

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

Direktor:
Prof. Dr. med. Burkhard Göke

**Wertigkeit der regionalen Therapie des
hepatozellulären Karzinoms**

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

vorgelegt von
Selin Dogan
aus München

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dieter Jüngst

Mitberichterstatter: Prof. Dr. U. Löhrs

Prof. Dr. B. Fichtl

Prof. Dr. M. Siebeck

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Ätiologie und Pathogenese.....	1
1.3	Diagnostik.....	2
1.3.1	Serum-Tumormarker.....	2
1.3.1.1	Alpha-Fetoprotein.....	2
1.3.1.2	Lens culinaris agglutinin A reaktive Alpha-Fetoprotein.....	3
1.3.1.3	Gamma-Carboxyprothrombin.....	3
1.3.1.4	Weitere Tumor- und laborchemische Parameter.....	4
1.3.2	Bildgebende Verfahren.....	4
1.3.2.1	Sonographie.....	5
1.3.2.2	Computer-, Magnetresonanztomographie und Angiographie.....	6
1.3.2.3	Tumorbiopsie.....	6
2	Klassifikationssysteme	7
3	Therapie	8
3.1	Chirurgische Therapieverfahren.....	8
3.2	Leberresektion.....	8
3.2.1	Lebertransplantation.....	9
3.3	Minimalinvasive Ablationsverfahren.....	10
3.3.1	Perkutane Ethanolinjektion.....	10
3.3.2	Perkutane Radiofrequenzablation.....	11
3.4	Transarterielle Chemoembolisation.....	12
3.5	Systemische Therapie.....	12
4	Ziel	13
5	Patienten und Methoden	14
5.1	Patientencharakteristik.....	14
5.2	Diagnose und Stadieneinteilung.....	16
5.3	Behandlungsmethoden.....	18
5.3.1	Leberresektion.....	18
5.3.2	Radiofrequenzablation.....	19
5.3.3	Transarterielle Chemoembolisation.....	20
5.3.4	Transarterielle Chemoembolisation und Radiofrequenzablation.....	21
5.3.5	Tamoxifen.....	21
5.4	Statistik.....	22

6	Ergebnisse	22
6.1	Patientencharakteristik der ersten Prognosegruppe	22
6.2	Signifikanzniveau zwischen den Variablen der 4 Therapiegruppen	23
6.3	Überlebensanalyse Stadium 1.....	25
6.3.1	Vergleich der Überlebenszeiten in den 4 Therapiegruppen.....	26
6.3.2	Signifikante Parameter des Überlebens	29
6.3.2.1	Univariate Analyse	29
6.3.2.2	Multivariate Analyse.....	33
6.4	Patientencharakteristik und Überlebensanalyse Stadium 2 und 3	36
7	Diskussion	36
8	Zusammenfassung	36
	Literaturverzeichnis	36
	Abkürzungsverzeichnis	36
	Danksagung	36
	Lebenslauf	36

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein hochmaligner, epithelialer Tumor mit rascher Progredienz und schlechter Prognose.

Mit mehr als einer Million Erkrankungsfällen pro Jahr ist das HCC weltweit eines der häufigsten Malignome, wobei große regionale Unterschiede bestehen: Während in Westeuropa und Nordamerika weniger als 10 Erkrankungsfälle pro 100000 Einwohner auftreten, sind es in Teilen Afrikas und Asiens 50 – 150 Fälle (Blum 2005). Als Hauptursache dieser geographischen Variabilität wird die Durchseuchung der Bevölkerung mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) angesehen (Allgaier et al., 2002).

Der Altersgipfel liegt im Westen bei 50-60 Jahren und in Ländern mit hoher Inzidenz 1-2 Jahrzehnte früher. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Insgesamt ist in den westlichen Industrienationen eine Zunahme der HCC Inzidenz und Mortalität zu beobachten, welche in erster Linie mit der Prävalenz chronischer Hepatitis C Infektionen in Verbindung steht (El-Serag et al., 2000).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Mehr als 80% der hepatozellulären Karzinome entwickeln sich auf dem Boden einer Leberzirrhose, weshalb diese unabhängig von der Ätiologie als Präkanzerose anzusehen ist (Allgaier et al., 2002; Blum et al., 2003; Bosch et al., 1999). Anhand 4 klinischer und biologischer Daten (Alter, Prothrombinzeit, Thrombozytenzahlen, Nachweis von Antikörpern gegen Hepatitis-C-Virus (HCV)) kann bei Patienten mit Leberzirrhose, das Risiko einer HCC-Entwicklung eingeschätzt werden (Velazquez et al., 2003). Das Risiko für die Hepatokarzinogenese korreliert dabei eng mit der Aktivität, Dauer und Ätiologie der Hepatopathie (Blum 2005).

Hauptursache für die Entstehung des hepatozellulären Karzinoms sind chronische Virushepatitiden (mit dem höchsten Risiko für HCV), metabolische Hepatopathien (Hämochromatose, M. Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel), der chronische Alkoholabusus sowie Autoimmunhepatitiden. Weitere Risikofaktoren sind neben einem Diabetes mellitus und Adipositas (v.a. bei Männern) (El Serag, 2004; Calle et al., 2003), auch die Exposition gegenüber exogenen Faktoren wie Aflatoxin, Tabakrauch und Chemikalien wie Vinylchlorid (Mori et al., 2000). Die Koexistenz mehrerer solcher Faktoren erhöht das Erkrankungsrisiko (Yu et al., 2004; Ming et al., 2002; Hassan et al., 2002).

Die molekulare Pathogenese des HCC ist bisher nicht genau geklärt. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass verschiedene molekulare Mechanismen an der HCC-Entwicklung beteiligt sind. Der im Rahmen einer chronischen Leberschädigung und Regeneration erhöhte Hepatozytenturnover, führt zu genetischen Alterationen, die ihrerseits die Aktivierung zellulärer Onkogene, die Inaktivierung Tumor-Suppressor-Gene oder DNA(=Desoxyribonucleotid acid)-Reparatur-Gene („DNA mismatch repair“) zur Folge hat. DNA-Reparatur-Defekte führen zur Akkumulation von Mutationen im zellulären Genom und gehen mit der Dysregulation molekularer Signalnetzwerke für Wachstum und Differenzierung einher (Öztürk 1999; Bergsland 2001; Thorgeirsson et al., 2002; Block et al., 2003; Suriawinata et al., 2004; Satyanarayana et al., 2004; Yu et al., 2004). Reaktive Sauerstoffspezies, die im Rahmen oxidativer DNA Schäden entstehen, tragen zur Bildung von Promutanten bei (Jüngst C et al., 2004).

