtigt das Patientenalter bei der Stadieneinteilung von HCC-Tumoren. Obwohl das HCC vor allem im europäischen Raum wegen der zugrunde liegenden Ätiologie wie HCV oder Alkohol (Dohmen et al., 2004; Bosch et al., 1999) meist in höherem Alter auftritt, weisen ältere Patienten per se nicht eine schlechtere Prognose auf. Dennoch konnte in einigen Studien auch das Alter als signifikante Variable gefunden werden, insbesondere bei Tandon und Garcia-Tsao, die ein systematisches Review von 72 Studien bezüglich ihrer Prognoseindikatoren erstellten (Tandon und Garcia-Tsao, 2009).

### **6.1.2 Geschlecht**

Mit 82,7% waren die meisten Patienten männlich. Diese hohe Quote findet sich auch in anderen deutschen Studien. Das Kollektiv von Greten et al. bestand zu 79%, das von Rabe et al. zu 81% aus männlichen Probanden und bei Kirchner et al. waren 83,6% der Patienten männlich (Greten et al., 2005; Rabe et al., 2003; Kirchner et al., 2010). Ähnlich verhält sich die Geschlechterverteilung auch im asiatischen Raum (Yang et al., 2011; Poon et al., 2000). Leider gibt es gegenwärtig keine zufriedenstellende Erklärung für dieses Phänomen (Sherman, 2005). Hierbei könnte ein Ansatz die Betrachtung der Lebensgewohnheiten sein, beispielsweise ein höherer Alkoholkonsum der Männer im Vergleich zu den Frauen.

In Übereinstimmung mit anderen Studien hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (The CLIP Investigators, 2000; Chevret et al., 1999; Kirchner et al., 2010; Cammà et al., 2008; Marrero et al., 2005a).

### 6.1.3 Ätiologie

Mit 44,4% war die alkoholtoxische Leberzirrhose die häufigste Ätiologie für das Entstehen eines HCC. HCV-Infektionen stellten mit 18,8% den zweithäufigsten Risikofaktor dar, gefolgt von kryptogener Ursache (14,8%) und HBV-Infektion (5,9%). Auch bei Betrachtung von kombinierten Ätiologien lag die HCV-Infektion in Verbindung mit Alkoholabusus an erster Stelle (5,2%) vor dem HB-Virus.

Ähnlich verteilen sich die Risikofaktoren in der Studie von Kirchner et al.: Auch hier war chronischer Alkoholabusus mit 58% die häufigste Ätiologie, gefolgt von HCV-Infektion (16%), kryptogener Ursache sowie der HBV-Infektion (8%) (Kirchner et al., 2010). Dieses Ergebnis bestätigen außerdem weitere Untersuchungen, die chronischen Alkoholabusus als Hauptrisikofaktor für das HCC im europäischen Raum identifizieren (Greten et al., 2005; Velásquez et al., 2003; Chevret et al., 1999).

Allerdings finden wieder andere europäische Studien HCV- oder HBV-Infektionen als häufigste Ätiologie. 97% des italienischen Patientenkollektivs, an dem die prospektive Validation des CLIP-Scores im Jahre 2000 durchgeführt wurde, wiesen eine virale Genese des HCC auf, ebenso 87,9% einer weiteren italienischen Kohortenstudie sowie über 50% der Fälle in zwei Studien aus Österreich und Belgien (The CLIP Investigators, 2000; Stroffolini et al., 1998; Schöniger-Hekele et al., 2001; Van Roey et al., 2000). Überraschenderweise konnte eine retrospektive epidemiologische Untersuchung aus Deutschland bei 51,9% der Patienten eine virale hepatische Infektion als Ursache für das HCC verzeichnen (35,1% HBV-Infektion und 26,9% HCV-Infektion), vor dem Alkoholabusus mit 36,1% (Kubicka et al., 2000).

Diese Ergebnisse belegen zum einen chronischen Alkoholabusus und virale Hepatitis als dominierende Faktoren für die Entwicklung eines HCC in Europa. Zum anderen sind erhebliche regionale Unterschiede bei den ursächlichen Faktoren auffällig. Ein Grund dafür dürfte in der unterschiedlichen Prävalenz der HCV- und HBV-Infektionen liegen. Die HbsAg-Prävalenz liegt in Deutschland bei 0,62% (Jilg et al., 2001), während in Italien 1,0% der Population mit dem HBV-Oberflächenantigen belastet ist (Fabris et al., 2008). Die Prävalenz von Anti-HCV liegt in Deutschland bei 0,63% und ist in Italien mit 2,6% mehr als viermal höher (Palitzsch et al., 1999; Fabris et al., 2008). Eine weitere Ursache könnte das regional unterschiedliche Ausmaß des Alkoholkonsums sein (Kraus et al., 2001). Die Studie von Kraus et al. dokumentiert einen höheren Alkoholkonsum im Norden Deutschlands im Vergleich zum südlichen Raum, was in der vorliegenden Untersuchung sowie von Kirchner et al. allerdings nicht bestätigt werden kann. Die Studie wurde wie auch die vorliegende im süddeutschen Raum durchgeführt und

fand chronischen Alkoholabusus als Hauptrisikofaktor (s.o.) (Kirchner et al., 2010). Eine Untersuchung aus Hannover belegte wiederum virale Infektionen als dominierende Ätiologie (Kubicka et al., 2000).

Dennoch zeigt sich ein deutlicher Unterschied der europäischen Studien im Vergleich mit Japan oder China, wo Alkoholabusus nicht zu den Hauptursachen zählt. In Japan waren HCV- (Toyoda et al., 2005; Kudo et al., 2004) und in China HBV-Infektionen (Lei et al., 2006; Yang et al., 2011) die Hauptrisikofaktoren, was auf die hohe Durchseuchung der asiatischen Länder mit dem HB- bzw. HC-Virus im Gegensatz zum europäischen Raum zurückzuführen ist. Genaue Angaben zur Inzidenz und Prävalenz fehlen dabei. Es wird jedoch angenommen, dass 45% aller HBV-Träger in Gebieten mit einer hohen HBV-Prävalenz wie der Subsahara-Zone, dem pazifischen Raum sowie Teilen Asiens beheimatet sind (Lavanchy, 2004).

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die hohe Zahl der kryptogenen Fälle, die die dritthäufigste Ätiologie in der vorliegenden Studie darstellt. In diesen Fällen konnte keine eindeutige Ursache für die Entstehung eines HCC gefunden werden. Einem sehr großen Teil liegt wahrscheinlich die NAFLD bzw. NASH zugrunde (Bugianesi, 2007; Hashimoto und Tokushige, 2012). Studien sehen einen Zusammenhang der steigenden Inzidenz des HCC in den USA mit dem Anstieg der Fettleibigkeit (Ascha et al., 2010; Bugianesi, 2007; Starley et al., 2010). Ertle et al. zeigten in einer Studie an 162 Patienten als zweithäufigste Ätiologie die NASH (24%), während nur 13% der Patienten eine alkoholtoxische Ursache aufwiesen (Ertle et al., 2011). Dabei zeigt sich an der fehlenden Erfassung dieser Ätiologie in der vorliegenden Untersuchung auch die allgemeine Problematik der fehlenden klinischen Definition dieses Krankheitsbildes. Als Ansatz einer ersten Definition der NAFLD könnte das Vorhandensein eines erhöhten Body-Mass-Index  $\geq 25$  (Präadipositas) bzw.  $\geq 30$  (Adipositas) einerseits und der Ausschluss anderer Ursachen andererseits festgelegt werden. Beispielsweise wurde in der Studie von Ertle et al. eine NASH als Ätiologie angenommen, wenn bei Fehlen einer alkoholtoxischen Ursache bei einer kryptogenen Zirrhose ein metabolisches Syndrom mit einem BMI  $> 28 \text{ kg/m}^2$  oder Diabetes mellitus vorhanden war (Ertle et al., 2011).

#### **6.1.4 Histologische Sicherung**

Bei knapp der Hälfte der Patienten (47,9%) wurde auf eine histologische Sicherung verzichtet und die AASLD-Kriterien zur Diagnosestellung herangezogen (Bruix und Sherman, 2005). Dies lässt sich begründen mit der Entwicklung der Diagnostik beim HCC, in

der immer häufiger bildgebende Verfahren ggf. in Verbindung mit AFP die histologische Sicherung ersetzen.

Vergleicht man in der vorliegenden Studie die Anzahl histologisch gesicherter Fälle vor dem Jahr 2005 (60,2%) mit denen ab 2005 (48,3%), zeigt sich der Trend weg von der histologischen Sicherung hin zu nicht invasiven Diagnosemethoden. Biopsierisiken wie Blutungen und Stichkanalmetastasierung können auf diese Weise ausgeschlossen werden.

Auch eine Studie aus dem Jahre 2009, bei der 50,3% der Tumoren histologisch gesichert wurden (Lin et al., 2009), bestätigt diese Entwicklung. In älteren Studien sind die Zahlen histologischer Diagnosesicherungen sehr viel höher (77,7% bzw. 80,1% in der retrospektiven bzw. prospektiven Analyse des CLIP-Scores aus den Jahren 1998 und 2000, 78% in einer Studie von Schöniger-Hekele et al. sowie bei Okuda et al. (Okuda et al., 1985; The CLIP Investigators, 1998 & 2000; Schöniger-Hekele et al., 2001)).

### **6.1.5 Therapien**

Die Patienten der vorliegenden Untersuchung wurden sowohl kurativ als auch palliativ behandelt bzw. erhielten beste supportive Behandlung. Eine Selektion nach ausgewählten Therapiemethoden fand nicht statt. Insofern spiegelt die vorliegende Arbeit die Vielzahl der Therapieoptionen beim HCC wieder. Eine Vielzahl von Studien wird an Patientenkollektiven mit ausgewählten Behandlungsmaßnahmen durchgeführt. Yang et al. wählten nur resezierte Patienten aus, ebenso eine Studie, die die TNM-Klassifikation 5. Edition mit der 6. Edition verglich (Varotti et al., 2005), während Dhanasekaran et al. und O'Suilleabhain et al. nur chemoembolisierte Patienten in ihre Studien einschlossen (Yang et al., 2011, Dhanasekaran et al., 2010; O'Suilleabhain et al., 2003).

Im vorliegenden Kollektiv war die transarterielle Chemoembolisation bei den Primärtherapien (53,1%) die am häufigsten verzeichnete Maßnahme. Auch in der Literatur ist die TACE als häufigste palliative Therapiemaßnahme zu finden (Llovet et al., 2002 & 2003; Llovet, 2005; Bruix et al., 2004; Marelli et al., 2007; Wang et al., 2008). Die Dominanz palliativer Therapien am Großhaderner Kollektiv hängt mit dem meist späten Zeitpunkt der Erstdiagnose in bereits fortgeschrittenem Tumorstadium zusammen, in dem kurative Therapiemethoden ausscheiden.

Studien aus Ländern mit hoher HCC-Inzidenz, wo regelmäßige Surveillance-Programme durchgeführt werden, können aufgrund dessen häufig an kurativ behandelten Patienten durchgeführt werden (Yang et al., 2011; Lei et al., 2006, Tsuzuki et al., 1990; Liaw et al., 1986; Kudo und Okanoue, 2007; Makuuchi et al., 2008). Die Medizini-

schen Klinik und Poliklinik II ist ein internistisches Zentrum. Primär resektable Patienten werden aber meist direkt in die Chirurgie überwiesen, so dass sie für diese Arbeit nicht erfasst werden konnten.

Als zweithäufigste Therapiemaßnahme wurde bei vorliegendem Kollektiv die Leberresektion dokumentiert (10,4%), gefolgt von der Therapiekombination TACE mit RFA (9,1% primär), die durch ihre Erfolge bezüglich des Überlebens in jüngster Zeit häufiger durchgeführt wird (Lencioni et al., 2001; Bloomston et al., 2002; Liu et al., 2006; Veltri et al., 2006; Helmberger et al., 2007). Der Anteil von nur 20,5% kurativer Methoden (Resektion, TACE/RFA, PEI, LTX) als Primärtherapie ist geringer als es in der Literatur für westliche Länder dokumentiert wird (30-40%) (Bruix et al., 2004; Llovet et al., 2003; Bruix und Llovet, 2002). In einer japanischen Studie an über 12000 Patienten eines selektierten Patientengutes mit kleinem Tumorknoten lag der Anteil sogar bei über 90% (Arii et al., 2000). Die hohe Quote an Leberzirrhosen im vorliegenden Kollektiv mag hierfür die Erklärung geben, da Resektionen bei nicht ausreichend kompensierter Leberfunktion wegen der Gefahr eines postoperativen Leberversagens nicht möglich sind (Bruix et al., 1996).

Die untergeordnete Bedeutung der klassischen Chemotherapie belegt der geringe Anteil dieser Methode im Großhaderner Kollektiv mit nur 1,2%. Im Vergleich mit anderen malignen Tumoren, bei denen eine Chemotherapie und/oder Bestrahlung häufig die Therapien der Wahl sind, nimmt das HCC aufgrund seiner geringen Chemosensibilität eine Sonderstellung ein.

Auch in anderen Studien findet man nur geringe bis gar keine Anteile an Chemotherapien als primäre Behandlungsmaßnahme (Huitzil-Mendelez et al., 2010; The CLIP Investigators, 2000; Farinati et al., 2000).

Der Anteil der primär systemisch therapierten Patienten (Chemotherapie, Sorafenib, Pravastatin, Tamoxifen) an der vorliegenden Studienpopulation liegt bei 15,8% und fällt damit deutlich geringer aus als der Durchschnitt von 40-50% (Kolligs et al., 2010).

Nur noch symptomatisch behandelt (best supportive care) werden konnten 6,4% der Patienten in der vorliegenden Studie, während bei Kirchner et al. dieser Anteil bei 20,3% lag, bei Hsu et al. bei 15,2% (Kirchner et al., 2010; Hsu et al., 2010). Einen noch höheren Anteil (38%) an lediglich symptomatisch behandelten Patienten weist das Kollektiv von Huitzil-Mendelez et al. auf, was auf die Selektion von Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium zurückzuführen ist (Huitzil-Mendelez et al., 2010). Somit zeigt das vorliegende Kollektiv im Vergleich mit anderen Studien eine sehr geringe Anzahl an Patienten auf, für die keine Therapiemöglichkeit vorhanden war.

### **6.1.6 Überlebenszeit**

Das mediane Überleben des Großhaderner Gesamtkollektivs lag mit 18,1 Monaten (95%-Konfidenzintervall 15,2-22,2 Monate) im Bereich der Angaben von Kirchner et al. (19 Monate) (Kirchner et al., 2010). Beide Untersuchungen entstammen dem süddeutschen Raum und nahmen keine Selektion bezüglich Tumorstadien vor.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen in der Literatur zu findenden Patientenkollektive ist der Vergleich der Gesamtüberlebensraten problematisch. Die Patienten der Studie von Schöniger-Hekele et al. überlebten acht Monate, die von Chevret et al. 4,3 Monate, während Studien aus Italien und Portugal mediane Überlebenszeiten von 20 - 25,7 Monaten ermittelten (Schöniger-Hekele et al., 2001; Chevret et al., 1999; The CLIP Investigators, 1998; Martins et al., 2006; Grieco et al., 2005). The CLIP Investigators beobachteten in der prospektiven Validierung des CLIP-Scores ein medianes Überleben von nur noch elf Monaten (The CLIP Investigators, 2000). Studien mit ausgewählten Kollektiven im frühen bis mittleren Tumorstadium verzeichnen erwartungsgemäß höhere Überlebensraten (Grieco et al., 2005; Yang et al., 2011). Die 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten bei Yang et al. liegen mit 84%, 62% und 51,8% versus 63%, 29% und 17% deutlich über denen des vorliegenden Kollektivs (Yang et al., 2011).

## **6.2 Klinische Parameter**

### **6.2.1 Leberzirrhose**

Knapp 84% der Patienten des vorliegenden Kollektivs wiesen eine Leberzirrhose auf, was mit den Ergebnissen anderer europäischer Studien konform geht, in denen ebenfalls bei über 80% der Studienpopulation eine zirrhatische Leber gefunden wurde (Caselitz et al., 2004; Schöniger-Hekele et al., 2001; The CLIP Investigators, 1998; Kubicka et al., 2000; Greten et al., 2005). Dies bestätigt, dass sich in Europa das HCC überwiegend in einer zirrhatischen Leber entwickelt. Kubicka et al. belegten in einer retrospektiven Studie, die sich auf Epidemiologie sowie Risikofaktoren fokussiert hat, dass eine größere Anzahl von HCC-Patienten mit HCV-Infektion eine Leberzirrhose aufwiesen als HbsAg-positive Patienten (97,8% vs. 80,6%) (Kubicka et al., 2000). Dieses Ergebnis deckt sich mit Studien aus China, wo die höchste Prävalenz an HBV-Infektionen als HCC-Ätiologie (Yuen et al., 2009; Yang et al., 2011) sowie die niedrigste Prävalenz an Leberzirrhosen beschrieben werden (Lei et al., 2006). Der diesem Zusammenhang zugrunde liegende Mechanismus ist die Kanzerogenität des HBV-Virus als solches im



Gegensatz zu den anderen Ursachefaktoren, die über den indirekten Weg der chronischen Entzündung der Leber (Zirrhose) das HCC verursachen. Durch die Inaktivierung von p53 und Induktion der Fas-Ligand-Expression durch das HBx-Protein kann die entartete Zelle einer Elimination entgehen (Ozturk, 1999; Trunant et al., 1995). In Europa liegt unter anderem aufgrund der geringen HBV-Infektionsrate die Prävalenz von HCC in einer nicht zirrhotischen Leber nur bei 11-20% (Kirchner et al., 2010; Chevret et al., 1999; Rabe et al., 2003; Schöniger-Hekele et al., 2001).

Patienten ohne Leberzirrhose hatten mit 28,4 Monaten versus 16,1 Monaten einen signifikanten Überlebensvorteil, was den Einfluss der Leberfunktion auf die Prognose deutlich macht, welcher in vielen Studien bestätigt wurde (Caselitz et al., 2004; Collette et al., 2008; Chevret et al., 1999; Tandon und Garcia-Tsao, 2009; Yang et al., 2011).

### **6.2.2 Aszites**

Rund ein Drittel der Patienten litt unter Aszites, davon wiederum die Hälfte in massivem Ausmaß. Probanden ohne Zirrhose und solche mit Leberzirrhose Child A machten zusammen 53,7% des Kollektivs aus, so dass man bei über der Hälfte der Erkrankten von einer kompensierten Leberfunktion ausgehen kann.

Das Kollektiv von Chan et al. lag im vergleichbaren Bereich (35% mit Aszites, 63,7% Child A-Zirrhose) (Chan et al., 2011). Bei Huitzil-Mendelez et al. wiesen nur 18% des Kollektivs Aszites auf, allerdings war der Anteil an Patienten mit Leberzirrhose mit 55% entsprechend niedriger (Huitzil-Mendelez et al., 2010).

Aszites gehört zu den sechs Variablen, welche in der multivariaten Analyse dieser Arbeit als unabhängiger Prognoseparameter identifiziert wurden. Tatsächlich stellt dieser Faktor mit einer Hazard Ratio von 1,580 im Trainingskollektiv sowie 1,568 im Gesamtkollektiv den Parameter mit dem höchsten Risiko dar. Das Bootstrap-Verfahren wählte Aszites in 183 Wiederholungen als Signifikanzparameter.

Aszites ist ein von der Leberparenchymfunktion und dem portalen Hypertonus abhängiger Parameter und als solcher Bestandteil der Okuda-Klassifikation, des Child-Pugh-Scores und dadurch indirekt auch des CLIP-, BCLC- und JIS-Scores, welche den Child-Pugh-Score berücksichtigen (Pugh et al., 1973; Okuda et al., 1985; The CLIP Investigators, 1998 & 2000; Llovet et al., 1999; Kudo et al., 2003 & 2004). Eine Vielzahl von Studien ermittelte Aszites als Signifikanzfaktor sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse (Caselitz et al., 2004; Leung et al., 2002; Chevret et al., 1999;ournoux-Facon et al., 2011; Grieco et al., 2005). Neu im Vergleich zu den genannten Studien ist in der vorliegenden Untersuchung die Differenzierung bei bestehendem Aszites

nach seinem Ausmaß (mäßig, massiv), welches einen signifikanten Einfluss auf das Überleben mit sich brachte (11,1 vs. 3,3 Monate). Der alleinige Nachweis von Aszites (ja vs. nein), wie im Okuda-Score enthalten, ist demnach nicht ausreichend. Die Differenzierung nach einem leichteren und schweren Grad analog des Child-Pugh-Scores (Pugh et al., 1973) sollte für ein aussagekräftiges Staging System maßgebend sein.

### 6.2.3 ECOG

92,6% des Kollektivs zeigten einen ECOG von 0 oder 1, was im Bereich anderer Studien liegt, die ebenfalls nicht selektierte Patientenkollektive von großer Heterogenität umfassen. Huitzil-Mendelez et al. konnten 80% ihrer Patienten ECOG 0 oder 1 zuordnen, bei Chan et al. waren es 67,2% (Huitzil-Mendelez et al., 2010; Chan et al., 2011).

Dhanasekaran et al. untersuchten Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem HCC, die mit der Kombination aus Chemoembolisation und Drug Eluting Beads (DEB) behandelt wurden (Dhanasekaran et al., 2010). 96% des Kollektivs wiesen trotz des fortgeschrittenen Tumorstadiums ECOG 0 oder 1 auf. Diese Zahlen belegen, dass viele HCC-Patienten sich bei Diagnosestellung noch in einem relativ guten Allgemeinzustand befinden.

Der Allgemeinzustand des Patienten ist mit dem ECOG Performance Status Bestandteil des BCLC-Scores sowie mit dem Karnofsky-Index Bestandteil des GETCH-Scores (Llovet et al., 1999; Chevret et al., 1999). Der BCLC-Score unterteilt Patienten mit einem ECOG von 0 in die Stadien A oder B (abhängig von Tumorstadium und der Leberfunktion), Patienten mit ECOG 1 oder 2 in Stadium C und mit ECOG 3 oder 4 in Stadium D (Llovet et al., 1999).

Analog wurde in vorliegender Studie ebenfalls ein signifikanter Überlebensunterschied für Erkrankte mit ECOG 0 vs. ECOG 1 festgestellt (medianes Überleben 22,9 vs. 13,7 Monate), der Vergleich ECOG 1 vs. ECOG 2 ergab hingegen keine Signifikanz, was am ehesten an der geringen Fallzahl von ECOG  $\geq 2$  liegen dürfte. Yang et al. ermittelten in der multivariaten Analyse eine statistische Signifikanz im Vergleich von Patienten mit ECOG 0 vs. ECOG 1-2 (Yang et al., 2011). Dies belegt, dass neben der Leberfunktion der Allgemeinzustand des Patienten ein wichtiger Prädiktor für das Überleben ist, welcher den Tumor nicht direkt beeinflusst. Dennoch wird er bei den übrigen untersuchten Staging Systemen nicht beachtet. Ein Grund dafür dürfte die Einstufung in den ECOG-Status sein, der ein gewisser Interpretationsspielraum obliegt, was die Reproduzierbarkeit einschränkt. Dennoch gehörte er in 75% der von Tandon und Garcia-Tsao analysierten Studien zu den ersten fünf Prognosefaktoren (Tandon und Garcia-Tsao, 2009).

### 6.2.4 Portale Hypertension

Knapp zwei Drittel (63,7%) aller Patienten zeigten bei Diagnosestellung eine portale Hypertension. Bei Yang et al. waren es nur 34,9%, allerdings bestand dieses Kollektiv aus 958 kurativ behandelten Patienten (Yang et al., 2011).

Vor allem die retrospektive Erhebung der Daten gestaltet sich aufgrund der uneinheitlichen Definition schwierig. Meist werden nur Ösophagusvarizen bzw. eine Splenomegalie mit einer Thrombozytenzahl  $< 100000 /\mu\text{l}$  als Zeichen einer portalen Hypertension erfasst (Cammà et al., 2008; Huitzil-Mendelez et al., 2010; Chevret et al., 1999).

Als eine der frühesten und komplikationsreichsten Folgen der Leberzirrhose (Pinzani et al., 2011) erhöhte die portale Hypertension auch bei vorliegendem Patientenkollektiv das Sterberisiko signifikant (25,6 Monate vs. 16,1 Monate).

Der BCLC-Score ist bisher das einzige Staging System, das diesen Prognosefaktor berücksichtigt (Llovet et al., 1999).

### 6.2.5 Pfortaderthrombose

18,5% des vorliegenden Kollektivs hatten eine Pfortaderthrombose (13,5% Teilthrombose, 5,0% vollständig). Ähnlich setzte sich das Kollektiv bei „The CLIP Investigators“ zusammen (13,8% teilweise und 7,6% vollständig) (The CLIP Investigators, 2000). Kirchner et al. stellten bei 16,6% der Patienten eine Pfortaderthrombose fest, wobei keine Differenzierung zwischen vollständiger und Teilthrombose vorgenommen wurde (Kirchner et al., 2010).

Eine größere Anzahl an Patienten mit Pfortaderthrombose von 30% wurde bei Huitzil-Mendelez et al. dokumentiert (Huitzil-Mendelez et al., 2010). Dies lässt sich mit dem ausgewählten Studienkollektiv begründen, welches Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium umfasst.

Die Pfortaderthrombose zeigte in dieser Arbeit einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit, wobei die Differenzierung zwischen vollständiger und Teilthrombose keine Rolle spielte. Ebenso wird in CLIP- und GETCH-Score die Pfortaderthrombose als unabhängiger Prognosefaktor ohne Unterscheidung nach vollständiger und Teilthrombose berücksichtigt (Chevret et al., 1999; The CLIP Investigators, 1998). Im Review von Tandon und Garcia-Tsao befand sich die Pfortaderthrombose in den meisten analysierten Studien (22) unter den besten sechs signifikanten Prognoseindikatoren (Tandon und Garcia-Tsao, 2009).

## 6.3 Tumorassoziierte Parameter

### 6.3.1 Tumorausdehnung und Anzahl der Tumorknoten

Die Arbeit von Kirchner et al. ist in Bezug auf Aktualität, Epidemiologie und Ätiologie und wegen der fehlenden Begrenzung auf eine bestimmte Therapiemaßnahme am besten mit der vorliegenden Studie vergleichbar (Kirchner et al., 2010). 38,5% der Patienten der vorliegenden Untersuchung zeigten nur einen singulären Knoten, wobei mit 33,8% fast die gleiche Anzahl an Patienten mindestens vier Knoten aufwies. Kirchner et al. stellten bei 53,4% der Patienten einen singulären Knoten fest, ein multifokales oder diffuses HCC wurde bei 38,5% diagnostiziert. Die Tumorausdehnung war kategorisiert nach Herden  $\leq 20$  mm, 20-50 mm, 51-100 mm sowie  $> 100$  mm. 39% bzw. 32,4% der Patienten konnten dabei der zweiten oder dritten Gruppe zugeordnet werden. Höhere Werte wurden im Vergleich dazu in der vorliegenden Studie dokumentiert: 47,3% der HCC-Tumoren waren multifokal mit drei Knoten  $> 3$  cm, mehr als drei Knoten oder einem Knoten  $> 5$  cm. 27,2% wiesen Lymphknoten-, Fernmetastasen oder eine Pfortaderinfiltration auf.

Die Kategorisierung der Tumorausdehnung richtet sich in vorliegender Arbeit nach der Einteilung im BCLC-Score (Llovet et al., 1999). Die Einordnung der Ergebnisse im Vergleich mit anderen Studien gestaltet sich wegen der meist unterschiedlichen Wahl der Grenzwerte problematisch. Kirchner et al. differenzierten Knoten  $< 30$  mm vs.  $> 30$  mm, Caselitz et al. dokumentierten die Größe des punktierten Herdes ( $< 3$  cm, 3–5 cm,  $> 5$  cm) und bei Grieco et al. wurde ein Grenzwert von 3,7 cm gewählt (Kirchner et al., 2010; Caselitz et al., 2004; Grieco et al., 2005). Yang et al. unterschieden zwischen Herden  $< 5$  cm vs.  $> 5$  cm, wobei sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse statistische Signifikanz nachgewiesen wurde (Yang et al., 2011). Nach Tandon und Garcia-Tsao gehört die Tumorausdehnung in den meisten Studien zu den top fünf Prognosefaktoren (Tandon und Garcia-Tsao, 2009).

Auch die vorliegende Studie bestätigt den signifikanten Einfluss der Tumorausdehnung auf die Überlebenszeit. Da der Vergleich zwischen einem singulären Knoten  $\leq 2$  cm vs. singulärer Knoten  $\leq 5$  cm bzw. drei Knoten  $\leq 3$  cm keine Signifikanz ergab, kann man davon ausgehen, dass bei kleinen Tumorknoten die exakte Größe keine bedeutende Rolle spielt. Dieses Ergebnis lässt die Wahl des Grenzwertes von 5 cm in der Studie von Yang et al. plausibel erscheinen (Yang et al., 2011).

Die TNM-Klassifikation berücksichtigt ebenfalls die Tumorgröße und untermauert deren Rolle als unabhängiger Einflussfaktor (Wittekind et al., 2005; Wittekind und Meyer, 2010).

Die Anzahl der Tumorknoten bewirkte bei vorliegendem Kollektiv einen signifikanten Überlebensvorteil, wenn weniger als vier Herde vorhanden waren. Ob es sich dabei um einen oder zwei Knoten handelte, spielte keine entscheidende Rolle.

In anderen Studien werden oft nur singuläre vs. multiple Knoten unterschieden (Kirchner et al., 2010; Yang et al., 2011; Huitzil-Mendelez et al., 2010; Noda et al., 2009). In diesen Studien wurde die Anzahl der Tumorknoten in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognoseparameter identifiziert. Zu diskutieren wäre dabei, ob eine höhere Anzahl von Herden auf eine intrahepatische Metastasierung (Satellitenmetastasen) zurückzuführen ist und somit auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hinweist, welches eine verkürzte Überlebenszeit mit sich bringt, oder ob es sich um simultane HCCs handelt, die aufgrund der länger bestehenden Lebererkrankung entstanden sind.

Auch die TNM-Klassifikation (Wittekind et al., 2005; Wittekind und Meyer, 2010) und der CLIP-Score (The CLIP Investigators, 1998 & 2000) unterscheiden singulär vs. multiple Knoten. Die BCLC-Klassifikation differenziert am genauesten zwischen singulär vs. drei Knoten  $\leq 3$  cm und multiplen Knoten mit großer Ausdehnung (Llovet et al., 1999). Die übrigen Staging Systeme berücksichtigen die Zahl der Tumorknoten nicht.

### 6.3.2 Tumorbefall

Bei 12,6% der Patienten waren mehr als 50% des Lebervolumens von Tumor durchsetzt. Die Studie zur Entwicklung des CLIP-Scores umfasste mit 21% einen größeren Anteil und bei Huitzil-Mendelez et al. war der Anteil mit 30% mehr als doppelt so hoch (The CLIP Investigators, 1998; Huitzil-Mendelez et al., 2010).

Der Tumorbefall ( $< 50\%$  vs.  $> 50\%$  des Lebervolumens) wird im Okuda-Score, im CLIP-Score sowie in der BCLC-Klassifikation berücksichtigt (Okuda et al., 1985; The CLIP Investigators, 1998 & 2000; Llovet et al., 1999). Die univariate Analyse der vorliegenden Studie zeigt eine signifikante Auswirkung auf die Überlebenszeit. Auch Collette et al. ermittelten hohe Signifikanz ( $p < 0,0001$ ), wobei der Tumorbefall im Unterschied zu vorliegender Untersuchung dort auch in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert wurde, ebenso wie bei Schöniger-Hekele et al. (Collette et al., 2008; Schöniger-Hekele et al., 2001). Bei Huitzil-Mendelez et al. hingegen war der Tumorbefall analog zur vorliegenden Studie multivariat nicht signifikant (Huitzil-Mendelez et al., 2010).

Demnach wird der Tumorbefall in der Literatur oftmals gar nicht berücksichtigt bzw. liefert sehr unterschiedliche Ergebnisse. Ein Grund dafür mag die Problematik bei der Erfassung dieses Parameters sein, wobei die Tumorgöße in Relation zur Größe des Lebervolumens betrachtet werden muss. Physiologisch bedingt kann das Lebervolumen allerdings variieren. Außerdem geht die chronische Entzündung bei Leberzirrhose häufig mit einer Größenabnahme der Leber einher, was die Beurteilung des tatsächlichen Tumorbefalls erschwert.

### **6.3.3 Makroskopische Gefäßinfiltration**

Eine makroskopische Gefäßinfiltration wiesen 20,1% des Kollektivs auf. Huitzil-Mendelez et al. diagnostizierten bei 36% eine vaskuläre Invasion, wobei Patienten in fortgeschrittenem Tumorstadium untersucht wurden (Huitzil-Mendelez et al., 2010). Yang et al. verzeichneten bei ihrem Kollektiv resezierter HCC-Patienten mit 15,9% einen entsprechend geringeren Anteil an Gefäßinvasionen (Yang et al., 2011).

Patienten ohne makroskopische Gefäßinfiltration hatten in vorliegender Untersuchung einen signifikanten Überlebensvorteil (22,5 vs. 6,0 Monate).