Genotypisch als auch phänotypisch fällt das HCC durch seine intratumoröse Heterogenität auf (Blum 2005).

1.3 Diagnostik

1.3.1 Serum-Tumormarker

1.3.1.1 Alpha-Fetoprotein

Das Alpha-Fetoprotein (AFP) ist weltweit der gebräuchlichste HCC-Tumormarker. Eine Erhöhung der Serumkonzentration infolge einer Expression im Tumorgewebe findet sich in etwa 70% der Fälle (Seregni et al., 1995). Dabei korreliert die AFP-Serumkonzentration mit

der Tumorgröße: Während asymptotische Patienten nur in einem Drittel der Fälle AFP-Spiegel über 200 ng/ml aufweisen, zeigen symptomatische Patienten meist Konzentrationen über 500 ng/ml auf (Okuda et al., 1999).

Da erhöhte AFP-Serumkonzentrationen auch bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, langjähriger Leberzirrhose aber auch Lebermetastasen anderer Tumoren auftreten, ist die diagnostische Spezifität von AFP eingeschränkt (Okuda et al., 1999; Trojan et al., 1998). Zur Erhöhung der diagnostischen Spezifität sind tumorspezifische AFP-Assays in Entwicklung, die anhand von 3 AFP-Isoformen benigne von malignen Lebererkrankungen und Keimzelltumoren unterscheiden (Johnson et al., 1999 & 2000).

Neben der Differenzierung des hepatozellulären Karzinoms von anderen lebereigenen Läsionen dient der AFP-Wert sowohl als Verlaufsparemeter nach therapeutischen Interventionen als auch als Screeningparameter bei Risikopatienten.

1.3.1.2 Lens culinaris agglutinin A reaktive Alpha-Fetoprotein

Ein prognostisch wichtiger Subtyp des Alpha-Fetoproteins ist das sog. „Lens culinaris agglutinin A reaktive AFP“ (AFP-L3), das seinen Namen der hohen Affinität zu dem Lektin Lens culinaris verdankt. Bislang durchgeführte Studien zeigten, dass 20-30% der HCC-Patienten mit erhöhtem AFP-Wert auch positiv für den AFP-L3-Subtyp waren (Yamashiki et al., 1999). Ein elektropheretisch bestimmter AFP-L3-Wert über 10% deutet bereits auf ein erhöhtes Risiko hin, an einem HCC zu erkranken, auch wenn bildgebende Verfahren keinen Hinweis auf eine Leberstrukturstörung geben (Taketa et al., 1990 & 1993; Shimauchi et al., 2000). Der AFP-L3-Subtyp könnte somit zukünftig die diagnostische Spezifität verbessern.

1.3.1.3 Gamma-Carboxyprothrombin

Auch wenn die routinemäßige Messung der Gamma-Carboxyprothrombin (DCP)-Serumkonzentration bisher in Europa nicht verbreitert ist, stellt das DCP (auch als „Protein induced by Vitamin K absence“ (PIVKA-II) bezeichnet), einen wichtigen Tumormarker dar. Es handelt sich um ein anormales Prothrombin, dessen Anstieg durch die sinkende Aktivität der Vitamin K abhängigen Gamma-Glutamyl-Carboxylase bedingt ist. Im Vergleich

zum AFP ist die Sensitivität des DCP zwar niedriger, lässt sich aber durch die Kombination mit dem Alpha-Fetoprotein erhöhen. Seine Spezifität scheint der des Alpha-Fetoproteins überlegen zu sein, da sich die Serumkonzentration bei nicht hepatozellulären Tumoren und anderen Lebererkrankungen nur in 5-10% der Fälle erhöht (Weitz et al., 1993). Auch scheint der DCP-Spiegel mit wichtigen Prognosefaktoren wie z.B. dem Vorhandensein mikrovaskulärer Thromben nach einer kurativen Therapie zu korrelieren (Nakagawa et al., 1999). Die kombinierte Bestimmung des DCP- und AFP-Serumspiegels könnte sowohl bei Vorsorgeuntersuchungen, als auch bei posttherapeutischen Verlaufkontrollen sinnvoll sein, da sie zusammen 80-90 % der HCC-Patienten identifizieren können (Weitz et al., 1993).

1.3.1.4 Weitere Tumor- und laborchemische Parameter

Als unspezifische Tumormarker können bei HCC Patienten erhöhte CEA- und CA 19-9-Serumspiegel festgestellt werden. Eine Überexpression des p53-Suppressorgens in malignen Hepatozyten mit Induktion von P53-Antikörpern wurde von Volkmann und Mitarbeiter (1993) beobachtet (Volkmann et al., 1993). MAGE, GAGE und BAGE sind Gene, die für tumoreigene Antigene codieren und von körpereigenen zytotoxischen T-Zellen erkannt werden. Mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurde auch bei HCC-Patienten die Expression dieser Gene nachgewiesen. Besonders das MAGE-1-Gen war bei HCC-Tumoren mit einem Durchmesser kleiner gleich 2 cm, stark exprimiert (Kobayashi et al., 2000). Da die Tumorprogression auch von der Tumor-Angiogenese abhängig ist, stellt ein Anstieg des „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) im Serum einen möglichen Prädiktor für die Tumorprogression und Metastasierung dar (Blum 2005). Die diagnostische Wertigkeit und Spezifität dieser Tumorparameter sind allerdings noch eingeschränkt und in vielen Studien nicht belegt.

1.3.2 Bildgebende Verfahren

Neben der laborchemischen Diagnostik haben bildgebende Verfahren einen großen Stellenwert in der Diagnostik und Nachsorge des HCC. Die unregelmäßige Leberstruktur infolge der zugrunde liegenden Leberzirrhose beeinträchtigt oft die diagnostische Aussagekraft und erfordert mehrere diagnostische Verfahren.

1.3.2.1 Sonographie

Die Sonographie steht als kostengünstiges und nicht invasives Verfahren am Anfang in der Diagnostik des HCC.

Kleinere HCC-Herde (<3 cm) sind meistens scharf abgegrenzt und zeigen in 50-60 % eine „Tumorkapsel“, die sich als hypoechogener Rand (sog. Halo) darstellt. Insgesamt weisen mehr als die Hälfte der kleineren HCC-Herde eine hypoechogene, ein Drittel eine hyperechogene und der Rest eine isoechogene Binnenstruktur auf (Lencioni et al., 1999). Weiter fortgeschrittene HCCs sind oft durch eine sog. Mosaikstruktur gekennzeichnet.