Die Bedeutung dieses Faktors zeigt die Vielzahl der Staging Systeme, die diesen Parameter berücksichtigen. Es muss unterschieden werden zwischen Scores, welche die Gefäßinfiltration als solche betrachten (TNM-Klassifikation und JIS-Score) im Gegensatz zum CLIP-, BCLC- und GETCH-Score, bei denen nur die Pfortader über den Parameter Pfortaderthrombose betrachtet wird (Wittekind et al., 2005; Kudo et al., 2003 & 2004; The CLIP Investigators, 1998 & 2000; Llovet et al., 1999; Chevret et al., 1999). Die Pfortader ist allerdings das am häufigsten von der Tumordinfiltration betroffene Gefäß. Chevret et al. stellten für 33,6% der Patienten eine Pfortaderthrombose dar und nur bei 5,5% eine Obstruktion der Arteria hepatica (Chevret et al., 1999). Eine weitere Studie an resezierten HCC-Patienten diagnostizierte in 152 Fällen (15,9%) eine makroskopische Gefäßinfiltration, wobei das betroffene Gefäß bei 133 Fällen die Pfortader war (Yang et al., 2011). Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da aufgrund der Versorgung des HCC aus der Arteria hepatica die Vermutung naheliegt, dass der Tumor primär dieses Gefäß infiltriert.

In den Studien von Lei et al., Yang et al. und Vauthey et al. war die makroskopische Gefäßinfiltration ein multivariat unabhängiger Prognoseparameter, wobei in allen drei Studien für diesen Faktor die höchste Hazard Ratio berechnet wurde. Die Gefäßinvasion war demnach im Vergleich zu allen anderen Parametern mit dem größten Risiko verbunden (Lei et al., 2006; Yang et al., 2011; Vauthey et al., 2002).

Einzig der Okuda-Score lässt die makroskopische Gefäßinvasion als Prognosefaktor außer Acht und schneidet in vielen Untersuchungen im Vergleich zu den anderen Staging Systemen entsprechend schlechter ab (Yang et al., 2011; Levy et al., 2002; Collette et al., 2008). Der Child-Pugh-Score kann als Einteilungssystem für Patienten mit Leberzirrhose diese Variable naturgemäß nicht berücksichtigen.

#### **6.3.4 Lymphknoten- und Fernmetastasen**

Die Erfassung der Lymphknotenmetastasen bringt Schwierigkeiten mit sich, da bei fehlender histologischer Sicherung kein sicherer Nachweis erbracht werden kann und Lymphknoten, die ab einer Größe von 1 cm als suspekt zu werten sind, dennoch nicht sicher als Lymphknotenmetastasen angesehen werden können. Ein vergrößerter Lymphknoten kann ebenso Zeichen für eine chronische Entzündung sein, z.B. bei HCV-Infektion. Eine allgemein gültige Größe als sicherer Beweis für eine nodale Metastasierung existiert nicht. In vorliegender Studie wurden bei 28,2% der Patienten Lymphknoten > 1 cm festgestellt. Kirchner et al. diagnostizierten bei 12,9% der Patienten Lymphknotenmetastasen, Rabe et al. bei 11% (Kirchner et al., 2010; Rabe et al., 2003). Die geringeren Werte dieser Studien sind mit der Datenerfassung zu erklären, da explizit von Lymphknotenmetastasen gesprochen wird und nicht von Lymphknotengröße. Greten et al. setzten ebenso wie die vorliegende Studie den Cut-Off auf 1 cm und stellten bei 67,9% der Patienten vergrößerte Lymphknoten fest (Greten et al., 2005).

Der hohe Prozentsatz steht in Zusammenhang mit der geografischen Lage: In niedrigendemischen Gebieten, wo aufgrund fehlender Surveillance-Programme die Erstdiagnose meist im fortgeschrittenem Tumorstadium gestellt wird, finden sich entsprechend höhere Patientenzahlen mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen, obwohl das HCC im Gegensatz zu anderen malignen Karzinomen relativ selten bzw. spät in andere Organe metastasiert (Liaw et al., 1986; Yang et al., 2011; Parkin et al., 2005).

Fernmetastasen wurden bei 6,4% der Patienten des vorliegenden Kollektivs dokumentiert, ähnlich bei Kirchner et al. und Rabe et al. (7% bzw. 8% M1) (Kirchner et al., 2010; Rabe et al., 2003).

Patienten mit Lymphknoten < 1 cm zeigten mit 20,1 Monaten vs. 15,8 Monaten eine signifikant längere Überlebenszeit als Patienten mit dem Vorliegen von pathologisch vergrößerten Lymphknoten. Als Bestandteil der TNM-Klassifikation ist dies eine häufig untersuchte Variable (Wittekind et al., 2005). Kirchner et al. belegten univariat statistische Signifikanz, Schöniger-Hekele et al. auch multivariat (Kirchner et al., 2010; Schöniger-Hekele et al., 2001). Nach Tandon und Garcia-Tsao wurde die Lymphknotenme-

tastasierung nur in einer Studie untersucht, gehörte dort allerdings zu den ersten fünf signifikanten Einflussfaktoren (Tandon und Garcia-Tsao, 2009).

Allerdings gibt es Studien, welche den signifikanten Einfluss der Lymphknotengröße nicht bestätigen konnten (Cho et al., 2008; Rabe et al., 2003). Diese Differenzen sind wiederum auf die Schwierigkeit bei der Erfassung dieses Parameters durch fehlenden sicheren Nachweis ohne chirurgisches Vorgehen zurückzuführen.

Fernmetastasen wurden in dieser Arbeit univariat als signifikanter Prognoseparameter ermittelt (20,1 Monate mit vs. 6,2 Monate ohne).

Die Tatsache, dass nur TNM- und BCLC-Klassifikation diesen Faktor enthalten (Wittekind et al., 2005; Wittekind und Meyer, 2010; Llovet et al., 1999), belegt wiederum die Besonderheit des HCC im Vergleich zu anderen soliden Tumoren, bei denen die Fernmetastasierung automatisch das Stadium mit der ungünstigsten Prognose definiert.

Analog zu vielen anderen Publikationen ergab sich in der vorliegenden Studie zwar univariate, aber keine multivariate Signifikanz für das Vorliegen von Fernmetastasen (Schöniger-Hekele et al., 2001; Tournoux-Facon et al., 2011; Collette et al., 2008). Bei Yang et al. wurde allerdings auch in der multivariaten Analyse unabhängige prognostische Relevanz nachgewiesen (Yang et al., 2011).

#### **6.4 Laborchemische Parameter**

Ein bedeutender Unterschied der vorliegenden Studie zu vielen anderen Publikationen ist die Untersuchung einer Vielzahl von laborchemischen Parametern. Zusätzlich zu den Laborwerten, die bereits in den untersuchten Staging Systemen enthalten sind, wurden weitere Parameter erhoben (GOT/AST, GPT/ALT, Ammoniak, CRP, LDH, Kreatinin, Hämoglobin, Ferritin, Thrombozyten), denen in verschiedenen Publikationen eine prognostische Bedeutung zugeschrieben wurde (Nagaoka et al., 2007; Hashimoto et al., 2005; Kamath et al., 2001; Kim et al., 2004; Yang et al., 2011; Poon et al., 2000; Huitzil-Mendelez et al., 2010; Nagasue et al., 1999; Ju et al., 2009; Shin et al., 2011; Ikeda et al., 2004; Chen et al., 2010). Das steigende Interesse an der prognostischen Bedeutung von laborchemischen Parametern zeigt auch eine aktuelle Studie aus China, die ebenfalls eine große Zahl an verschiedenen Laborparametern untersuchte (Yang et al., 2011) sowie weitere Studien, die den Einfluss verschiedener Blutwerte auf das Überleben von HCC-Patienten erforschten (Nagaoka et al., 2007; Hashimoto et al., 2005; Ju et al., 2009). Die im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren steigende Bedeutung dieser Variablen für die Prognose ist im Zusammenhang mit der Bedeutung der Leber als zentralem Stoffwechselorgan zu sehen, primär in ihrer Aufgabe bei Synthese, Speiche-



rung und Abbau verschiedenster Stoffe (Entgiftung) sowie ihrer Rolle in der Regulation des Vitamin- und Spurenelementstoffwechsels.

#### **6.4.1 AFP**

AFP wurde als unabhängiger Prognoseparameter identifiziert und in das neue Münchner Modell aufgenommen. Im Bootstrap-Verfahren lag AFP mit 195 Wiederholungen nach CRP an zweiter Stelle der unabhängigen Parameter und mit einer Hazard Ratio von 1,455 (für das Trainingskollektiv) an dritter Stelle als das Überleben negativ beeinflussende Variable nach Aszites und Tumorausdehnung. In der univariaten Analyse ergaben sich zwischen der zweiten (6,65-40,45 ng/ml) und dritten (40,45-423,0 ng/ml) sowie der dritten und vierten Quartile jeweils signifikante Unterschiede. Auch eine Vielzahl anderer Studien belegte diese prognostische Aussagekraft, wobei die Werte der Cut-Offs von 14 ng/ml bis 500 ng/ml variieren (Vauthey et al., 2002; Hao et al., 2009; Grieco et al., 2005; Pompili et al., 2001; The CLIP Investigators, 1998; Chevret et al., 1999; Yang et al., 2011; Tandon und Garcia-Tsao, 2009).

Riaz et al. bestätigten AFP als zuverlässigen Indikator für Therapieerfolg, TTP und Überlebenszeit (Riaz et al., 2009). Yang et al. konnten bei einem Cut-Off von 400 ng/ml nur in der univariaten Analyse Signifikanz feststellen, Kirchner et al. (Cut-Off 500 ng/ml), Huitzil-Mendelez et al. (stetig) sowie Collette et al. (Cut-Off 200 µg/l) auch in der multivariaten Analyse (Yang et al., 2011; Kirchner et al., 2010; Huitzil-Mendelez et al., 2010; Collette et al., 2008). Dennoch berücksichtigen mit CLIP und GETCH nur zwei der etablierten Prognosescores den AFP-Wert (The CLIP Investigators, 1998 & 2000; Chevret et al., 1999).

#### **6.4.2 Bilirubin**

Sowohl als kategorische wie auch als lineare Variable ließ sich Bilirubin mit 179 Wiederholungen im Bootstrap-Verfahren (Hazard Ratio 1,455 für das Gesamtkollektiv) als multivariat unabhängiger Prognoseparameter bestätigen und wurde in das neu eingeführte Münchner Modell aufgenommen. Patienten der vierten Quartile mit einem Wert von > 2,2 mg/dl zeigten mit 9,1 Monaten ein signifikant geringeres Überleben als Patienten der dritten Quartile (1,3-2,2 mg/dl) mit 17,2 Monaten.

Bilirubin ist ein Indikator für die Leber- und Gallenfunktion und deshalb bei Leberzirrhose oft erhöht (Pugh et al., 1973). Entsprechend häufig wird dieser Faktor in Studien zur Analyse prognostischer Parameter des HCC berücksichtigt: Nach Tandon und Garcia-

Tsao war Bilirubin einer der sechs häufigsten identifizierten Prognosefaktoren, wobei er in 63% der Untersuchungen unter die ersten fünf signifikanten Parameter gelangte (Tandon und Garcia-Tsao, 2009). Abgesehen von der TNM-Klassifikation geht Bilirubin direkt (Okuda et al., 1985; Chevret et al., 1999) oder indirekt (The CLIP Investigators, 1998 & 2000; Llovet et al., 1999; Kudo et al., 2003 & 2004) in alle hier untersuchten Prognosescores ein.

Auch das von Yang et al. neu präsentierte Modell enthält Bilirubin mit einem Cut-Off von  $\leq / > 17 \mu\text{mol/l}$ , ebenso belegten Kirchner et al. dessen unabhängige Aussagekraft in der multivariaten Analyse (Yang et al., 2011; Kirchner et al., 2010).

### 6.4.3 Alkalische Phosphatase

Univariate, aber nicht multivariate Signifikanz ergab sich für Alkalische Phosphatase. Das Überleben der Patienten der zweiten Quartile (95,0-142,0 U/l) war mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 24% signifikant höher im Vergleich mit der Gruppe der dritten Quartile (142,0-209,0 U/l) mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 13% bzw. der vierten Quartile (5-Jahres Überlebensrate von 6%). Auch Yang et al. fanden AP als signifikanten Faktor in der univariaten Analyse bei einem Cut-Off von 130 U/l (Yang et al., 2011). Nur wenige Studien konnten auch multivariat unabhängige Aussagekraft für AP nachweisen. Chevret et al. ermittelten für einen AP-Wert, der doppelt so hoch war wie der Normalwert, unabhängige prognostische Aussagekraft im Cox-Regressions Modell (Chevret et al., 1999). Huitzil-Mendelez et al. sowie Stilwagon et al. bestätigten AP ebenfalls als unabhängigen Prognoseparameter (Huitzil-Mendelez et al., 2010; Stilwagon et al., 1991).

AP wird unter den in dieser Arbeit untersuchten Staging Systemen nur im GETCH-Score berücksichtigt.

### 6.4.4 GOT/AST

Für GOT/AST ergab sich im Vergleich der ersten ( $< 46,0 \text{ U/l}$ ) und zweiten ( $46,0-70,0 \text{ U/l}$ ) Quartile univariat Signifikanz. Der Parameter ist in den etablierten Staging Systemen nicht enthalten.

Die GOT/AST ist ein Marker, dessen Erhöhung neben Skelettmuskelerkrankungen und Herzinfarkten auch Lebererkrankungen anzeigen kann. Kim et al. konnten ein höheres Mortalitätsrisiko für Patienten mit erhöhtem GOT/AST-Wert und einer Lebererkrankung feststellen (Kim et al., 2004). Das signifikante Ergebnis für diesen Wert unterstreicht

wiederum den Einfluss der Leberfunktion auf die Prognose bei HCC-Patienten. Hung et al. stellten einen signifikanten Unterschied des GOT/AST-Wertes zwischen Patienten mit einer minimalen Fibrose im Vergleich zu solchen mit fortgeschrittener fibrosierter Leber fest (Hung et al., 2010).

Zwei neuere Studien untersuchten GOT/AST an einem Kollektiv mit chirurgisch behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten mit fortgeschrittenem HCC, wobei sich dieser Wert auch multivariat als unabhängig erwies. Yang et al. legten einen Cut-Off von 40 U/l fest, in dem von ihnen vorgeschlagenen Eastern-Score ist die GOT/AST ein Bestandteil (Yang et al., 2011; Huitzil-Mendez et al., 2010).

Auch eine weitere Studie identifizierte bei einem Cut-Off von 100 IU/l die GOT/AST als unabhängigen Prognoseparameter (Poon et al., 2000). AST erwies sich in der vorliegenden Arbeit nicht als unabhängig. Eine Ursache könnte die Aufnahme der Laborparameter als stetige Variablen in die multivariate Analyse sein, die sehr viel sensibler ist als die Verwendung von Cut-Offs.

#### **6.4.5 CRP**

Der Entzündungsparameter CRP, ein Akute Phase Protein, zeigte in dieser Arbeit sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse statistische Signifikanz. Dieser Wert war als einziger Faktor in allen 200 Wiederholungen des Bootstrap-Verfahrens signifikant. Diesem Ergebnis gebührt besondere Aufmerksamkeit, da das CRP in keinem der etablierten Prognosescores berücksichtigt wird. Patienten mit niedrigem CRP-Wert zeigten deutlich höhere Überlebensraten als diejenigen mit einem CRP-Wert, der in eine höhere Quartile fiel (medianes Überleben der dritten Quartile 16,1 Monate vs. 5,6 Monate für die vierte Quartile). Die Ergebnisse einer Studie von Hashimoto et al., welche die Rolle des präoperativen CRP-Wertes als Prognosefaktor für das Überleben von chirurgisch behandelten Patienten untersuchten, zeigten übereinstimmend mit der vorliegenden Studie sowohl uni- als multivariate Signifikanz für CRP, wobei ein Cut-Off von 1,0 mg/dl gewählt wurde (Hashimoto et al., 2005). Patienten mit erhöhtem CRP zeigten ein größeres Tumolvolumen und litten häufiger unter einer Pfortaderthrombose als die Vergleichsgruppe. Auch Nagaoka et al. bestätigten CRP als unabhängigen Prognosefaktor bei Verwendung eines Cut-Offs von 3,0 mg/dl (Nagaoka et al., 2007).

Aufgrund der Tatsache, dass das HCC ein Tumor ist, der seinen Ursprung in den Hepatozyten hat, liegt die Vermutung nahe, dass das HCC selbst in der Lage ist, CRP zu produzieren, welches zum Teil durch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine reguliert wird (Hashimoto et al., 2005; Goldman und Liu, 1987; Gabay et al., 1995).

Durch eine zugrunde liegende Leberzirrhose als Resultat der inflammatorischen Einwirkung verschiedenster Ursachen drängt sich jedoch die Frage auf, ob die bei HCC Patienten gefundene CRP-Erhöhung wirklich als Folge des Tumors alleine gewertet werden kann oder ob das Vorhandensein des zirrhotischen Leberparenchyms und die daraus resultierende Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine, z.B. IL-1 zu einem Anstieg des CRP-Serum-Levels führt. Da als Hauptursache für eine Tumorprogression in der Leber die intrahepatische Metastasierung bzw. multizentrische Karzinogenese gesehen wird, ist davon auszugehen, dass die CRP Erhöhung damit einhergeht und deshalb mit Wachstum und Ausbreitung des HCC ansteigt (Poon et al., 1999; Takenaka et al., 1994; Kumada et al., 1997).

#### **6.4.6 Kreatinin**

Auch Kreatinin präsentierte sich als multivariat unabhängiger Prognosefaktor und fand Einzug in das neu präsentierte Münchner Modell. Dies ist von besonderer Bedeutung, als Kreatinin wie das CRP in den etablierten Staging Systemen nicht enthalten ist und sich nur wenige Studien mit diesem Faktor beschäftigen. Als wichtiger Indikator für die Nierenfunktion ist seine Rolle in der Prognose beim HCC noch nicht hinlänglich untersucht.

Eine Studie von Malinchoc et al. untersuchte 231 in den USA mit einem TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) behandelte Patienten und bewies in der multivariaten Analyse unabhängige Aussagekraft für Bilirubin, Kreatinin, INR und Ätiologie der zugrundeliegenden Lebererkrankung (Malinchoc et al., 2000). Basierend auf diesen Parametern entwickelten Kamath et al. ein Modell zur Vorhersage des Überlebens (Kamath et al., 2001). Darauf aufbauend wurde 2002 vom United Network for Organ Sharing (UNOS) der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease) eingeführt, welcher sich als geeignetes Instrument erwies, um Vorhersagen in Bezug auf die Überlebenszeiten im End-Stadium einer Lebererkrankung zu treffen und in der Folge Prioritäten für Organtransplantationen festzulegen (Wiesner et al., 2003; Bambha et al., 2004). Inzwischen ist der MELD-Score ein etabliertes Klassifikationsmodell für Patienten nach der Dringlichkeit für eine Lebertransplantation.

Obwohl die Studien von Kamath et al. und Malinchoc et al. die Bedeutung von Kreatinin an Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung testeten, zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass Kreatinin auch ohne Selektion in Bezug auf Erkrankungsstadien oder bestimmte Therapiemaßnahmen als Prognosefaktor eine wichtige Rolle spielt. Dies gilt nicht nur für Patienten mit Lebererkrankungen allgemein, sondern auch speziell mit

HCC. Auch Kemp et al. identifizierten Kreatinin (logarithmiert) als unabhängigen Prognoseparameter (Kemp et al., 2005). Bei Limquiaco et al. erwies sich Kreatinin mit einem Cut-Off von 1,3 mg/dl ebenso signifikant in der multivariaten Analyse (Limquiaco et al., 2009).

#### **6.4.7 Quick**

Der Quick-Wert (PT = Prothrombin Zeit) ist als Faktor zur Beurteilung der Leberfunktion Bestandteil des Child-Pugh-Scores (Pugh et al., 1973) und damit auch indirekt des CLIP, BCLC und JIS (The CLIP Investigators, 1998 & 2000; Llovet et al., 1999; Kudo et al., 2003 & 2004). Zahlreiche weitere Studien belegen dessen prognostische Aussagekraft (Yang et al., 2011; Tournoux-Facon et al., 2011; Collette et al., 2008). Kirchner et al. ermittelten für Patienten mit einem Quick-Wert < 70% ein medianes Überleben von 15,2 Monaten im Vergleich zu 23,0 Monaten bei Quick > 70% (Kirchner et al., 2010). In der vorliegenden Untersuchung hatten Patienten der zweiten Quartile (65-75%) mit 14,1 Monaten im Vergleich zur dritten Quartile (75-85%) mit 25,3 Monaten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko. In 25% der diesen Faktor untersuchenden Studien ergab sich der Quick-Wert als einer der ersten fünf signifikanten Variablen (Tandon und Garcia-Tsao, 2009). Auch darin zeigt sich wieder die erhebliche Relevanz der Leberfunktion bei der Überlebensprognose von HCC-Patienten.

#### **6.4.8 Albumin**

Albumin ist ein Laborsyntheseparameter. Verschiedene Studien zeigten eine signifikante Assoziation von Albumin mit der Prognose nach Resektion, wobei die Wahl der Cut-Offs stark variiert (Hao et al., 2009; Poon et al., 2000; Chen et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit lieferte Albumin univariat im Vergleich der dritten (3,8 – 4,2 g/dl) und vierten Quartile (> 4,2 g/dl) ein signifikantes Ergebnis. Kirchner et al. ermittelten ebenfalls univariate Signifikanz bei einem Cut-Off von  $\leq$  0,035 g/dl, aber keine Signifikanz in der multivariaten Analyse (Kirchner et al., 2010), ebenso Lei et al. bei einem Cut-Off von  $\leq$  3,6 g/dl (Lei et al., 2006). Dagegen wurde in einer Studie aus China an resezierten Patienten Albumin ( $\leq$  3,5 g/dl) auch als multivariat unabhängiger Prognosefaktor ermittelt und in ein neues Modell mit aufgenommen (Yang et al., 2011).

## 6.5 Weitere Parameter

Die **hepatische Enzephalopathie** (HE) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die Variable ist Bestandteil des Child-Scores (Pugh et al., 1973) und dadurch indirekt auch des CLIP-, BCLC- und JIS-Scores (The CLIP Investigators, 1998 & 2000; Llovet et al., 1999; Kudo et al., 2003 & 2004).

Huitzil-Mendelez et al. stellten bei 2% ihrer Patienten eine HE fest, Velásquez et al. nur bei 0,43%, obwohl deren Studie die Risikofaktoren von Patienten mit HCC und Leberzirrhose untersucht hat, was ein größeres Ausmaß an klinischen Komplikationen infolge der chronischen Lebererkrankung erwarten ließe (Huitzil-Mendelez et al., 2010; Velásquez et al., 2003). Allerdings hatten über 70% der Patienten eine kompensierte Leberzirrhose Child A, welche in der Regel noch keine gravierenden klinischen Erscheinungsbilder mit sich bringt. Mit 22,6% war der Anteil an Patienten mit HE im vorliegenden Kollektiv deutlich höher, eine HE zweiten Grades wiesen allerdings nur 0,8% auf. Dies geht mit dem entsprechend geringen Anteil an dekompenzierten Leberzirrhosen einher (13,4%).

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie dokumentierten Chevret et al. die HE als signifikanten Prognosefaktor (Chevret et al., 1999), ebenso wie eine portugiesische Studie (Martins et al., 2006). Eine Begründung dieser unterschiedlichen Ergebnisse dürfte zum einen in der Schwierigkeit der Erfassung dieser Variable liegen, die sich auf die Einschätzung des klinischen Bildes stützt. Zwar steigt durch einen erhöhten Ammoniakgehalt die Wahrscheinlichkeit für das Bestehen einer hepatischen Enzephalopathie, jedoch sind Grad der Ausprägung und klinisches Erscheinungsbild individuell verschieden und deshalb schwer zu diagnostizieren. Das gilt umso mehr für eine retrospektive Datenerfassung, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurde.

**GPT/ALT** gilt als Marker für die inflammatorische Aktivität der Leber und konnte in Studien als Einflussfaktor auf die Überlebenszeit ermittelt werden (Kim et al., 2004). Tarao et al. zeigten bei erhöhtem Wert Einfluss auf die Rezidivrate (Tarao et al., 1997). Ein geringeres Rezidivrisiko ergab sich bei Nagasue et al. in der univariaten Analyse für Patienten mit erniedrigten GPT/ALT (Nagasue et al., 1999). Poon et al. und Yang et al. ermittelten in der univariaten Analyse prognostische Signifikanz, wobei wiederum die Wahl der Cut-Offs zu beachten ist (100 IU/l bzw. 40 U/l), welche im Gegensatz zur Berechnung mit linearen Variablen, wie in der vorliegenden Arbeit, weniger sensibel ist (Poon et al., 2000; Yang et al., 2011).

In der vorliegenden Studie erwies sich GPT/ALT nicht als signifikanter Prognosefaktor. Verschiedene Studien stimmen mit diesem Ergebnis überein (Ju et al., 2009; Huang et al., 2005).

**Ammoniak**, welches im Rahmen der eingeschränkten Entgiftungsfunktion der Leber ansteigt, bewies keine signifikante Aussagekraft. In der Literatur konnte keine Studie gefunden werden, die sich mit der prognostischen Aussagekraft des Ammoniak-Wertes bei HCC-Patienten befasst hat.

**LDH** war univariat signifikant im Vergleich der zweiten Quartile (191,0-234,0 U/l) mit einer Überlebenszeit von 23,4 Monaten und der dritten Quartile (234,0-281,0 U/l) mit 15,0 Monaten.

In den etablierten Scores ist LDH nicht berücksichtigt und wurde bisher nur selten in Studien zur Identifikation prognostischer Parameter untersucht. Chen et al. bewiesen allerdings in einer aktuellen Studie sowohl uni- als multivariat unabhängige Aussagekraft für LDH bei einem Cut-Off von 100 U/l, wobei Patienten mit HCC und spinalen Metastasen untersucht worden waren (Chen et al., 2010).

**Hämoglobin** zeigte keinen Einfluss auf das Überleben. Dagegen ermittelte eine Studie aus Korea an mit TACE behandelten Patienten einen niedrigen Hb-Wert als uni- und multivariat signifikanten Prädiktor für das Überleben (Shin et al., 2011), ebenso Ikeda et al., allerdings nur in der univariaten Analyse (Ikeda et al., 2004).

Auch die **Thrombozytenanzahl** hatte keinen signifikanten Einfluss, übereinstimmend mit dem Ergebnis von Yang et al. (Yang et al., 2011).

Ebenso zeigte **Ferritin** keine prognostische Aussagekraft und wurde in Studien als Prognoseparameter für das HCC bisher nicht untersucht.

## 6.6 Stadien-Rearrangement und Vergleich der Scores

Alle im vorliegenden Kollektiv untersuchten Staging Systeme zeigten in der univariaten Analyse als Gesamtscores betrachtet statistische Signifikanz. Der Vergleich der Tumorstadien untereinander ergab jedoch nicht immer signifikante Unterschiede, so dass man nicht von einer uneingeschränkten Verwendbarkeit dieser Modelle ausgehen kann. Mit dem Ziel einer Neueinteilung im Sinne einer Feinabstimmung wurden die Scores deshalb nach ihren Einzelpunktgruppen analysiert. Bezüglich dieses Vorgehens unterscheidet sich vorliegende Arbeit von vielen Studien, welche die Prognosemodelle ausschließlich in ihrer Gesamtheit betrachteten, wie z. B. bei Schöniger-Hekele et al., Kirchner et al. und Collette et al. (Schöniger-Hekele et al., 2001; Kirchner et al., 2010; Collette et al., 2008). Cammà et al. dagegen verglichen auch die Subgruppen des

BCLC-, CLIP- und GETCH-Scores und erhielten in Übereinstimmung mit dieser Arbeit keine zufriedenstellenden Ergebnisse bezüglich des diskriminativen Prognosevermögens (Cammà et al., 2008). CLIP-, AJCC TNM-, JIS-, BCLC-, CUPI- und Okuda-Score zeigten in einer Analyse an einem resezierten Patientenkollektiv aus China nicht in allen Subgruppen signifikante Überlebensunterschiede (Yang et al., 2011).

Nach Neueinteilung der Tumorstadien setzte sich bei der Gegenüberstellung der Scores Version 1 der CLIP-Score als bestes System durch. Auch in der Rangfolge der originalen Scores landete der CLIP auf Platz eins. Dieses Ergebnis bestätigt die Resultate aktueller Studien (Huitzil-Mendelez et al., 2010; Cammà et al., 2008; Collette et al., 2008; Ueno et al., 2001; Hsu et al., 2010). Eine japanische Untersuchung an 1508 Patienten ermittelte den CLIP-Score als führendes Staging System für Patienten vor dem Jahr 1991. Nach 1990, seitdem HCC-Erkrankungen häufiger in einem früheren Stadium mit besseren Therapiemöglichkeiten erstdiagnostiziert werden, rückte der JIS-Score an die erste Stelle, während zwischen den Tumorstadien C und D der BCLC-Klassifikation kein signifikanter Überlebensunterschied festgestellt wurde (Toyoda et al., 2005). Vorliegende Arbeit kann diese Ergebnisse bestätigen durch die Validierung sowohl von CLIP- und JIS-Score als beste untersuchte Staging Systeme als auch der BCLC-Klassifikation als Modell mit schlechteren prognostischen Fähigkeiten. Dies ist insofern beachtenswert, da gegenwärtig die BCLC-Klassifikation dennoch von vielen Fachgesellschaften westlicher Länder empfohlen wird (Bruix et al., 2001; Bruix und Sherman, 2005). Andererseits gibt es zahlreiche Studien, welche die BCLC-Klassifikation im Vergleich mit anderen Scores wiederum als bestes Staging System bewerteten (Marrero et al., 2005a; Cillo et al., 2004; Guglielmi et al., 2008). Eine Erklärung für diese Variabilität könnte dabei die Studie von Cammà et al. liefern: Hier hatte zwar der CLIP-Score die beste prognostische Aussagekraft für Patienten mit fortgeschrittenem, unbehandelbarem Tumor, für die Gruppe der Patienten, die eine Therapie erhalten hatte, erwies sich die BCLC-Klassifikation am geeignetsten (Cammà et al., 2008). Auch das Kollektiv von Cillo et al. bestand aus Patienten, die entweder mit Resektion oder PEI behandelt wurden, Guglielmi et al. testeten ein Kollektiv aus mit RFA therapierten Patienten (Cillo et al., 2004; Guglielmi et al., 2008).

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich allerdings nicht auf Probanden mit ausgewählten chirurgischen Therapiemethoden, sondern umfasst vor allem Patienten mit fortgeschrittenem Erkrankungsverlauf. Damit ist das schlechte Abschneiden der BCLC-Klassifikation zu erklären und stimmt überein mit der Studie von Huitzil-Mendelez et al.,



die an einem Patientenkollektiv mit fortgeschrittenem HCC die BCLC-Klassifikation als zweitschlechtesten Score einstuften (Huitzil-Mendelez et al., 2010).

### 6.6.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score ist ein Klassifikationssystem zur Einteilung des Schweregrades von Leberzirrhosen (Pugh et al., 1973). Von den fünf einfließenden Parametern erwiesen sich Aszites und Bilirubin in der multivariaten Analyse als unabhängige Einflussfaktoren. Albumin und Quick waren univariat signifikant. Die meisten Patienten wurden dem Child-Pugh-Stadium A zugeordnet (35,6%), gefolgt von Stadium B (32,9%) und Stadium C (13,4%).

Levy et al. diagnostizierten in einer Studie aus Toronto bei 73% der Patienten eine Leberzirrhose, wobei ebenfalls der größte Anteil (74,3%) Child A aufwies, gefolgt von Child B (19,1%) und Child C (6,6%) (Levy et al., 2002).

Die Identifikation des Child-Pugh-Scores als prognostischen Parameter geht konform mit den Ergebnissen anderer Publikationen (Greten et al., 2005; The CLIP Investigators, 1998; Kirchner et al., 2010). Eine amerikanische Untersuchung zeigte ebenfalls die prognostische Aussagekraft des Child-Scores an mit TACE behandelten Patienten, wobei die 1-Jahres Überlebensraten für das Stadium A, B und C 82%, 75% und 50% betrugen (Dhanasekaran et al., 2010). Yang et al. ermittelten 1-Jahres Überlebensraten von 84,4% bzw. 80,5% für Patienten mit Child A bzw. B (Yang et al., 2011). Die 1-Jahres Überlebensraten in der vorliegenden Arbeit waren mit 77%, 49% und 28% dabei durchgehend etwas geringer als oben zitierte Studien. Die medianen Überlebenszeiten hingegen (24,1 bzw. 11,8 bzw. 5,5 Monate) fielen im Vergleich zur Studie von Kirchner et al. (14 bzw. 7 bzw. 1 Monate) höher aus (Kirchner et al., 2010). Auch Martins et al. bestätigten den Child-Pugh-Score als univariat signifikanten Parameter und damit den hohen Einfluss der Leberfunktion auf die Prognose von HCC-Erkrankungen (Martins et al., 2006). Tandon und Garcia-Tsao fanden den Child-Pugh-Score als vierthäufigsten Parameter unter den ersten fünf Faktoren im Vergleich von 72 Studien (Tandon und Garcia-Tsao, 2009). Nachdem in der vorliegenden Studie der Vergleich der Patienten ohne Leberzirrhose mit solchen in Child-Pugh-Stadium A keinen signifikanten Unterschied im Überleben erbrachte, wurden beide Gruppen bei der Neueinteilung zu einem gemeinsamen Stadium zusammengefasst, während die Gliederung in die Stadien B und C in der ursprünglichen Fassung erhalten blieb. Die Ergebnisse der Gegenüberstellung des Child-Pugh-Scores und der anderen untersuchten Scores belegt die eingeschränkte Aussagekraft der unimodalen Staging Systeme im Vergleich zu den multimo-

dalen Prognosescores. Der Child-Pugh-Score, der keinerlei tumorassoziierte Parameter enthält, stellte sich als Modell mit der geringsten prognostischen Aussagekraft dar, sowohl in seiner ursprünglichen Form als auch nach der Neueinteilung der Stadien.