Mit dem Einsatz der Farb- (FDS) und Powerdopplersonographie (PDS) können arterielle und portale Blutgefäße dargestellt und die maligne Potenz einer fokalen Leberläsion eingeschätzt werden (Toyoda et al., 1997; Kudo et al., 1999; Lane et al. 2000). Die PDS ist der FDS überlegen, weil mit ihrer Hilfe auch schwächere Signale von langsamerer Strömungsgeschwindigkeit detektiert und dargestellt werden können (Koito et al., 1998; Kubota et al., 2000).

Die Unterscheidung zwischen Regeneratknoten, adenomatösen Hyperplasien und frühen hepatozellulären Karzinomen ist rein sonographisch oft schwierig. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass mit Echosignalverstärkern bzw. Ultraschallkontrastmitteln höhere Detektionsraten erzielt werden als mit nativen Untersuchungstechniken, da neben den Gewebeeigenschaften auch die Tumolvaskularisation und Thrombosen der Pfortader erfasst werden (Blum 2003; Maruyama et al., 2000; Rickes et al., 2003). Durch die Analyse von An- und Abflutung des Kontrastmittels (= Echtzeitdarstellung, Real Time Imaging) kann das typische Perfusionsverhalten des HCCs zur Diagnostik herangezogen werden und von benignen lebereigenen Tumoren differenziert werden (Schuessler et al., 2003; Ignee et al., 2005). So verbesserte der Einsatz von Echosignalverstärkern die Detektion von HCCs im Vergleich zur nativen PDS von 54% auf 91% (Chen et al., 2002).

Insgesamt spielt die Sonographie eine Schlüsselrolle in der Diagnostik des HCCs. Bezüglich der Entdeckung von kleinen Tumoren ist ihre Sensitivität jedoch niedrig (Kim et al., 2001).

1.3.2.2 Computer-, Magnetresonanztomographie und Angiographie

Die sensitivsten Verfahren zur Diagnose des HCC sind die Spiral-Computertomographie (Spiral-CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmitteln (Choi et al., 2001). Mittels Spiral-CT besteht die Möglichkeit, nach einer schnellen Untersuchung der Leber (25-30sec.), beliebige Schichten zu berechnen. Neben der Nativdarstellung kann die arterielle und portalvenöse Phase erfasst werden (Feuerbach et al., 1997). Ein diagnostisches Problem ist der Tumornachweis in einer zirrhotischen Leber mit ausgedehnter Regeneratknotenbildung oder adenomatösen Knoten. Diese nehmen in der arteriellen Perfusionsphase weniger KM auf und stellen sich hypointens dar, was ebenso für das hochdifferenzierte HCC zu treffen kann. In diesem Fall ist die MRT mit hepatomspezifischen Kontrastmitteln wie z.B. Gadolinium oder so genannten superparamagnetischen Eisenpartikeln (SPIO=superparamagnetic iron particles) hilfreich. Da diese Kontrastmittel nur von den Kupfer- bzw. Retikuloendothelialen-Zellen des normalen Lebergewebes aufgenommen werden, kommt es hier zu einem Signalverlust in T2-Gewichtung. In leberfremdem Gewebe hingegen, wie z.B. in Metastasen und HCC-Herden, ist kein Signalverlust zu beobachten (Yamamoto et al., 1995; Ward et al., 2000).

Die Angiographie kann als zweites bildgebendes Verfahren in diagnostischen Zweifelsfällen hilfreich sein. Durch exakte Darstellung der hepatischen Gefäßversorgung kann dieses Verfahren zusätzlich wichtige Informationen für eine potentielle Resektion oder die Beurteilung regionaler Therapieoptionen liefern. Die Sensitivität ist der des MRT und Spiral CT unterlegen (Takayashu et al., 1990).

1.3.2.3 Tumorbiopsie

Falls mit bildgebenden oder laborchemischen Verfahren weiterhin eine eingeschränkte Differenzierung zwischen benignen und malignen fokalen Leberläsionen besteht, sollte die Diagnose histologisch (z.B. durch eine Feinnadelpunktion) gesichert werden. Die Indikation ist besonders dann gegeben, wenn eine therapeutische Konsequenz aus dem Ergebnis resultiert.

Bei einem bildgebenden typischen HCC-Befund und gleichzeitig erhöhtem AFP-Wert (> 500 ng/ml) kann auf die Histologie verzichtet werden (Torzilli et al., 1999). Die

Zurückhaltung wird durch das Auftreten von Stichkanalmetastasen begründet (Ishii et al., 1998).

2 Klassifikationssysteme

Klassifikationssysteme stellen die Grundlage bei der Auswahl der jeweiligen therapeutischen Option für den einzelnen Patienten dar und dienen somit der Einschätzung des Tumorstadiums und der Prognose bei Erstdiagnose.

Bisher wurden 6 verschiedene Klassifikationssysteme vorgeschlagen, nach denen hepatozelluläre Karzinome eingeteilt werden können (Di Bisceglie 2004; Talwalkar et al., 2004): Die Okuda-Klassifikation (Okuda et al., 1985), die TNM- und die darauf basierende UICC („International Union against Cancer“)-Klassifikation, die BCLC („Barcelona Clinic Liver Cancer“)- (Llovet et al., 1999), die CLIP („Cancer of the Liver Italian Program“)- (Farinati et al., 2000) und die VISUM-HCC („Vienna survival model for HCC“) (Schöniger-Hekele et al., 2001) Klassifikation.

Die UICC-Klassifikation beschreibt die lokale und systemische Ausbreitung der Tumorerkrankung, berücksichtigt aber nicht die Leberfunktion. Die Einteilung nach Okuda gibt Auskunft über Tumorausmaß und Leberfunktion. Sie ist besonders zur prognostischen Beurteilung von Patienten mit fortgeschrittenen Stadien (Okuda III) nützlich, weil somit eine Subgruppe von Patienten mit infauster Prognose selektiert und einer supportiven Behandlung unterzogen werden kann (Simonetti et al., 1997; Llovet et al., 1999). Die BCLC-Klassifikation eignet sich gut zur Auswahl der individuellen Behandlungsmethode, ist aber nicht endgültig validiert (Blum 2005). Die CLIP- zeigte sich der Okuda-Klassifikation überlegen, da sie die Unterschiede im Überleben innerhalb des Stadium I aber auch des Stadium II der Okuda-Einteilung besser erklären konnte (CLIP investigators 1998&2000). Das VISUM-HCC ist eine neue Stadieneinteilung mit prognostischer Wertung und wurde erstmals von Schöniger-Hekele und Mitarbeitern (2001) vorgestellt. Dabei werden Bilirubin, Prothrombinzeit, Alpha-Fetoprotein, Tumorgröße, vergrößerte Lymphknoten und das Vorhandensein von Pfortaderthrombosen berücksichtigt. In der retrospektiven Studie der

Wiener Universitätsklinik hatten sich diese Parametern als unabhängige Prädiktoren des Überlebens erwiesen (Schöniger-Hekele et al., 2001).