### **6.6.2 TNM-Klassifikation**

Die TNM-Klassifikation ist neben der Tumorausdehnung (T), welche die Tumorgröße, die Anzahl der Knoten und die Invasion in benachbarte Organe berücksichtigt, durch das Vorhandensein von Lymphknoten (N)- und Fernmetastasen (M) definiert und hat sich als international anerkanntes und etabliertes Staging System für Karzinome durchgesetzt. Dennoch belegte sie in dieser Arbeit in der Rangfolge der originalen als auch der modifizierten (Version 1) Staging Systeme nur den fünften Platz, begründet zum einen durch die Besonderheit des HCC, dessen Prognose im Gegensatz zu anderen Tumoren eben nicht nur von tumorassoziierten Parametern abgängig ist, zum anderen durch die fortgeschrittenen Tumorstadien und begrenzten chirurgischen Therapiemöglichkeiten im vorliegenden Kollektiv.

Dieses Ergebnis bestätigt die Aussagen vieler weiterer Studien, die sowohl in Japan als auch in westlichen Ländern durchgeführt wurden (Ueno et al., 2001; Guglielmi et al., 2008; Huitzil-Mendelez et al., 2010; Marrero et al., 2005a). In zwei Studien an resezierten Patienten konnte sich die TNM-Klassifikation gegenüber anderen Staging Systemen durchsetzen (Lu et al., 2008; Choi et al., 2008). Diese Studien sind jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl sowie der postoperativen Analyse limitiert (Marrero et al., 2010). Die univariate Analyse der vorliegenden Untersuchung ergab für alle Tumorstadien jeweils signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten mit 47,4 Monaten (Stadium I) bzw. 23,4 (Stadium II) bzw. 12,2 (Stadium III) bzw. 5,4 Monate (Stadium IV). Sehr ähnliche Werte verzeichnet die Studie von Marrero et al. mit 22,5 Monate (Stadium II), 16,4 Monate (Stadium III) und 5,9 Monate (Stadium IV), welche auch im Hinblick auf Ätiologie und durchgeführte Therapiemaßnahmen mit der vorliegenden Studie vergleichbar ist (Marrero et al., 2005a).

### **6.6.3 Okuda-Score**

Der Okuda-Score berücksichtigt als erstes multimodales Staging System neben Tumorparametern drei Werte, die den Grad der Zirrhose widerspiegeln. Die Ergebnisse zeigten bei chirurgisch therapierten Patienten ein längeres Überleben als bei medikamentös behandelten Patienten in einem vergleichbaren Stadium. Patienten der Stadien II und

III, die medikamentös behandelt wurden, wiesen eine verlängerte mediane Überlebenszeit auf im Vergleich zu unbehandelten Patienten (Okuda et al., 1985).

In der vorliegenden Studie waren alle Parameter des Okuda-Scores univariat signifikant, wobei sich für Bilirubin und Aszites auch multivariat eine Signifikanz ergab. Übereinstimmend zeigten Kirchner et al. in der univariaten Analyse die prognostische Aussagekraft des Okuda-Scores (Kirchner et al., 2010). Das mediane Überleben war dabei mit elf und zwei Monaten für Stadium II und III vergleichbar mit dem vorliegenden Kollektiv (Stadium II: 10,0 Monate; Stadium III: 2,5 Monate). Patienten in Stadium I, mit 54,2% mehr als die Hälfte, lebten mit 28,6 Monaten länger als die Probanden von Kirchner et al. mit nur 18 Monaten. In einigen Studien bewies der Okuda-Score auch multivariat prognostische Aussagekraft (Guglielmi et al., 2008; Ueno et al., 2001; Huitzil-Mendelez et al., 2010).

Andererseits fehlen dem Okuda-Score wichtige prognostische Parameter wie vaskuläre Invasion, Pfortaderthrombose oder Lymphknoten- und Fernmetastasen. Deshalb wird ihm häufig nur eingeschränkte prognostische Fähigkeit zugeschrieben. Inzwischen werden HCC-Erkrankungen aufgrund verbesserter Diagnosemethoden und Surveillance-Programme früher diagnostiziert. Außerdem haben sich die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten weiterentwickelt (Kolligs et al., 2010; Grieco et al., 2005; Marrero et al., 2010). Der Okuda-Score konnte in einer retrospektiven kanadischen Studie zwei Drittel von 37 nach dem CLIP-Scoring-System eingeteilten Patienten mit schlechter Prognose nicht identifizieren (Levy et al., 2002). Die Ergebnisse einer weiteren Studie waren nicht einmal der TNM-Klassifikation überlegen (Huang et al., 2005).

Nach Analyse der Einzelpunktgruppen ergab sich eine Neueinteilung des Okuda-Scores in nun vier anstatt vorher drei Stadien. Die originale Einteilung könnte damit zu ungenau gewesen sein. Allerdings konnte sich der Okuda auch nach optimierter Stadieneinteilung in der Rangfolge der Scores nicht verbessern. In der Originalfassung war er der drittbeste nach CLIP und JIS, nach Modifikation (Version 1) aller Staging Systeme rückte er auf Platz vier hinter den GETCH-Score.

Im Vergleich zu anderen Untersuchungen erzielte der Okuda in der vorliegenden Studie dennoch relativ gute Ergebnisse, was auf die Heterogenität des Kollektivs zurückzuführen ist, ähnlich wie bei Marrero et al.: Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs lag der Okuda-Score auf Rang drei nach der BCLC-Klassifikation und dem GETCH-Score. Für die Gruppe mit Lebertransplantation rückte er an die vierte Stelle und für die Gruppe ohne Lebertransplantation sogar an den vorletzten von sieben Rängen (Marrero et al., 2005a).

#### 6.6.4 CLIP-Score

Sowohl in der originalen, als auch in der neuen Stadieneinteilung stellte sich der CLIP-Score als bestes Staging System dar, was die Ergebnisse zahlreicher Studien bestätigt. (Huitzil-Mendelez et al., 2010; Collette et al., 2008; Kirchner et al., 2010; Ueno et al., 2001; Siddique et al., 2004; Cammà et al., 2008; Yang et al., 2011; Hsu et al., 2010; Farinati et al., 2000; Levy et al., 2002). Nach Tandon und Garcia-Tsao lag der CLIP in 73% der Publikationen unter den besten fünf Prognosefaktoren (Tandon und Garcia-Tsao, 2008).

Der CLIP-Score wurde in einer retrospektiven Analyse von 435 Patienten aus 16 italienischen Zentren von den CLIP Investigators 1998 eingeführt und von der gleichen Gruppe in einer prospektiven Studie validiert (The CLIP Investigators, 1998 & 2000). Sowohl in Hinblick auf Ätiologie der Leberzirrhose, Patientenzahl als auch Therapiemaßnahmen sind sich das vorliegende Kollektiv und das der CLIP-Studie ähnlich, was eine Begründung für die guten Resultate des CLIP-Scores in dieser Arbeit liefern mag. Der CLIP-Score wurde nicht nur in Europa, sondern auch im mittleren Osten, den USA, Kanada und Japan extern validiert (Siddique et al., 2004; Huitzil-Mendelez et al., 2010; Levy et al., 2002; Ueno et al., 2001), wobei sich die jeweiligen Kollektive von der ursprünglichen Kohorte beispielsweise in Hinblick auf die zugrunde liegende Ätiologie unterscheiden (Levy et al., 2002).

Eine Studie aus China entwickelte mit Hilfe der ROC-Analyse ein neues Staging Modell an einem Kollektiv resezierter Patienten. In Bezug auf die 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten zeigte der CLIP-Score nach dem neu aufgestellten Modell die beste Aussagekraft (Yang et al., 2011). Chan et al. identifizierten anhand des  $\chi^2$ -Tests den CLIP-Score als bestes Modell zur Vorhersage der 6- und 12-Monats Überlebensraten, während der CUPI-Score beste Ergebnisse für die 3-Monats Überlebensrate aufwies. Der CUPI-Score wurde 2002 in China entwickelt und kombiniert die TNM-Klassifikation mit den Parametern Bilirubin, Aszites, Alkalischer Phosphatase, AFP und einem asymptomatischen Krankheitsbild zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Leung et al., 2002). Der CLIP-Score hatte den geringsten und damit besten AIC-Wert (Chan et al., 2011).

Über die Child-Pugh-Klassifikation berücksichtigt der CLIP indirekt die Leberfunktion und zusätzlich die Tumormorphologie, charakterisiert durch Anzahl der Tumorknoten und Tumorbefall, AFP und Pfortaderthrombose. Diese Variablen erwiesen sich in vorliegender Studie als univariat signifikant. Die über den Child Pugh indirekt einfließenden Parameter waren mit Ausnahme der hepatischen Enzephalopathie univariat signifikant.

Mit Aszites, Bilirubin und AFP sind drei der sechs multivariat unabhängigen Parameter im CLIP-Score vertreten.

Eine Studie aus Taiwan erhielt bei der Analyse von 36 Untergruppen des CLIP-Scores signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten innerhalb desselben Tumorstadiums und zwar umso ausgeprägter, je niedriger der Score (Lin et al., 2009). Diese Differenzen hängen damit zusammen, dass die Einflussfaktoren des Scores nicht äquivalent zu gewichten sind. Eine Pfortaderthrombose brachte beispielsweise eine deutlich schlechtere Prognose mit sich, da das Risiko von intra- und extrahepatischer Metastasierung erhöht ist. Demnach kann keine pauschale prognostische Aussage basierend auf dem jeweiligen Tumorstadium getroffen werden. Vielmehr muss man dessen Heterogenität beachten (Lin et al., 2009). Vor allem resezierbare und für eine Lebertransplantation in Frage kommende Fälle finden im CLIP-Score keine regelrechte Zuordnung. Kudo et al. fanden keinen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten innerhalb der Gruppen 3 bis 6 (Kudo et al., 2004). Eine amerikanische Studie konnte die Einzelstadien 1, 2 und 3 nicht differenzieren (Marrero et al., 2005a) und Yang et al. wiederum erhielten keine Signifikanz für die Stadien 4 vs. 5 (Yang et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen von 0 vs. 1 bzw. 5 vs. 6 festgestellt, weshalb diese Punkte zu je einem Stadium zusammengefasst wurden. Die optimierte Fassung des CLIP-Scores besteht damit aus fünf anstatt sieben Stadien. Die univariate Analyse ergab mediane Überlebenszeiten von 63,8 (0 Punkte), 28,6 (1 Punkt), 14,4 (2 Punkte), 9,2 (3 Punkte) und 3,3 Monate (4 – 6 Punkte). Auch bei der prospektiven Validierung der CLIP-Gruppe (The CLIP Investigators, 2000) wurden die Stadien 4 - 6 zusammengefasst. Mit 35,7 (0 Punkte) bzw. 22,1 (1 Punkt) bzw. 8,5 (2 Punkte) bzw. 6,9 (3 Punkte) und 3,2 Monate (4 – 6 Punkte) fielen die medianen Überlebenszeiten geringer aus. Deutlich höhere Werte ergab eine Studie an 662 japanischen Patienten, wobei Pons et al. diese Diskrepanzen als kompromittierenden Faktor für externe Validierung bezeichneten (Ueno et al., 2001; Pons et al., 2005).

Cammà und Cabibbo würdigten den CLIP-Score als bevorzugtes Staging System vor allem für Patienten in fortgeschrittenem Tumorstadium ohne Therapieoption, während für Kollektive in frühen und behandelbaren HCC-Stadien die BCLC-Klassifikation bessere Ergebnisse erzielte (Cammà und Cabibbo, 2009). Ueno et al. ermittelten in einer retrospektiven Studie an 662 Patienten aus vier japanischen Zentren im Vergleich mit dem Okuda-Score und der TNM-Klassifikation für den CLIP-Score die beste prognostische Genauigkeit, wobei es sich vornehmlich um Erkrankte in fortgeschrittenem Tumorstadi-

um handelte, die mit TACE behandelt wurden (Ueno et al., 2001). TACE war in dem vorliegenden Kollektiv ebenfalls die häufigste Therapieform. Eine weitere Studie an Patienten in fortgeschrittenem Stadium vorwiegend basierend auf alkoholischer Leberzirrhose bestätigte dieses Ergebnis (Collette et al., 2008). In einer groß angelegten, prospektiven Studie an 1713 Patienten aus Taiwan erwies sich der CLIP-Score für Patienten sowohl in frühem als auch fortgeschrittenem Tumorstadium als bestes Modell. Zum Vergleich über das AIC-Kriterium standen TNM-Klassifikation, JIS-, BCLC- und Tokyo-Score. Für alle Untergruppen ergab sich ein signifikant diskriminatives Prognosevermögen (Hsu et al., 2010).

### 6.6.5 BCLC-Score

Die BCLC-Klassifikation (Llovet et al., 1999) zeigte im Vergleich zu den anderen Modellen nur geringe prognostische Fähigkeit. Im Vergleich der originalen Staging Systeme kam der BCLC-Score auf den vorletzten Rang, was auch die Ergebnisse von Huitzil-Mendelez et al. bestätigt. Eine Ursache sahen die Autoren im Patientenkollektiv, welches nur eine Untergruppe (C) der originalen Klassifikation darstellt und somit die unterscheidenden Faktoren limitiert (Huitzil-Mendelez et al., 2010). Für Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien erscheint der BCLC-Score demnach unzureichend.

Für eine Teilgruppe von therapierten HCC-Patienten brachte der BCLC laut einer Studie von Cammà et al. allerdings die besten Ergebnisse, nicht so bei der Analyse des Gesamtkollektivs (Cammà et al., 2008). Studien, die den BCLC-Score als aussagefähigstes Modell ermittelten, zeichnen sich durch Selektion von Patienten aus, die mit potentiell kurativen Maßnahmen therapiert wurden (Cillo et al., 2004; Guglielmi et al., 2008). Auch die Studien von Grieco et al. sowie Befeler und Bisceglie bezeichneten die BCLC-Klassifikation als geeignetes Modell vor allem für Patienten in einem frühen Tumorstadium (Grieco et al., 2005; Befeler und Bisceglie, 2002).

Diese Ergebnisse bekräftigen das schlechte Abschneiden des BCLC-Scores am vorliegenden Kollektiv, welches mehrheitlich aus Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien besteht (40,5% Stadium C und 15,8% Stadium D). Im Vergleich der Untergruppen des frühen Stadiums A (A1, n = 11; A2, n = 7; A3, n = 20; und A4, n = 19) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, so dass diese zu einem gemeinsamen Stadium A zusammengefasst wurden.

Dass sich die BCLC-Klassifikation zunehmend als geeignetes Modell für Patienten in einem frühen Tumorstadium herausstellt, ist insofern bemerkenswert, als seine Einführung auf eine Studie von 102 Patienten mit nicht kurativ behandelbarem HCC basiert,

wobei Performance Status, Konstitution, vaskuläre Invasion und extrahepatische Tumorausbreitung als multivariat unabhängige Prognosefaktoren identifiziert wurden (Llovet et al., 1999). Dennoch ist diese Klassifikation weniger als Prognosescore, sondern vielmehr als Therapiealgorithmus zu verstehen (Cammà und Cabibbo, 2009), da sie gegenwärtig das einzige Staging System ist, das Therapieempfehlungen beinhaltet. Dieser Faktor ist neben der externen Validation nicht nur in Europa sondern auch in den USA und Taiwan ein weiterer Grund für die Popularität des BCLC (Cillo et al., 2004 & 2006; Marrero et al., 2005a; Wang et al., 2008).

### 6.6.6 GETCH-Score

Der originale GETCH-Score belegte Platz vier (nach CLIP, JIS und Okuda), seine modifizierte Fassung mit fünf anstatt drei Gruppen rückte in der Rangfolge der Scoremodelle auf Platz drei (nach CLIP und JIS). Analog zur vorliegenden Kohorte bestand auch das Kollektiv der ursprünglichen Studie von Chevret et al. aus einem hohen Anteil an Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose. Bei Huitzil-Mendelez et al. war der GETCH-Score drittbestes Modell nach CLIP- und CUPI-Score (Huitzil-Mendelez et al., 2010). Marrero et al. verglichen das Gesamtkollektiv mit einer Gruppe mit und einer Gruppe ohne Lebertransplantation und ermittelten den GETCH als zweitbesten Score nach der BCLC-Klassifikation (Marrero et al., 2005a).

Die multivariate Analyse ergab bei Chevret et al. Unabhängigkeit für Pfortaderthrombose, alkalische Phosphatase (auf mindestens das Doppelte des Normalwertes erhöht), Bilirubin, AFP und Karnofsky-Index (< 80%). Durch die unterschiedliche Gewichtung werden die Varianzen der Parameter in ihrer Bedeutung berücksichtigt, was beim CLIP-Score nicht der Fall ist.