Allerdings wird keines der existierenden Systeme aktuell universell angewendet, so dass die Erfahrung und Expertise der einzelnen Zentren bei der Behandlung des HCC eine wichtige Rolle spielt (Talwalkar et al., 2004).

3 Therapie

3.1 Chirurgische Therapieverfahren

Leberresektion und Lebertransplantation (LTX) stellen derzeit die einzigen kurativen Ansätze dar. Da das HCC jedoch häufig in einem weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, sind auf Grund der eingeschränkten Leberfunktion und der Tumorgroße, zum Zeitpunkt der Diagnose mehr als 80% der Patienten inoperabel (Blum 2003).

3.2 Leberresektion

Die Leberresektion gilt zwar als Therapie der Wahl, ist aber oft aufgrund einer ausgeprägten Leberzirrhose bei Erstdiagnose und der damit verbundenen postoperativen Komplikationen limitiert.

Die höchsten Überlebensraten wurden bei HCC-Patienten mit Solitärtumoren, fehlender Gefäßinfiltration und guter Leberrestfunktion (Child A) beobachtet (Arii et al., 2000; Llovet et al., 1999). Neben der Child-Pugh-Klassifikation stellen ein normwertiges Bilirubin und ein Portalvenendruck kleiner als 10 mmHg ebenso gute Prädiktoren für eine ausreichende Leberfunktion dar (Bruix et al., 1996). Unter diesen Voraussetzungen wurden 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 50% und eine Senkung der perioperativen Mortalität auf ca. 10% erreicht (Jaeck et al., 2004; Llovet et al., 1999). Das Hauptproblem der Leberresektion in zirrhotischer Leber besteht in der hohen Rezidivrate, welche mit 60-90% die häufigste Todesursache ist. So treten innerhalb der ersten 5 Jahre, bei ca. 70% der erfolgreich

resezierten Patienten, HCC-Neubildungen in der koexistierenden Leberzirrhose auf (Blum 2005). Das Rezidivrisiko ist bei Vorhandensein mikrovaskulärer Gefäßinfiltrationen und/oder Satellitenherden besonders hoch (Sala et al., 2004; Llovet et al., 1999).

3.2.1 Lebertransplantation

Bei nicht resezierbarem HCC, kann unter der Voraussetzung, dass keine extrahepatische Metastasierung und keine Gefäßinvasion vorliegen, eine LTX in Betracht gezogen werden (Bismuth et al., 1993; Mazzaferro et al., 1996).

Die LTX stellt eine optimale Therapieoption dar, weil hierbei nicht nur der maligne Tumor entfernt, sondern auch die Leberzirrhose behandelt wird. Mit der Entfernung des Organs können somit keine Regenerationsprozesse induziert werden, die zu einer Proliferation residualer Tumorzellen Anlass geben (Schwarz 2004). Im Gegensatz zur Resektion kann die LTX unter den bereits genannten Bedingungen somit auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberrestfunktion (Child B und C) durchgeführt werden.

Erfolgreiche Transplantationen wurden bei Patienten mit Tumoren kleiner als 5 cm bzw. maximal 3 HCC-Herde kleiner als 3 cm durchgeführt. Diese von Mazzaferro et al. 1996 vorgeschlagenen „Milan-Kriterien“ gelten daher in vielen Transplantationszentren als Grenzwerte (Mazzaferro et al., 1996). Die 5- Jahres-Überlebensrate liegt dabei mit etwa 70% höher als nach einer Resektion. Die Rezidivrate ist kleiner als 15% (Mazzaferro et al., 1996; Sala et al., 2004). Die Hälfte der Todesfälle tritt auf Grund von Tumorrezidiven auf, deren Hauptrisikofaktor vermutlich eine makroskopische oder mikroskopische Gefäßinfiltration ist (Jonas et al., 2001).

Nachteile der LTX sind neben der lebenslangen Immunsuppression, der Transplantatmangel. Durch die geringe Anzahl der Spenderorgane müssen HCC-Patienten in Deutschland mit einer Wartezeit von fast 1,5 Jahren rechnen (Greten et al., 2006). Die langen Wartezeiten können zu einer enormen Tumorprogression führen und es gibt es bisher wenige Studien zur Frage, wie Patienten bis zur Transplantation behandelt werden sollen.

3.3 Minimalinvasive Ablationsverfahren

Da aus operationstechnischen Gründen und wegen der ausgeprägten Leberzirrhose, Resektion und Transplantation nur für wenige Patienten in Frage kommen, haben minimalinvasive Ablationsverfahren das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten ergänzt und die Tumorentfernung bei inoperablen Patienten ermöglicht. Etabliert haben sich diese Therapiemethoden besonders bei gut abgrenzbaren hepatozellulären Karzinomen, die nicht größer als 5 cm sind und wenn nicht mehr als 3-4 Herde vorliegen (Blum 2003&2005). Die Zerstörung der Tumorzellen erfolgt dabei durch die Injektion von chemischen Substanzen wie Alkohol oder Essigsäure oder durch das Einführen spezieller Sonden, über die Radiofrequenz- Laser- oder Mikrowellen appliziert werden (Ohnishi et al., 1998; Goldberg et al., 1998; Allgaier et al., 1999; Grasso et al., 2000; Giorgio et al., 2000). Ablationsverfahren erfordern oft mehrere Sitzungen, um eine vollständige Tumornekrose zu erzielen. Sie werden meist perkutan durchgeführt, sind aber auch im Rahmen einer Laparoskopie oder auch intraoperativ einsetzbar (Lencioni et al., 2004).

3.3.1 Perkutane Ethanolinjektion

Die perkutane Ethanolinjektion (PEI) stellt derzeit das günstigste und am weitesten verbreitete perkutane Therapieverfahren dar (Beaugrand et al., 2005). Sonographisch oder computertomographisch gesteuert wird in den Tumor reiner Alkohol injiziert. Durch Proteindenaturierung, Dehydratation und Thrombose der Tumor versorgenden Gefäße erzeugt die injizierte Alkoholmenge eine Tumorschämie und Nekrose. Das umliegende tumorfreie Gewebe wird dabei geschont (Zuberjoger et al., 2004). In der Regel werden 1-10 ml Ethanol injiziert und je nach Größe des Tumors in ca. 4-7 Sitzungen eine Tumornekrose angestrebt. Bei einem HCC-Herd größer als 5 cm kann mit der sog. „Single-shot-PEI“ unter Vollnarkose bis zu 150 ml Ethanol in einer einzigen Sitzung injiziert und eine größere Tumornekrose erreicht werden (Livraghi et al., 1998). Bei solitären HCC-Herden kleiner als 5 cm und guter Leberfunktion (Child A) wurden 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 47% beobachtet. Die Prognose wird analog zur Leberresektion von der Größe und Anzahl der Tumorerkrankungen und der Leberrestfunktion beeinflusst. Multiple Läsionen bei Erstdiagnose haben den Abfall der 5-Jahresüberlebensrate auf kleiner als 26% zur Folge (Livraghi et al., 1995).

3.3.2 Perkutane Radiofrequenzablation

Die perkutane Radiofrequenzablation (RFA), Synonym *RITA* (=Radio-induced thermoablation) wurde 1993 erstmalig von Rossi und Buscarini beschrieben (Rossi et al., 1993). Sie basiert auf dem Prinzip, durch Radiofrequenzwellen von etwa 480-500 kHz eine „molekulare Friktion“ im umliegenden Gewebe zu erzeugen. Dadurch wird eine lokale Hyperthermie von 80-105°C erzeugt, dass zur Erhitzung und Destruktion des Tumorgewebes führt und histologisch einer Koagulationsnekrose entspricht (Lencioni et al., 2003). Verschiedene Systeme mit einer oder mehreren gekühlten Spitzen stehen für die RFA zur Verfügung. So konnten mit leistungsfähigen Generatoren (250W) in Kombination mit gekühlten Nadelelektroden, Ablationsareale bis über 5 cm Durchmesser erreicht werden (Kettenbach et al., 2004). Prognostische Kriterien sind Tumorgröße und Tumormorphologie (gekapselt versus invasiv). So wurden in mehreren Studien komplette Destruktionen bei Tumoren kleiner als 2 cm berichtet. Bei HCC-Herden zwischen 3-5 cm betrug die Ablationsrate 80-90% und zwischen 5-9,5 cm nur noch 48% (Kettenbach et al., 2003; Hansler et al., 2003; Livraghi et al., 1999 & 2000; Poon et al., 2002). Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei etwa 48% (Lencioni et al., 2004).

Im Vergleich zur PEI sind bei der RFA weniger Sitzungen erforderlich. Die Rate kompletter Ablationen ist nach der RFA höher (90 vs. 80%) und die Rezidivrate niedriger als nach der PEI (4 statt 17%) (Livraghi et al., 1999; Lin et al., 2004). Das Auftreten von Lokalrezidiven ist hauptsächlich durch inkomplette Zellnekrosen im Tumorgewebe bedingt und tritt durch eine unzureichende Überlappung der Ablationszone auf (Kettenbach et al., 2003; Llovet et al., 2001). Im Gegensatz zur PEI ist die RFA auch bei größeren HCC Läsionen einsetzbar. So wurden in einer italienischen Arbeit eine 90-100% ige Nekrose bei HCC Herden von bis zu 11 cm erreicht, wenn gleichzeitig die Lebervenen blockiert wurden (Rossi et al., 2000). Nachteile der RFA sind im Gegensatz zur PEI die höheren Komplikationsraten (0-12% versus 2-6%) und die höheren Kosten (Livraghi et al., 1999; Ikeda et al., 2001; Poon et al., 2002). In einer kürzlich publizierten Studie wurde die Überlegenheit der RFA gegenüber der PEI in Bezug auf das Gesamtüberleben und dem tumorfreien Überleben gezeigt (Lin et al., 2005).

3.4 Transarterielle Chemoembolisation

Bei Patienten mit inoperablen oder multilokulären Tumoren, bei denen auch keine PEI oder RFA in Frage kommen, stellt die transarterielle Chemoembolisation (TACE) eine Alternative dar.

Sie beruht auf dem Prinzip, dass das HCC im Gegensatz zum funktionellen Lebergewebe im Wesentlichen durch die Arteria hepatica versorgt wird. Ein Chemotherapeutikum wird zusammen mit Lipiodol, einem öligen Kontrastmittel, direkt in die tumorversorgende Arterie injiziert. Dies hat eine passagere Embolisation der tumorversorgenden Gefäße zur Folge, die mittels zusätzlich beigemischter Gelatinepartikel (z.B. Gelfoam) noch verstärkt werden kann (Allgaier et al., 2002). Lipiodol ist ein Iod-Emulsions-Gemisch, das als Trägersubstanz dient und sich selektiv in Tumorzellen anreichert. Durch Mischung des Chemotherapeutikums mit Lipiodol erhöht sich die intratumorale Konzentration bzw. die Verweildauer der zytotoxischen Substanz im Tumorgewebe im Vergleich zur alleinigen Verabreichung des Chemotherapeutikums. Der Haupteffekt ist die Unterbindung der Blutzufuhr zum Tumor und damit die Erzeugung einer Tumornekrose mit Reduktion von Satellitenherden. Die Wirkung des Chemotherapeutikums bei der Mischung mit Lipiodol ist bisher nicht eindeutig geklärt, so dass als Haupteffekt die Embolisation angesehen wird (Camma et al., 2002). Durch Verzögerung der Tumorprogression und einer vaskulären Invasion liegen die Ansprechraten bei 15-55% (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome hepatocellulaire 1995).

Ein fortgeschrittenes Tumorstadium (TNM-Stadium 3, Okuda 3) und eine fortgeschrittene Zirrhose (Child-Pugh C) gelten auch hier als Kontraindikation.

3.5 Systemische Therapie

Falls weder chirurgische- noch lokale Therapieverfahren einsetzbar sind, kommen nur noch systemisch medikamentöse Therapieoptionen in Frage.

Zahlreiche Chemotherapeutika sind zur Behandlung des HCC evaluiert worden. Nach bisheriger Erkenntnis konnte für keine der getesteten Substanzen ein signifikanter Vorteil gegenüber der „best supportive care“ nachgewiesen (Ganne-Carrie et al., 2004) werden.

Häufig war der Einsatz mit hohen Nebenwirkungen verbunden, so dass sich kein Vorteil für den Patienten ergab (Schachschal et al., 2000; Kubicka et al., 2001).