Die vorliegende Studie ergab univariat Signifikanz für alle Faktoren des GETCH-Scores, wobei AFP und Bilirubin auch multivariat unabhängig waren. Die 1-Jahres Überlebensraten waren mit 72%, 34% und 7% für Stadium A, B und C in der originalen Publikation des GETCH-Scores geringer als die der vorliegenden Untersuchung des Scores mit 86%, 55% und 20% (Chevret et al., 1999).

Die Modifikation des Originals ergab für den GETCH-Score eine weitere Differenzierung durch die Erweiterung von ursprünglich drei auf nun fünf Tumorstadien.

### 6.6.7 JIS-Score

Im europäischen Raum wurde der JIS-Score bisher noch nicht validiert. In der vorliegenden Studie schnitt er nach dem CLIP-Score als zweitbestes prognostisches Modell ab, sowohl im Vergleich der Modifikationen der ursprünglichen Modelle (Version 1) als auch in der originalen Performance-Analyse. Auch zwei weitere Studien bestätigten die prognostische Aussagekraft des JIS-Scores im Vergleich verschiedener Staging Systeme (Yang et al., 2011; Toyoda et al., 2005).

Andere Ergebnisse liefern zwei Publikationen aus den USA, bei denen sich der JIS-Score nicht unter den besten vier Prognosecores platzierte (Huitzil-Mendelez et al., 2010; Marrero et al., 2005a). Ein Grund dafür könnte in der Zusammensetzung der Studienpopulationen liegen.

In der Studie von Kudo et al. wurde zwischen den Untergruppen 4 und 5 (fortgeschrittenes bis spätes Stadium) kein signifikanter Unterschied festgestellt (Kudo et al., 2003). Eine japanische Studie verglich die TNM-Klassifikation der LCSGJ, welche in den JIS-Score eingeht, mit dem TNM-System der AJCC/UICC an 13772 japanischen Patienten und wies auf die Limitierung des japanischen TNM-Systems bei späten Tumorstadien hin (Minagawa et al., 2007). Eine weitere Studie aus Japan zeigte anhand eines Vergleichs von CLIP, BCLC und JIS, dass der JIS-Score geeignet ist für Patienten nach 1990, als sich fortgeschrittene Diagnostikmethoden und frühe Behandlungsmaßnahmen etablierten (Toyoda et al., 2005).

In der vorliegenden Arbeit hingegen (JIS 0: 1,7%; JIS 1: 17,6%; JIS 2: 37,7%; JIS 3: 23,7%) fanden sich keine signifikanten Differenzen beim Vergleich der frühen Stadien 0 und 1 sowie 1 und 2. Zur Modifikation des Scores wurden deshalb die Untergruppen 0 und 1 zu einem neuen Stadium 1 zusammengefasst, so dass der optimierte JIS-Score nun fünf anstatt sechs Klassen besitzt. Die medianen Überlebenszeiten (JIS 1: 33,1 Monate; JIS 2: 28,8 Monate; JIS 3: 12,2 Monate; JIS 4: 4,7 Monate; JIS 5: 2,0 Monate) fielen dabei niedriger aus als bei Kudo et al. und Marrero et al. (Kudo et al., 2004; Marrero et al., 2005a).

### 6.6.8 Modifikation der Staging Systeme

Die Modifikation bestehender Staging Systeme anhand unabhängiger Prognosefaktoren und der Vergleich ihrer diskriminativen Fähigkeit finden sich in aktuellen Publikationen: Collette et al. ermittelten für die Kombination des CLIP-Scores mit dem WHO-Performance Status bzw. der BCLC-Klassifikation mit AFP eine verbesserte prognostische Fähigkeit gegenüber den originalen Scores (Collette et al., 2008). Tournoux-Facon



et al. verglichen CLIP-Score und BCLC-Klassifikation jeweils mit und ohne Performance Status der WHO und empfehlen den CLIP-Score in der Modifikation mit dem Performance Status der WHO in palliativen Erkrankungssituationen (Tournoux-Facon et al., 2011). Huitzil-Mendelez et al. ermittelten den CLIP-Score als aussagefähigstes Staging System und ergänzten diesen durch die multivariat unabhängigen Prognosefaktoren Performance Status, AST, abdominelle Schmerzen und Ösophagusvarizen (Huitzil-Mendelez et al., 2010).

Die in der vorliegenden Arbeit multivariat unabhängigen Parameter unterscheiden sich grundsätzlich von denen der oben aufgeführten Studien. Der CLIP-Score wurde ergänzt durch die Faktoren (BCLC-) Tumorausdehnung, AFP, Bilirubin, CRP und Kreatinin. In dieser modifizierten Form Version 2 belegte er Rang drei nach dem Münchner Modell und dem modifizierten JIS-Score Version 2.

### **6.6.9 Einführung eines neuen Staging Systems**

Die Entwicklung des neuen Münchner Modells basiert auf den multivariat unabhängigen Prognosefaktoren. Das neue Modell berücksichtigt Aszites und Bilirubin als Indikatoren für die Leberfunktion, welche auch im Child-Pugh enthalten sind (Pugh et al., 1973), und Kreatinin zur Abschätzung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation, welches Bestandteil des MELD-Scores (Kamath et al., 2001) ist, jedoch nicht in den etablierten Prognosescores enthalten ist. Ein weiterer Faktor ist die Tumorausdehnung nach Tumorgöße und Anzahl der Tumorknoten entsprechend der im BCLC-Score modifizierten Form (Llovet et al., 1999). AFP ist in CLIP- und GETCH-Score enthalten und wurde in zahlreichen Studien als Prognoseparameter bestätigt (The CLIP Investigators, 1998 & 2000; Chevret et al., 1999). CRP wird bisher in keinem der etablierten Scores berücksichtigt und ist deshalb besonders zu beachten, zumal er sich auch schon in anderen Studien als unabhängiger Prognosefaktor erwies (Nagaoka et al., 2007; Hashimoto et al., 2005).

Neben dem bei HCC-Patienten diagnostisch meist routinemäßig gemessenen AFP-Wert sind auch Kreatinin, Bilirubin und CRP in der Labordiagnostik häufig und einfach zu bestimmende Parameter, was für die klinische Anwendbarkeit des neuen Münchner Modells spricht. Analog zu Chevret et al. wurden für dieses Modell keine Therapiemaßnahmen berücksichtigt, auch wenn statistisch gesehen in retrospektiven Studien die Frage nach der Integration von durchgeführten Therapiemaßnahmen in Prognosemodellen bei der Bildung von Risikogruppen nicht zufriedenstellend beantwortet werden kann (Chevret et al., 1999).

Gegenüber den etablierten Staging Systemen in ihrer modifizierten Form Version 2 zeigte sich das neue Münchner Modell überlegen, auch wenn der Unterschied zu JIS- und CLIP-Score gering ausfiel. Das diskriminative Prognosevermögen vom Münchner Modell war sowohl für das Trainings- als auch für das Testkollektiv im Vergleich das Beste.

## 6.7 Einschränkungen

Die vorliegende Untersuchung unterliegt den typischen Einschränkungen einer retrospektiven Studie. Die Bestimmung des ECOG Performance Status unterliegt grundsätzlich einer gewissen Subjektivität und wurde im Rahmen dieser Studie außerdem rückblickend erhoben. Eine analoge Problematik findet sich auch bei der Erfassung der hepatischen Enzephalopathie. Durch möglichst standardisiertes Vorgehen bei der Beurteilung wurde diesen Limitationen entgegengewirkt.

Verglichen mit den Kollektiven, an denen die bisher etablierten Staging Systeme entwickelt worden waren, wurde die vorliegende Studie an einer kleineren Kohorte durchgeführt (Vgl. Kap. 6.1), so dass die Anzahl der Patienten im Anfangsstadium bzw. in weit fortgeschrittenen Tumorstadium zum Teil gering ausfällt. Im Zuge der Neueinteilung der Scores war deshalb in manchen Fällen eine Zusammenfassung benachbarter Stadien aufgrund der geringen Fallzahl nötig.

Desweiteren bleibt bei einer retrospektiven Betrachtung der Daten der Einfluss der durchgeführten Therapiemaßnahmen auf die Überlebenszeit unberücksichtigt.

Ziel ist demnach die prospektive Validierung an einem größeren sowohl internen als auch externen Patientengut.

Es fand keine vorherige Selektion in Bezug auf bestimmte Faktoren statt, so dass man von einem für den süddeutschen Raum repräsentativen Kollektiv ausgehen kann, vergleichbar mit Kirchner et al. (Kirchner et al., 2010).

## 7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Einschätzung der Prognose von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) ist im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen nicht nur von tumorassoziierten Faktoren abhängig. Auch der Grad der Leberfunktionseinschränkung, der durch die meist zugrundeliegende Leberzirrhose bedingt ist, spielt eine entscheidende Rolle. Bei den meisten anderen Tumorentitäten hat sich die TNM-Klassifikation als Standard-Score etabliert. Als reines Tumor-Staging System, welches keine Leberfunktionsparameter berücksichtigt, kann sie die Prognose unter den wesentlich komplexeren Voraussetzungen beim HCC aber nicht adäquat abbilden.

1985 erkannten Okuda et al. erstmals, dass die Leberinsuffizienz die Prognose oftmals sogar noch stärker beeinflusst als der Tumor selbst und daher als weitere Dimension mit eigenständigen Faktoren zusätzlich zu den Tumorparametern in einem HCC-Staging System vertreten sein muss. Seitdem wurden zahlreiche solcher mehrdimensionaler Prognosescores entwickelt. Bis heute herrscht jedoch weltweit Unklarheit darüber, welcher dieser Scores eine optimale Einschätzung der Prognose von HCC-Patienten erlaubt und damit sowohl im Hinblick auf die Betreuung der Patienten als auch für die Risikostratifizierung im Rahmen klinischer Studien am besten geeignet ist.

Diese Problematik wird dadurch verschärft, dass dem HCC multiple unterschiedliche Ätiologien zugrunde liegen, welche von erheblichen regionalen Schwankungen geprägt sind. In den Entwicklungsländern gilt das Hepatitis B-Virus als größter Risikofaktor, im Westen und Japan sind es vor allem Hepatitis C und Alkohol. Das HBV beispielsweise führt häufig auch in nicht zirrhotischen Lebern und bei jüngeren Patienten zu einer HCC-Erkrankung. Aus diesen Gründen unterscheiden sich in verschiedenen geografischen Regionen die Charakteristika der HCC-Kollektive, an denen die Staging Systeme entwickelt wurden, zum Teil erheblich. Entsprechend variabel ist deren Aussagekraft sowie deren Anwendbarkeit für andere geografische Regionen. Dies wird als einer der Gründe angeführt, weshalb bislang keiner der Scores universelle Gültigkeit erlangt hat. Zunehmend setzt sich die Erkenntnis durch, dass der Anspruch eines universell gültigen Staging Systems nicht zu verwirklichen ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nach ausführlicher Charakterisierung eines großen westlichen HCC-Kollektivs die populärsten Staging Systeme zu validieren und gegebenenfalls zu optimieren. Durch Identifizierung zusätzlicher Prognosefaktoren sollte ein neues, speziell auf westliche HCC-Kollektive zugeschnittenes Prognosemodell entwickelt werden.

Die eventuelle externe Validierung eines solchen Prognosemodells wäre allerdings nur unter der Voraussetzung sinnvoll, dass es der Vielzahl bereits vorhandener Staging Systeme überlegen ist. Um dies zu überprüfen, wurde in der vorliegenden Arbeit ein Ranking der originalen und der optimierten Staging Systeme zusammen mit dem neu entwickelten Prognosemodell durchgeführt.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie entspricht nach eingehender Analyse einer typisch westlichen HCC-Kohorte. Es umfasst 405 vorwiegend männliche (82,7%) Patienten, mit einem Durchschnittsalter bei Erstdiagnose von 63,4 Jahren und einer medianen Überlebenszeit von 18,1 Monaten. Eine Leberzirrhose lag bei über 80% der Patienten dem HCC zugrunde. Hauptursachen für die Entwicklung des HCC waren chronischer Alkoholabusus und HCV-Infektion.

Mit dem Ziel der Entwicklung eines neuen multimodalen Prognosemodells mussten sowohl tumorassoziierte Parameter identifiziert werden, als auch Faktoren, welche die Leberfunktion repräsentieren und dabei möglichst unabhängige prognostische Aussagekraft besitzen. Dazu wurden sämtliche Prognoseparameter, die in den untersuchten HCC-Scores Okuda, CLIP, BCLC, GETCH und JIS sowie in dem reinen Tumor-Staging System TNM und dem Leberzirrhose-Score Child-Pugh enthalten sind, herangezogen. Diese Parameter und zusätzlich solche, denen in verschiedenen Publikationen bereits eine prognostische Bedeutung zugeschrieben wurde, jedoch nicht in den etablierten Staging Systemen berücksichtigt sind (GOT/AST, Ammoniak, CRP, LDH, Kreatinin, Hämoglobin, Ferritin, Thrombozyten), wurden im ersten Schritt in einer univariaten Analyse untersucht. Als *univariat* signifikant erwiesen sich folgende Einflussfaktoren: Leberzirrhose, portale Hypertension, Aszites, ECOG, Pfortaderthrombose, Tumorausdehnung nach BCLC, Anzahl der Tumorknoten, Tumorbefall (>/< 50%), makroskopische Gefäßinfiltration, vergrößerte Lymphknoten, Fernmetastasen, AFP, Bilirubin, alkalische Phosphatase, GOT/AST, CRP, LDH, Kreatinin, Quick und Albumin.

Im nächsten Schritt wurden die oben aufgeführten Staging Systeme auf das vorliegende Patientenkollektiv angewendet: Alle Scores zeigten insgesamt signifikante prognostische Aussagekraft, wobei sich allerdings im Vergleich der unmittelbar benachbarten Tumorstadien nicht immer signifikante Unterschiede ergaben.

Im Anschluss erfolgte eine verfeinerte Analyse der Scores, indem die Vergleichsgruppen diesmal entsprechend der innerhalb der Tumorstadien zu vergebenden Punktzahlen gebildet wurden (Einzelpunktvergleich). Benachbarte Gruppen ohne signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten wurden jeweils zu neuen Kategorien zusammengefasst, welche die Prognose Untergruppen in der optimierten „Version 1“ bildeten.

Einzig bei TNM-Klassifikation und BCLC-Score konnte keine Optimierung erfolgen, da die benachbarten Tumorstadien jeweils signifikante Überlebensunterschiede aufwiesen und deshalb keine Zusammenfassung zu neuen Kategorien erfolgen musste.

Anschließend wurde anhand von AIC-Index und c-Faktor je eine Rangfolge der Originalscores und der Scores Version 1 nach prognostischer Güte gebildet. In beiden Listen belegten CLIP original und JIS original bzw. CLIP Version1 und JIS Version 1 die Ränge 1 bzw. 2.

Die in der univariaten Analyse signifikanten Parameter wurden nun mittels multivariater Analyse und Bootstrap-Verfahren auf Unabhängigkeit geprüft. Dabei ergaben sich folgende sechs *multivariat* unabhängige Faktoren, welche als Grundlage für die Konstruktion des neuen Prognosemodells (Münchener Modell) herangezogen wurden: CRP, AFP, Aszites, Bilirubin, Tumorausdehnung nach BCLC und Kreatinin. Besondere Bedeutung kommt den Parametern CRP und Kreatinin zu, welche bisher noch in keinem HCC-Staging System berücksichtigt wurden.

Außerdem wurde mittels Cox-Regression getestet, ob sich die Scores Version 1 durch diese sechs multivariat unabhängigen Parameter weiter optimieren ließen. Dies gelang bei Child-Pugh, Okuda, CLIP und JIS, welche in ihrer jeweiligen Modifikation durch die neuen Parameter die Scores „Version 2“ bildeten.

Alle optimierten Scores in Version 1 und Version 2 sowie das neue Münchener Modell wurden nun (wiederum mit Hilfe von AIC-Index und c-Faktor) gemeinsam in eine Rangfolge gebracht, um zu testen, welcher dieser Scores die beste prognostische Aussagekraft besitzt: Das Münchener Modell war allen anderen überlegen und gelangte auf Rang eins vor den Scores der Version 2, gefolgt von den Scores der Version 1. Die schrittweise Optimierung der Staging Systeme hat demnach eine stetige Verbesserung ihrer prognostischen Aussagekraft bewirkt.

Unter Berücksichtigung der Wechselwirkung einzelner Parameter wurde ein Anwendungsschema für das Münchener Modell entwickelt. Die interne Validierung erfolgte nach Unterteilung der vorliegenden Kohorte in ein Trainings- und ein Testkollektiv. Für beide erwies sich das Münchener Modell als signifikant und zwar sowohl als Gesamtscore als auch im Vergleich der jeweils unmittelbar benachbarten Tertile (im Sinne von drei Tumorstadien). Das Münchener Modell soll nun prospektiv in weiteren Studien extern an anderen westlichen Kollektiven mit großen Patientenzahlen validiert werden.