Da ca. 30% aller HCCs Östrogenrezeptoren auf der Zelloberfläche besitzen, wurden hormonelle Therapien mit Tamoxifen durchgeführt. Im Gegensatz zu früher durchgeführten Studien, die einen signifikanten Überlebensvorteil bei HCC-Patienten zeigten (Farinati et al., 1990; Martinez-Cerezo et al., 1994; Elba et al., 1994) wurde dieser Effekt in neueren Studien nicht bestätigt (Barbare et al., 2005; Nowak et al., 2004). Ähnliches gilt für die Gabe von Octreotid (Yuen et al., 2002).

Zusammenfassend gibt es aktuell keine gesichert wirksame medikamentöse Therapie für das HCC.

4 Ziel

Das Hauptproblem des HCCs besteht darin, dass der Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose meist so weit fortgeschritten ist, so dass die Therapieoptionen limitiert und die Prognose sehr schlecht ist. Die potentiell kurative Behandlung mittels Resektion kommt aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums und der damit einhergehenden schlechten Leberfunktion für einen Großteil der Patienten nicht mehr in Frage. Nicht chirurgischen Therapieverfahren kommt hier ein hoher Stellenwert zu, weil diese in verschiedenen Stadien der Erkrankung eingesetzt werden können und eine Verlängerung des Überlebens ermöglichen.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, das Langzeitüberleben von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zu untersuchen, die mit unterschiedlichen regionalen Therapien behandelt wurden. Nach Stratifizierung der Patienten in drei Prognosegruppen, sollen die Unterschiede in der lebensverlängernden Wirkung nach der jeweils durchgeführten Therapie aufgezeigt werden.

Verglichen werden die Therapieoptionen durch Leberresektion, Radiofrequenzablation in Kombination mit transarterieller Chemoembolisation, Chemoembolisation alleine und Tamoxifen.

Das Therapieprinzip einer Kombination von perkutaner Thermoablation und transarterieller Chemoembolisation wurde bisher nicht im Vergleich zu anderen regionalen Therapieverfahren untersucht.

Nachdem eine randomisierte prospektive Studie nicht durchführbar ist wurde das Langzeitüberleben nach unterschiedlicher regionaler Therapie im Vergleich zur systemischen Therapie mit Tamoxifen retrospektiv analysiert.

5 Patienten und Methoden

5.1 Patientencharakteristik

In die Studie wurden insgesamt 278 HCC-Patienten aufgenommen, die im Zeitraum von Januar 1994 bis März 2006 in den internistischen Abteilungen im Klinikum Großhadern behandelt wurden. Von den 278 Patienten waren insgesamt 234 Männer und 44 Frauen im Alter zwischen 28 und 85 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren.

Von den insgesamt 278 Patienten unterzogen sich 235 einer regionalen Therapie. Davon wurden 135 allein mit TACE behandelt, 38 kombiniert mit RFA und TACE therapiert und 54 Patienten reseziert. Eine systemisch medikamentöse Therapie mit Tamoxifen erhielten 43 Patienten. 8 Patienten, die am Anfang der Studie nur mit RFA behandelt wurden erhielten zusätzlich im Verlauf eine Behandlung mit TACE. Diese wurden daher auch in die Gruppe der mit TACE und RFA kombiniert Behandelten aufgenommen, so dass die Gesamtzahl der mit RFA und TACE kombiniert Behandelten insgesamt bei 46 Patienten lag (s. Tab.1).

Tab. 1 Das gesamte Patientenkollektiv unterteilt in Therapiegruppen

Therapie	N	%
Leberresektion	54	19,4
TACE+RFA	46	16,5
TACE	135	48,6
Tamoxifen	43	15,5
Gesamt	278	100,0

Nicht in das Patientenkollektiv aufgenommen wurden transplantierte Patienten und diejenigen, die mit PEI allein behandelt wurden. Nicht berücksichtigt wurden außerdem alle Patienten, die außer Tamoxifen, ausschließlich eine andere systemisch medikamentöse Therapie wie z.B. Chemotherapie, Octreotid oder Thymophysin erhielten bzw. solche, die bereits bei Erstdiagnose nur symptomatisch behandelt wurden und keinerlei Therapie erhielten.

In Tab. 2 sind die Risikofaktoren, für die Entwicklung des HCCs in unserem Patientenkollektiv zusammengefasst. Neben der chronischen Hepatitis B und C war bei 75 Patienten der chronische Alkoholabusus als Risikofaktor beteiligt. In vielen Fällen wurden auch andere Risikofaktoren wie z.B. metabolische- (Hämochromatose) und/oder Autoimmunerkrankungen (Autoimmunhepatitis) nachgewiesen oder es kam häufig zu Kombinationen von mehreren Faktoren gleichzeitig (z.B. HBV, HCV+Alkohol) (s.Tab.2).

Tab. 2 Ätiologie des HCC in unserem Patientenkollektiv

Ätiologie	n	%
HCV	64	23,0
HBV	30	10,8
Alkohol	75	27,0
Andere	98	35,3
Gemischt	11	4,0
Gesamt	278	100,0

Die Überlebenszeit wurde definiert als Spanne zwischen Diagnosestellung bis zum Tod des Patienten. 32 Patienten waren am Ende der Beobachtungszeit nicht verstorben. In solchen Fällen wurde das Ende der Beobachtungszeit auf März 2006 festgelegt. Bei 4 Patienten, die während der Beobachtungsspanne zur Transplantation ausgewählt wurden, ist das Ende der Beobachtungszeit als die Zeit mit der zuletzt durchgeführten regionalen Therapie, vor der Transplantation dokumentiert worden.

Die Patientendaten einschließlich des Todeszeitpunktes wurden anhand von Krankenakten, Sterbebüchern und durch telefonische Befragung des Hausarztes oder der Angehörigen ermittelt. Die Krankenakten konnten aus dem Zentralarchiv und aus der Zentraldatenbank des Klinikum Großhaderns entnommen werden.

5.2 Diagnose und Stadieneinteilung

Die Diagnose des HCC erfolgte anhand des klinischen Bildes, radiologisch (MRT, CT und Sonographie) und laborchemisch (v.a. durch Bestimmung des AFP-Wertes). Bei grenzwertigem AFP-Wert und unklarem bildgebendem Befund wurde mittels Feinnadelpunktion eine Histologie gewonnen. In manchen Fällen wurde der Verdacht eines HCC in auswärtigen Krankenhäusern oder Hausarztpraxen geäußert und die Patienten zur Diagnosesicherung und Therapie in das Universitätsklinikum Großhadern überwiesen.

Nach Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden alle Patienten mit erstdiagnostiziertem HCC, nach der Vienna survival model for HCC (VISUM-HCC) - Klassifikation in drei Prognosegruppen eingeteilt (s. Tab.3).