Auffällig ist, dass sich das von den führenden westlichen Fachgesellschaften (AASLD und EASL) favorisierte Staging System BCLC in Bezug auf die prognostische Aussagekraft, wie bereits in mehreren Validierungsstudien der jüngeren Vergangenheit, dem

CLIP-Score unterlegen zeigte. In der vorliegenden Studie belegte der CLIP in der Rangfolge der Scores jeweils den ersten Platz sowohl in der Originalfassung als auch in der Version 1. Dieses Ergebnis bestätigt aktuelle Studien aus dem westlichen Raum und bekräftigt die Favoritenrolle von CLIP bei der Suche nach einem gültigen Staging System für westliche Regionen. Der JIS-Score hat sich in Japan bereits in vielen Studien als geeigneter Prognosescore erwiesen und belegt auch in der vorliegenden Studie einen dem CLIP-Score fast ebenbürtigen Rang sowohl in der originalen als auch in den modifizierten Versionen. Ob das in der vorliegenden Arbeit entwickelte Münchner Prognosemodell dem CLIP-Score tatsächlich überlegen ist, muss in externen Kollektiven retro- und prospektiv validiert werden.

## 8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AASLD	American Association for the Study of the Liver Diseases
AFP	Alpha-Feto-Protein
AFP-L3	Lens Culinaris Acclutinin A Reactive Alpha-Fetoprotein
AIC	Akaike-Information-Criterion
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
BCLC	Barcelona-Clinic-Liver-Cancer
BMI	Body-Mass-Index
BSC	best supportive care
c-Index	concordance index
CLIP	The Cancer of the Liver Italian Program
CRP	C-reaktives Protein
CUPI	Chinese University Prognostic Index
CT	Computertomografie
DCP	Des- $\gamma$ -Carboxy-Prothrombin
DEB	Drug Eluting Bead
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GETCH	Groupe D'Etude et du Traitement du Carcinome Hépatocellulaire
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Gamma-Pyruvat-Transaminase
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBx	Hepatitis-B-X (-Protein)
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus

---

HE	Hepatische Enzephalopathie
INR	International Normalized Ratio
JIS	Japan Integrated Staging
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
LCSGJ	Liver Cancer Study Group of Japan
LDH	Laktatdehydrogenase
Lk	Lymphknoten
LTX	Lebertransplantation
Med II	Medizinische Klinik und Poliklinik II
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MRT	Magentresonanztomografie
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
PAI	Perkutane Essigsäureinjektion
PBC	Primär Biliäre Zirrhose
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PEI	Perkutane Alkoholinjektion
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PST	Performance Status
PT	Prothrombin Zeit
RFA	Radiofrequenzablation
RNA	Ribonucleinsäure
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-)Shunt
TTP	Time-to-progression
UICC	International Union Against Cancer
ULN	Upper Limit of Normal Range
UNOS	United Network for Organ Sharing
US	Ultraschall
WHO	World Health Organization



## 9 LITERATURVERZEICHNIS

- Abelev GI, Perova SD, Khramkova NI, et al. Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation* 1963; 1: 174-180.
- Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 1974; 19: 716-723.
- Altekruse SF, McGlynn KA, Reichmann ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485-1491.
- Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-1229.
- Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972-1978.
- Bambha K, Kim WR, Kremers WK, et al. Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements. *Am J Transplant* 2004; 4: 1798-1804.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-1133.
- Befeler AS, Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122: 1609-1619.
- Bloomston M, Binitie O, Fraji E, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy. *Am Surg* 2002; 68: 827-831.
- Blum HE, Spangenberg HC. Hepatocellular carcinoma: an update. *Arch Iranian Med* 2007; 10: 361-371.
- Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271-285.
- Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-524.
- Bruix J, Barrera JM, Calvet X, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; 2: 1004-1006.

- 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: 1018-1022.
- Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614-616.
- Bruix J, Sala M, Llovet M. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (Suppl 1): 179-188.
- 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: 421-430.
- Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
- Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022.
- Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997; 25: 754-758.
- Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 191-207.
- Cammà C, Cabibbo G. Prognostic scores for hepatocellular carcinoma: none is the winner. *Liver Int* 2009; 29: 478-480.
- Cammà C, Di Marco V, Cabibbo G, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 62-75.
- Caselitz M, Masche N, Flemming P, et al. Prognose des hepatozellulären Karzinoms nach neuen Stadieneinteilungen [Prognosis of hepatocellular carcinoma according to new staging systems]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1725-1730.
- Chan SL, Mo FK, Johnson PJ, et al. Prospective validation of the Chinese University Prognostic Index and comparison with other staging systems for hepatocellular carcinoma in an Asian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 340-347.
- Chang M, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-1859.

- Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984; 86: 1404-1409.
- Chen H, Xiao J, Yang X, et al. Preoperative scoring systems and prognostic factors for patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35: E1339-E1346.
- Chen JY, Chau GY, Lui WY, et al. Clinicopathologic features and factors related to survival of patients with small hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *World J Surg* 2003; 27: 294-298.
- 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: 321-328.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31: 133-141.
- Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999; 85: 2132-2137.
- Cho CS, Gonen M, Shia J, et al. A novel prognostic nomogram is more accurate than conventional staging systems for predicting survival after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 281-291.
- Choi SB, Lee JG, Kim KS, et al. The prognosis and survival analysis according to seven staging systems of hepatocellular carcinoma following curative resection. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 2140-2145.
- Cillo U, Bassanello M, Vitale A, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004; 40: 124-131.
- Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44: 723-731.
- Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol* 2008; 19: 1117-1126.
- Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 675-680.
- Cox DR. Regression Models and Life-Tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; 34: 187-200.

- Cui R, He J, Zhang F, et al. Diagnostic value of protein induced by vitamin K absence (PIVKAI) and hepatoma-specific band of serum gamma-glutamyl transferase (GGTII) as hepatocellular carcinoma markers complementary to  $\alpha$ -fetoprotein. *Br J Cancer* 2003; 88: 1878-1882.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231.
- Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1372-1380.
- 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: 174-180.
- Dohmen K, Shirahama M, Shigematsu H, et al. Optimal treatment strategy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 859-865.
- Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimetres complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986; 90: 289-298.
- Ebara M, Okabe S, Kita K, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005; 43: 458-464.
- Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954; 7: 462-503.
- Efron B. Bootstrap methods: another look at the Jackknife. *Ann Stat* 1979; 7: 1-26.
- El-Serag HB, Davila JA, Peterson NJ, et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003; 139: 817-823.
- El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3227-3230.
- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576.
- Ertle J, Dechêne 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: 2436-2443.

- Fabris P, Baldo V, Baldovin T, et al. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 527-532.
- Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, et al. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89: 2266-2273.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: 35-50.
- Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 77-82.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-781.
- Gabay C, Genin B, Mentha G, et al. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) does not inhibit the production of C-reactive protein or serum amyloid A protein by human primary hepatocytes. Differential regulation in normal and tumour cells. *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 306-313.
- Goldman ND, Liu TY. Biosynthesis of human C-reactive protein in cultured hepatoma cells is induced by a monocyte factor(s) other than interleukin-1. *J Biol Chem* 1987; 262: 2363-2368.
- Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 180-190.
- Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer* 2005; 92: 1862-1868.
- 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: 411-418.
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 597-604.
- Hao K, Luk J, Lee NP, et al. Predicting prognosis in hepatocellular carcinoma after curative surgery with common clinicopathologic parameters. *BMC Cancer* 2009; 9: 389.
- Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, et al. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med* 1984; 3: 143-152.

- Hashimoto E, Tokushige K. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepatology Res* 2012; 42: 1-14.
- Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1956-1864.
- Helmberger T, Dogan S, Straub G, et al. Liver resection or combined chemoembolization and radiofrequency ablation improve survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2007; 75: 104-112.
- Hsu CY, Hsia CY, Hang YH, et al. Selecting an optimal staging system for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 3006-3014.
- Huang YH, Chen CH, Chang TT, et al. Evaluation of predictive value of CLIP, TNM and JIS staging systems for hepatocellular carcinoma patients undergoing surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 765-771.
- Huitzil-Mendelez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2889-2895.
- Hung HH, Su CW, Lai CR, et al. Fibrosis and AST to platelet ratio index predict post-operative prognosis for solitary small hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010; 24: 691-699.
- Ikeda M, Maeda S, Shibata J, et al. Transcatheter arterial chemotherapy with and without embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2004; 66: 24-31.
- International Agency for Research in Cancer (IARC). Edites by St. R. Hamilton, L.A. Aaltonen. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARCPress 2000, Lyon.
- International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*; 1995; 22: 983-993.
- Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. 3rd Series. Fascicle 31*. Published by the Armed Forces Institute of Pathology, 2001.
- Jilg W, Hottenträger B, Weinberger K, et al. Prevalence of markers of hepatitis B in the adult german population. *J Med Virol* 2001; 63: 96-102.
- Ju MJ, Qiu SJ, Fan J, et al. Preoperative serum gamma-glutamyl transferase to alanine aminotransferase ratio is a convenient prognostic marker for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma after operation. *J Gastroenterol* 2009; 44: 635-642.

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.

Kemp W, Pianko S, Nguyen S, et al. Survival in hepatocellular carcinoma: impact of screening and etiology of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 873-881.

Khien VV, Mao HV, Chinh TT, et al. Clinical evaluation of lentil lectin-reactive alpha-fetoprotein-L3 in histology-proven hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Markers* 2001; 16: 105-111.

Kim HC, Nam CM, Jee SH, et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 983-988.

Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, et al. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *Int J Clin Exp Med* 2010; 3: 169-179.

Kolligs FT, Hoffmann RT, op den Winkel M, et al. Diagnose und multimodale Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2010; 48: 274-288.

Kraus L, Augustin R, Bloomfield K, et al. Der Einfluss regionaler Unterschiede im Trinkstil auf riskanten Konsum, exzessives Trinken, Missbrauch und Abhängigkeit [The influence of regional differences in drinking style on hazardous use, excessive drinking, abuse and dependence]. *Gesundheitswesen* 2001; 63: 775-782.

Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, et al. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver* 2000; 20: 312-318.

Kudo M, Chung H, Haji S, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 2004; 40: 1396-1405.

Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38: 207-215.

Kudo M, Okanoue T. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 2007; 72 (Suppl 1): 2-15.

Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, et al. Yttrium-90 microspheres (TeraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 2006; 94: 572-586.

- 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.
- Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 87-92.
- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
- Lei HJ, Chau GY, Lui WY, et al. Prognostic value and clinical relevance of the 6th Edition 2002 American Joint Committee on Cancer staging system in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 426-435.
- Lencioni R, Cioni D, Donati F, et al. Combination of interventional therapies in hepatocellular carcinoma. *HepatoGastroenterology* 2001; 48: 8-14.
- Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94: 1760-1769.
- Levy I, Sherman M, the Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002; 50: 881-885.
- Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology* 1986; 90: 263-267.
- Limquiaco JL, Wong GL, Wong VW, et al. Evaluation of model for end stage liver disease (MELD)-based systems as prognostic index for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 63-69.
- Lin CY, Kee KM, Wang JH, et al. Is the Cancer of the Liver Italian Program system an adequate weighting for survival of hepatocellular carcinoma? Evaluation of intrascore prognostic value among 36 subgroups. *Liver Int* 2009; 20: 74-81.
- Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151-1156.
- Liu YM, Qin H, Wang CB, et al. Comparison of therapeutic effectiveness of combined interventional therapy for 1126 cases of primary liver cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5060-5063.



Liver Cancer Study Group of Japan. The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer. 3<sup>rd</sup> ed. Tokyo, Japan: Kanehara & Co., Ltd.; 1992; 15.

Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-108.

Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-661.

Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.

Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.

Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999a; 29: 62-67.

Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 1): 115-120.

Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739.

Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 225-235.

Lu W, Dong J, Huang Z, et al. Comparison of four current staging systems for Chinese patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection: Okuda, CLIP, TNM and CUPI. *Hepatology* 2008; 23: 1874-1878.

Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, et al: Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatology Res* 2008; 38: 37-51.

Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871.

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.

- Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 110-118.
- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005a; 41:707-716.
- Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, et al. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005b; 42: 218-224.
- Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36: 1349-1354.
- Marrero JA, Kudo M, Bronowicki JP. The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2010; 15 (Suppl 4): 23-33.
- 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; 3: 1114-1121.
- Martins A, Cortez-Pinto H, Marques-Vidal P, et al. Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006; 26: 680-687.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis, *N Eng J Med* 1996; 334: 693-699.
- Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma. assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Ann Surg* 2007; 245: 909-922.
- Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 87-96.
- Morris-Stiff G, Gomez D, Prasad KR. C-reactive protein in liver cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 727-729.
- Nagaoka S, Yoshida T, Akiyoshi J, et al. Serum C-reactive protein levels predict survival in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007; 27: 1091-1097.
- Nagasue N, Kohno H, Tachibana M, et al. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with Child-Turcotte class B and C cirrhosis. *Ann Surg* 1999; 229: 84-90.

- Nagato Y, Kondo F, Kondo Y, et al. Histological and morphometrical indicators for a biopsy diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991; 14: 473-478.
- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1256-1262.
- Noda T, Sasaki Y, Yamada T, et al. Usefulness of the CLIP scoring system for prediction of postoperative prognosis of patients with large hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 538-545.
- Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer* 1989; 15: 1700-1707.
- O'Suilleabhain CB, Poon RT, Yong JL, et al. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 325-331.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
- Ozturk M. Genetic aspects of hepatocellular carcinogenesis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 235-242.
- Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1215-1220.
- Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140: 197-208.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; International Association of Cancer Registries, 2002.
- Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Gastroenterol* 2011; 25: 281-290.
- Pompili M, Rapaccini GL, Covino M, et al. Prognostic factors for survival in patients with compensated cirrhosis and small hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 2001; 92: 126-135.

- Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005; 7: 35-41.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999; 229: 216-222.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1094-1101.
- Poynard T, Aubert A, Lazizi Y, et al. Independent risk factors for hepatocellular carcinoma in French drinkers. *Hepatology* 1991; 13: 896-901.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
- Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232: 420-430.
- Rabe C, Lenz M, Schmitz V, et al. An independent evaluation of modern prognostic scores in a central European cohort of 120 patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1305-1315.
- Rabe C, Pilz T, Klostermann C, et al. Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 208-215.
- Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5734-5742.
- Ruoslahti E, Seppala M. Studies of carcino-fetal proteins. 3. Development of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein. Demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy human adults. *Int J Cancer* 1971; 8: 374-383.
- Schacherer D, Girlich C, Jung ME, et al. Transabdominal ultrasound with echoenhancement by contrast media in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2009; 27: 109-113.
- Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M, et al. Hepatocellular carcinoma in Austria: aetiological and clinical characteristics at presentation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 941-948.
- Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M, et al. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut* 2001; 48: 103-109.

Sherman M. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 143-154.

Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985; 89: 259-266.

Shin BS, Park MH, Jeon GS. Outcome and prognostic factors of spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma treated with transarterial embolization. *Acta Radiol* 2011; 52: 331-335.

Siddique I, El-Naga HA, Memon A, et al. CLIP score as a prognostic indicator for hepatocellular carcinoma: experience with patients in the Middle East. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 675-680.

Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820-1832.

Stilwagon GB, Order SE, Guse C, et al. Prognostic factors in unresectable hepatocellular cancer: Radiation Therapy Oncology Group Study 83-01. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 65-71.

Strobel D, Seitz K, Blank W, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med* 2008; 29: 499-505.

Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998; 29: 944-952.

Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic Features, Treatment Outcome, and Survival. *Cancer* 1996; 77: 2217-2222.

Sun CA, Wu DM, Lin CC, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 674-682.

Sun Z, Lu P, Gail MH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999; 30: 379-383.

Takenaka K, Adachi E, Nishizaki T, et al. Possible multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma : a clinicopathological study. *Hepatology* 1994; 19: 889-894.

Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int* 2009; 29: 502-510.

- Tangkijvanich, P, Anukulkarnkusol, N, Suwangool, P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 302-308.
- Tarao K, Takemiya S, Tamai S, et al. Relationship between the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) and serum alanine aminotransferase levels in hepatectomized patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis and HCC. *Cancer* 1997; 79: 688-694.
- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28: 751-755.
- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 840-845.
- Toffanin S, Friedman S, Llovet JM. Obesity, inflammatory signaling, and hepatocellular carcinoma - an enlarging link. *Cancer Cell* 2010; 17: 115-117.
- Tournoux-Facon C, Paoletti X, Barbare JC, et al. Development and validation of a new prognostic score of death for patients with hepatocellular carcinoma in palliative setting. *J Hepatol* 2011; 54: 108-114.
- Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, et al. Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1764-1771.
- Trojan J, Raedle J, Zeuzem S. Serum tests for diagnosis and follow-up of hepatocellular Carcinoma after treatment. *Digestion* 1998; 59 (Suppl 2): 72-74.
- Trunant R, Antunovic J, Greenblatt J, et al. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed transactivation. *J Virol* 1995; 69: 1851-1859.
- Tsukuma H, Tomohiko H, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-1801.
- Tsuzuki T, Sugioka A, Ueda M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1990; 107: 511-520.
- Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology* 2001; 34: 529-534.