Tab. 3 Stadieneinteilung nach den Richtlinien des VISUM-HCC

* Die Summe der Punkte gibt die VISUM-HCC Stadieneinteilung der Patienten wieder.

Parameter	Punkte	
	0	1
Bilirubin (mg/dl)	≤ 2	>2
Prothrombinzeit (%)	> 70	≤ 70
AFP (kU/l)	≤ 125	> 125
TumorgroÙe (%)	≤ 50 %	> 50 %
Vergrößerte Lymphknoten	Nein	Ja
Pfortaderthrombose	Nein	Ja
Stadium 1: 0-2 Punkte		∑ Punkte*
Stadium 2: 3 Punkte		
Stadium 3: 4-6 Punkte		Stage*:

Für die Auswertung der Parameter wurden die Daten bei Erstdiagnose aufgenommen. Die TumorgroÙe wurde mit Hilfe von Sonographie, MRT oder CT bestimmt. Für die VISUM-Klassifikation wurde die TumorgroÙe in Prozent des Lebervolumens (≤50% oder >50%) bestimmt. Lymphknoten galten ab einem Durchmesser von über 1 cm als vergrößert. Berücksichtigt wurden die portalen, zöliakalen, retrokruralen und die retroperitonealen LK. Ihre Größe wurde mittels CT oder MRT bestimmt. Portalvenenthrombosen wurden mit dem Ultraschall oder mittels Kontrastmittel-CT diagnostiziert. Die Einheit des AFP-Wertes wurde von ng/ml in kU/l umgerechnet und angegeben (Umrechnung: 1ng/ml = 0,7 kU/l).

Nach Stratifizierung des gesamten Patientenkollektivs waren 224 (80,6%) Patienten in der ersten Prognosegruppe, 29 (10,4%) in der 2. und 25 (9,0%) in der 3. Prognosegruppe (s. Tab. 4).

Tab. 4 Stadienabhängige Einteilung der 278 Patienten nach dem VISUM-HCC und der jeweiligen Therapie

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Leberresektion	52	2	0
TACE+RFA	44	2	0
TACE	107	16	12
Tamoxifen	21	9	13
Gesamt	224	29	25

Wie aus Tab. 4 ersichtlich ist, konnten sich vor allem die Patienten aus der günstigeren Prognosegruppe (Stadium I) eine regionale Therapie unterziehen. Die Anzahl der Patienten aus den übrigen Stadiengruppen war vergleichsweise weniger.

Nach der Therapie bestand die Nachsorge aus 3 monatlichen klinischen Kontrollen mit Sonographie und Computertomographie sowie Bestimmung des Alpha-Fetoproteins. Bei Verdacht auf ein Rezidiv bzw. ein zunehmendes Fortschreiten der Erkrankung wurde nach entsprechender Diagnostik eine angepasste Therapie durchgeführt.

5.3 Behandlungsmethoden

5.3.1 Leberresektion

Die Leberresektion wurde entsprechend den internationalen Standards für Leberchirurgie ausgeführt. Potenzielle Resektionskandidaten waren HCC-Patienten ohne Leberzirrhose und diejenigen, die bei Erstdiagnose eine gute Leberfunktion (Child A) ohne extrahepatische Metastasen und ohne portale Hypertension aufwiesen. Patienten mit einer Child-Pugh-A-Leberzirrhose mit nur mäßig erhöhten Bilirubinwerten (<1,9 mg/dl) ohne portale Hypertension galten ebenfalls als potentielle Resektionskandidaten.

Während der Operation wurde mittels Pringle-Manöver die Blutzufuhr unterbunden. Resektionsart und -ausmaß wurden in Abhängigkeit von Leberfunktion, Tumorlokalisation und -ausmaß bestimmt. Erweiterte Resektionen beinhalteten sowohl Keil- und Segmentresektionen als auch rechts- bzw. linksseitige Hepatektomien.

5.3.2 Radiofrequenzablation

Bei fehlender chirurgischen Resektabilität auf Grund eines schlechten Allgemeinzustandes, einer ausgeprägten Leberzirrhose oder Leberinsuffizienz, sowie nach individuellem Ablehnen einer operativen Therapie wurde die RFA in der Regel nach vorausgegangener Chemoembolisation eingesetzt. Kontraindikationen für die Durchführbarkeit der RFA waren akute Infektionen, therapierefraktäre Koagulopathien, ausgeprägter Aszites, portale Hypertension und extrahepatisches Tumorwachstum. Die Effektivität der Ablation konnte zusätzlich durch die Nähe von Tumoren an großen Gefäßen minimiert werden, da diese die eingebrachte Energie durch ihren Kühleffekt rasch wieder abführen.

Die Durchführung der RFA war in erster Linie von der Tumorgröße, Anzahl der Tumor-Herde, ihrer Lokalisation, Vaskularisation und dem Allgemeinzustand des Patienten abhängig. Patienten mit einer Tumorgröße von bis zu 5 cm Durchmesser und höchstens 5 Tumor-Herden wurden für eine RFA in Betracht gezogen (Bruix et al., 2001).

Die RFA wurde als minimal-invasives, perkutanes Verfahren unter Analgo-Sedierung (z.B. intravenös mit Pethidin, Midazolam) durchgeführt. Nach Bestimmung der Punktionsstelle und Unterspritzung des Lokalanästhetikums wurden die RFA-Elektroden (RITA, Starbust XL 5 cm, RITA Medical, Mountain View, CA, USA, Le Veen 4 and 5 cm, Boston Scientific, Munic Germany; Cool-tip cluster, Tyco Healthcare, Neustadt, Germany) in die Punktionsstelle platziert und das Vorrücken der Elektroden zum Zielherd mittels CT-Fluoroskopie beobachtet. Die Elektrodengröße und deren Platzierung wurden so ausgewählt, dass die Zielläsion vollständig von dem erwarteten Ablationsvolumen erfasst wird. Zusätzlich mußte ein Sicherheitsabstand von 5-10 mm mit berücksichtigt werden, um Satellitenherde in der Umgebung des Tumors zu erfassen (Curley SA et al., 2000&2002). Ein Ablationsprozess wurde als suffizient betrachtet, wenn per Elektrode mindestens 100 Watt für mindestens 15 Minuten zugeführt wurde.