Van Roey G, Fevery J, Van Steenberghe W. Hepatocellular carcinoma in Belgium: clinical and virological characteristics of 154 consecutive cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 61-66.

Varotti G, Ramacciato G, Ercolani G, et al. Comparison between the fifth and sixth editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for hepatocellular carcinoma: multicentric study on 393 cirrhotic resected patients. *EJSO* 2005; 31: 760-767.

Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1527-1536.

Velásquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 520-527.

Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 2006; 16: 661-669.

Wang BE, Ma WM, Sulaiman A, et al. Demographic, clinical and virological characteristics of hepatocellular carcinoma in Asia: survey of 414 patients from four countries. *J Med Virol* 2002; 67: 394-400.

Wang JH, Changchien CS, Hu TH, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patient. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1000-1006.

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96.

Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, et al. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* 2008; 247: 311-330.

Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. *TNM-Atlas*. 5. Auflage. Heidelberg: Springer; 2005. S. 122-128.

Wittenkind C, Meyer HJ. *TNM. Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2010. S. 104-106.

Yang T, Zhang J, Lu JH, et al. A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 739-750.

Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 72-78.

Yuen MF, Lai CL. Screening for hepatocellular carcinoma: survival benefit and cost-effectiveness. *Ann Oncol* 2003; 14: 1463-1467.

Yuen MF, Cheng CC, Lauder IJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000; 31: 330-335.

Yuen MF, Hou JL, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 346-353.

Zhang JY, Dai M, Wang X, et al. A case-control study of hepatitis B and C virus infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in Henan, China. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 574-578.



## 10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: BCLC-Therapiealgorithmus (modifiziert nach Llovet et al., 1999 & 2004).....	6
Abb. 2: Kaplan-Meier Analyse Gesamtkollektiv (n = 405).....	27
Abb. 3: Kaplan-Meier Analyse Leberzirrhose (n = 404; p = 0,0417).....	33
Abb. 4: Kaplan-Meier Analyse Aszites (n = 400; p < 0,0001).....	34
Abb. 5: Kaplan-Meier Analyse ECOG (n = 361; p < 0,0001).....	35
Abb. 6: Kaplan-Meier Analyse portale Hypertension (n = 388; p = 0,031).....	36
Abb. 7: Kaplan-Meier Analyse Pfortaderthrombose (n = 401; p < 0,0001).....	37
Abb. 8: Kaplan-Meier Analyse Tumorausdehnung (n = 404; p < 0,0001).....	38
Abb. 9: Kaplan-Meier Analyse Anzahl Tumorknoten (n = 405; p < 0,0001).....	39
Abb. 10: Kaplan-Meier Analyse Tumorbefall (n = 405; p < 0,0001).....	40
Abb. 11: Kaplan-Meier Analyse makroskopische Gefäßinfiltration (n = 393; p < 0,0001).....	41
Abb. 12: Kaplan-Meier Analyse Lymphknotengröße (n = 404; p = 0,0436).....	42
Abb. 13: Kaplan-Meier Analyse Fernmetastasierung (n = 404; p < 0,0001).....	43
Abb. 14: Kaplan-Meier Analyse AFP (n = 388; p < 0,0001).....	44
Abb. 15: Kaplan-Meier Analyse Bilirubin (n = 404; p < 0,0001).....	45
Abb. 16: Kaplan-Meier Analyse Alkalische Phosphatase (n = 341; p < 0,0001).....	46
Abb. 17: Kaplan-Meier Analyse GOT/AST (n = 315; p < 0,0001).....	47
Abb. 18: Kaplan-Meier Analyse CRP (n = 398; p < 0,0001).....	48
Abb. 19: Kaplan-Meier Analyse LDH-Wert (n = 303; p = 0,0032).....	49
Abb. 20: Kaplan-Meier Analyse Kreatinin (n = 401; p = 0,0084).....	50
Abb. 21: Kaplan-Meier Analyse Quick (n = 402; p = 0,0215).....	51
Abb. 22: Kaplan-Meier Analyse Albumin (n = 378; p < 0,0001).....	53
Abb. 23: Kaplan-Meier Analyse Child-Pugh-Score (n = 365; p < 0,0001).....	54
Abb. 24: Kaplan-Meier Analyse TNM-Klassifikation UICC 2010 (n = 395; p < 0,0001).....	55
Abb. 25: Kaplan-Meier Analyse Okuda-Score (n = 373; p < 0,0001).....	56
Abb. 26: Kaplan-Meier Analyse CLIP-Score (n = 352; p < 0,0001).....	57
Abb. 27: Kaplan-Meier Analyse BCLC-Score (n = 341; p < 0,0001).....	58
Abb. 28: Kaplan-Meier Analyse GETCH-Score (n = 304; p < 0,0001).....	59
Abb. 29: Kaplan-Meier Analyse JIS-Score (n = 358; p < 0,0001).....	60
Abb. 30: Kaplan-Meier Analyse Child-Pugh Einzelpunktgruppen (n = 354; p < 0,0001).....	61
Abb. 31: Kaplan-Meier Analyse Child-Pugh-Score Version 1 (n = 354; p < 0,0001).....	63
Abb. 32: Kaplan-Meier Analyse TNM Einzelpunktgruppen (n = 354; p < 0,0001).....	64
Abb. 33: Kaplan-Meier Analyse Okuda Einzelpunktgruppen (n = 354; p < 0,0001).....	65
Abb. 34: Kaplan-Meier Analyse Okuda-Score Version 1 (n = 354).....	66
Abb. 35: Kaplan-Meier Analyse CLIP-Score Einzelpunktdarstellung (n = 354).....	67
Abb. 36: Kaplan-Meier Analyse CLIP-Score Version 1 (n = 354).....	68
Abb. 37: Kaplan-Meier Analyse BCLC-Score Einzelstadiendarstellung (n = 354).....	69
Abb. 38: Kaplan-Meier Analyse BCLC-Score (n = 354).....	70
Abb. 39: Kaplan-Meier Analyse GETCH-Score Einzelpunktdarstellung (n = 354).....	71

---

Abb. 40: Kaplan-Meier Analyse GETCH-Score Version 1 (n = 354).....	73
Abb. 41: Kaplan-Meier Analyse JIS-Score Einzelpunktdarstellung (n = 354).....	74
Abb. 42: Kaplan-Meier Analyse JIS-Score Version 1 (n = 354).....	75
Abb. 43: Kaplan-Meier Analyse Münchner Modell Trainingskollektiv (links) / Testkollektiv (rechts) .....	82
Abb. 44: Kaplan-Meier Analyse Münchner Modell Trainingskollektiv (blau) / Testkollektiv (schwarz) .....	83

## 11 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Risikofaktoren HCC.....	3
Tab. 2: Gradingkriterien WHO / Edmondson und Steiner.....	4
Tab. 3: Staging Systeme .....	8
Tab. 4: Child-Pugh-Score .....	9
Tab. 5: TNM-Klassifikation .....	10
Tab. 6: Okuda-Score .....	11
Tab. 7: CLIP-Score.....	11
Tab. 8: BCLC-Klassifikation.....	13
Tab. 9: GETCH-Score .....	14
Tab. 10: JIS-Score.....	15
Tab. 11: TNM-Klassifikation der LCSGJ .....	15
Tab. 12: Erfasste Parameter .....	17
Tab. 13: Umwandlung Karnofsky-Index in ECOG.....	19
Tab. 14: Demografische Parameter .....	26
Tab. 15: Ätiologien (n = 405) .....	28
Tab. 16: Allgemeinzustands-assoziierte Parameter.....	29
Tab. 17: Tumorasoziierte Parameter.....	30
Tab. 18: Laborchemische Parameter (* = Perzentile).....	31
Tab. 19: Primärtherapien.....	31
Tab. 20: Univariat signifikante Parameter .....	32
Tab. 21: Univariate Analyse und Überlebensraten Leberzirrhose .....	32
Tab. 22: Univariate Analyse und Überlebensraten Aszites.....	34
Tab. 23: Univariate Analyse und Überlebensraten ECOC.....	35
Tab. 24: Univariate Analyse und Überlebensraten portale Hypertension .....	36
Tab. 25: Univariate Analyse und Überlebensraten Pfortaderthrombose .....	37
Tab. 26: Univar. Analyse und Überlebensraten Tumorausdehnung (# = Angabe n. mögl.).....	38
Tab. 27: Univariate Analyse und Überlebensraten Anzahl Tumorknoten .....	39
Tab. 28: Univariate Analyse und Überlebensraten Tumorbefall .....	40
Tab. 29: Univariate Analyse und Überlebensraten makroskopische Gefäßinfiltration.....	41
Tab. 30: Univariate Analyse und Überlebensraten Lymphknotengröße .....	42
Tab. 31: Univariate Analyse und Überlebensraten Fernmetastasen .....	43
Tab. 32: Univariate Analyse und Überlebensraten AFP .....	44
Tab. 33: Univariate Analyse und Überlebensraten Bilirubin.....	45
Tab. 34: Univariate Analyse und Überlebensraten Alkalische Phosphatase .....	46
Tab. 35: Univariate Analyse und Überlebensraten GOT/AST.....	47
Tab. 36: Univariate Analyse und Überlebensraten CRP (# = Angabe nicht möglich).....	48
Tab. 37: Univariate Analyse und Überlebensraten LDH .....	49
Tab. 38: Univariate Analyse und Überlebensraten Kreatinin .....	50
Tab. 39: Univariate Analyse und Überlebensraten Quick .....	51

---

Tab. 40: Univariate Analyse und Überlebensraten Albumin .....	52
Tab. 41: Univariate Analyse und Überlebensraten Child-Pugh-Score .....	54
Tab. 42: Univariate Analyse und Überlebensraten TNM-Klassifikation (UICC 2010) .....	55
Tab. 43: Univariate Analyse und Überlebensraten Okuda-Score .....	56
Tab. 44: Univariate Analyse und Überlebensraten CLIP-Score.....	57
Tab. 45: Univar. Analyse und Überlebensraten BCLC-Score (# = Angabe nicht möglich).....	58
Tab. 46: Univariate Analyse und Überlebensraten GETCH-Score .....	59
Tab. 47: Univariate Analyse und Überlebensraten JIS-Score (# = Angabe nicht möglich) .....	60
Tab. 48: Stadien-Neueinteilung Child-Pugh-Score .....	62
Tab. 49: Univariate Analyse und Überlebensraten Child-Pugh-Score Version 1.....	63
Tab. 50: Stadien-Neueinteilung Okuda-Score.....	65
Tab. 51: Univariate Analyse und Überlebensraten Okuda-Score Version 1 .....	66
Tab. 52: Stadien-Neueinteilung CLIP-Score .....	67
Tab. 53: Univariate Analyse und Überlebensraten CLIP-Score Version 1 .....	68
Tab. 54: Stadien-Neueinteilung BCLC-Score.....	69
Tab. 55: Univariate Analyse und Überlebensraten BCLC-Score .....	70
Tab. 56: Stadien-Neueinteilung GETCH-Score.....	72
Tab. 57: Univariate Analyse und Überlebensraten GETCH-Score Version 1 .....	72
Tab. 58: Stadien-Neueinteilung JIS-Score .....	74
Tab. 59: Univariate Analyse und Überlebensraten JIS-Score Version 1 .....	75
Tab. 60: Rangfolge originale Staging Systeme .....	76
Tab. 61: Rangfolge Staging Systeme Version 1 .....	76
Tab. 62: Anzahl Wiederholungen Bootstrap-Verfahren nach Parametern.....	77
Tab. 63: Münchner Modell.....	77
Tab. 64: Gewichtung Prognoseparameter Münchner Modell Gesamtkollektiv .....	78
Tab. 65: Anwendungsschema für das Münchner Modell .....	78
Tab. 66: Scores Version 2 nach Modifikation mit unabhängigen Parametern .....	80
Tab. 67: Rangfolge Münchner Modell und Scores Version 1 und 2 .....	81
Tab. 68: Gewichtung Prognoseparameter Münchner Modell Trainingskollektiv.....	81
Tab. 69: Univariate Analyse und Überlebensraten Münchner Modell Trainingskollektiv .....	82
Tab. 70: Univariate Analyse und Überlebensraten Münchner Modell Testkollektiv .....	82

## 12 VERÖFFENTLICHUNGEN, VORTRÄGE UND PREISE

### Originalarbeiten

op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, Zech C, Straub G, Stieber P, Kolligs FT. Improvement of staging systems for hepatocellular carcinoma. In preparation 2012.

op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, Zech C, Straub G, Nickel T, Rentsch M, Stieber P, Göke B, Kolligs FT. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort. Submitted 2012.

### Abstracts

op den Winkel P, Nagel D, op den Winkel M, Sappl J, Lamerz R, Zech C, Kolligs FT. Transarterielle Chemoembolisation des Hepatozellulären Karzinoms: Validierung der etablierten Staging Systeme und Konstruktion eines neuen Prognosescores. DGIM Kongress Wiesbaden 2012. Accepted.

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Sappl J, Straub G, Lamerz R, Zech C, Stieber P, Kolligs FT. Retrospective analysis of 191 patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemo-embolisation (TACE): validation of the established and construction of an improved HCC-staging-system. Journal of Hepatology 2011; 54 (Suppl 1): 397.

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Sappl J, Straub G, Zech C, Stieber P, Kolligs FT. Prognosis of HCC-patients treated with TACE: Validation and improvement of staging systems. Tumor Biology 2011; 31 (Suppl 1): 12.

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Sappl J, Straub G, Lamerz R, Nickel T, Zech C, Stieber P, Kolligs FT. Transarterielle Chemoembolisation des fortgeschrittenen Hepatozellulären Karzinoms: Validierung der etablierten und Konstruktion eines neuen Staging Systems. Zeitschrift für Gastroenterologie 2011.

op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, Straub G, Zech C, Stieber P, Kolligs FT. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC): a retrospective analysis of 405 patients and correlation with the established HCC-staging systems. Tumor Biology 2010; 31: (Suppl 1): 57-58.

### Vorträge

Postervortrag auf der DGVS Leipzig am 16.9.2011. op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Sappl J (presenting author), Straub G, Lamerz R, Nickel T, Zech C, Stieber P, Kolligs FT. Transarterielle Chemoembolisation des fortgeschrittenen Hepatozellulären Karzinoms: Validierung der etablierten und Konstruktion eines neuen Staging Systems.

## **Preise**

Young Investigator's Bursary, EASL Berlin 2011 (Co-Autor)

Top 10% Poster Award, EASL Berlin 2011 (Co-Autor)

ISOBM Merit Award, ISOBM, Florenz 2011 (Co-Autor)

## 13 DANKSAGUNG

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Frank Kolligs für die freundliche Überlassung des Themas.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Mark op den Winkel für die Betreuung meiner Arbeit, für motivierende Gespräche und seine unermüdliche Bereitschaft, alle auftretenden Fragen zu beantworten.

Herrn Prof. Dr. med. Burkhard Göke als Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II danke ich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an seinem Institut.

Sehr herzlich danken möchte ich Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel für ihre wertvolle Beratung und fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ein besonderes Dankeschön an Frau Gundula Straub-Rahmig, die mir in arbeitstechnischen Fragen stets mit großem Engagement zur Seite stand.

Herrn cand. med. Philip op den Winkel und Frau Dr. med. Hannah Graf danke ich für die Zusammenarbeit bei der Datenerhebung.

Nicht zuletzt gebührt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden.

## 14 LEBENS LAUF

Name	Julia Sappl
Geburtsdatum	16.12.1985
Geburtsort	Starnberg
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	katholisch

### Schul Ausbildung

Juni 2005	Allgemeine Hochschulreife
September 1996 - Juni 2005	Gymnasium Geretsried
September 1992 - Juli 1996	Grundschule Wolfratshausen

### Studium

Januar 2011	Zahnärztliche Prüfung
April 2008 – Januar 2011	Zahnmedizinstudium (klinischer Abschnitt), Ludwig-Maximilians-Universität München
Februar/März 2008	Zahnärztliche Vorprüfung
September 2006	Naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung
Oktober 2005 – März 2008	Zahnmedizinstudium (vorklinischer Abschnitt), Ludwig-Maximilians-Universität München

### Berufstätigkeit

Juli 2011 – Januar 2012	Assistenz Zahnärztin in Mindelheim
Seit Februar 2012	Assistenz Zahnärztin in Bad Endorf

### Promotion

Seit April 2009	Promotion an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Ludwig-Maximilians-Universität München – Campus Großhadern bei Prof. Dr. med. Frank Kolligs
-----------------	---