Zur Dokumentation des gesamten Ablationsvolumens wurde am Ende der Prozedur ein Kontrastmittel-Scan durchgeführt. Somit können zusätzlich durch die Ablation entstandene Komplikationen erfasst werden. Bei unvollständiger Ablation des Herdes (sichtbare Vaskularisation des Tumors) wurde unmittelbar danach ein erneuter Ablationszyklus angeschlossen. Nach Abschluss der Ablation wurde zur Vermeidung einer Tumorzellverschleppung der Stichkanal koaguliert.

Die erste Verlaufskontrolle mittels CT oder MRT erfolgte nach 6 Wochen. Anschließend alle 3 Monate im ersten, halbjährlich im zweiten Jahr und schließlich einmal jährlich ab dem dritten Jahr.

5.3.3 Transarterielle Chemoembolisation

Die TACE wird im Klinikum Großhadern in erster Linie bei Patienten mit bis zu 5 Tumorherden und einer Tumorgröße ≥ 5 cm eingesetzt, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht resezierbar und nicht mittels RFA behandelt werden können. Patienten mit multifokalen Tumoren (mehr als 5 Tumorherde) und einer Tumorgröße über 8 cm wurden nicht in die Therapie mit eingeschlossen. Voraussetzungen für die Durchführbarkeit der TACE waren zusätzlich eine Gefäßarchitektur, die eine Perfusion der Leberlappen erlaubt, eine offene Pfortader sowie eine ausreichende Leberfunktion (Child A/B). Eine klinisch fortgeschrittene Lebererkrankung (Child C), eine Pfortaderhauptstammthrombose und extrahepatische Metastasen galten als absolute Kontraindikation. Ein hoher AFP-Spiegel und die Infiltration eines einzelnen Pfortaderastes wurden als schlechte Prognoseparameter betrachtet, schlossen aber eine TACE bei individuellem Wunsch des Patienten nicht aus (Llovet et al., 2002&2003).

Vor Beginn der TACE wird über einen transfemorale Zugang zunächst eine orientierende diagnostische Angiographie durchgeführt. Dies ist notwendig, um die anatomischen Gegebenheiten zu klären und (evtl. vorhandene) Normvarianten der arteriellen Leberversorgung darzustellen. Anschließend wird mit einem Selektivkatheter die Sondierung des Truncus coeliacus vorgenommen und eine Arteriographie der Leber durchgeführt, um hyperperfundierte Areale lokalisieren zu können. Über einen Selektivkatheter wird das Gemisch aus Chemotherapeutikum (in der Regel Farmorubicin 1 mg/kg) und Lipiodol (in der Regel 3-5 ml) langsam unter fluoroskopischer Kontrolle installiert. Dies ist nötig, um eine korrekte antegrade Perfusion der Leberarterien zu gewährleisten und eine retrograde Dislokation des Materials in andere Gefäßgebiete zu vermeiden. Die Behandlung wird als beendet angesehen, wenn nach 5-10 Minuten kein Blutfluß innerhalb der Tumor versorgenden Gefäße sichtbar ist. Ansonsten sollte eine weitere Injektion des Chemoembolisats zugeführt werden.

Einen Tag nach der Prozedur wird das Ergebnis mittels CT dokumentiert. Verlaufskontrollen mittels Kontrastmittel-CT erfolgten nach ca. 6-12 Wochen. Bei Vorhandensein von Entspeicherungsarealen wurde das Therapieprinzip wiederholt.

5.3.4 Transarterielle Chemoembolisation und Radiofrequenzablation

Eine komplette Tumornekrose ist bei großem HCC oft auf Grund der dualen Blutversorgung (arteriell und portal-venös) durch die TACE allein nur eingeschränkt möglich. Um das Ausmaß der Nekrose zu steigern wurde die TACE daher mit der RFA kombiniert.

Die kombinierte Behandlung mittels TACE und RFA wird im Klinikum Großhadern seit 1999 durchgeführt. Durch die Embolisation tumorversorgender Gefäße und der damit verbundenen Flussverzögerung durch die TACE wird das rasche Abfluten der mittels RFA zugeführten Energie verhindert. Die kombinierte Behandlung mit TACE und RFA wird im Klinikum Großhadern bei fehlenden (bereits erwähnten) Kontraindikationen, bei nicht mehr operablen Patienten mit weniger als 5 Tumorherden und einer Tumorgöße von bis zu 5 cm eingesetzt.

Der Abstand TACE-RFA hängt dabei in erster Linie vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Falls die TACE gut verkräftet wird, erfolgt die RFA gleich nach einem Kontroll-Scan nach ca. 1-2 Tagen. Da für einen Erfolg der RFA ein sehr enger Zeitrahmen nicht nötig ist, können zwischen TACE und RFA auch einige Wochen vorhanden sein.

Auch in umgekehrter Reihenfolge wurde die kombinierte Behandlung mit TACE und RFA in einzelnen Fällen durchgeführt. Bei vitalem Resttumorgewebe post RFA, konnte mittels TACE der zugehörige Tumorversorgende Ast embolisiert werden. Der Zeitabstand orientierte sich an der Nachweisbarkeit von Resttumorgewebe und in der Regel wurde die TACE bei Bedarf nach der 1. Kontrolle (nach 1-2 Tagen), 2. Kontrolle (6 Wochen) oder nach der 3. Kontrolle (3 Monate) post RFA in die Wege geleitet.

5.3.5 Tamoxifen

Der Einsatz des Antiöstrogens wurde wegen den geringen Nebenwirkungen großzügig gestellt. Indiziert war das Tamoxifen in einer täglichen Dosis von 20-40 mg, wenn

lokoregionale Maßnahmen auf Grund der Größe des HCCs und des fortgeschrittenen Tumorstadiums bei Erstdiagnose nicht mehr durchführbar waren.

5.4 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Computerprogramm Statistical Products and Service Solutions (SPSS) verwendet.

Die Werte aller Gruppen von parametrischen Daten sind ausgedrückt als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD). Nicht-parametrische Daten sind als Median (m) ausgedrückt. Signifikanzen wurde mit dem Chi-Quadrat- und Mann-Whitney Test berechnet. Es galt ein p-Wert von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant und ein p-Wert von $p \leq 0,001$ als hoch signifikant. Die Überlebensanalysen wurden nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die statistische Signifikanz der Überlebenszeiten wurde mit dem Log-Rank-Test ermittelt. Mit Hilfe der Cox-Regression ließ sich der Einfluss von erklärenden Variablen auf eine Überlebenszeit untersuchen.

6 Ergebnisse

6.1 Patientencharakteristik der ersten Prognosegruppe

In Tab. 5 ist die Patientencharakteristik der 1. Prognosegruppe zusammengefasst. Neben den Parametern des VISUM-HCC werden als Prognosefaktoren Geschlecht und Alter der HCC-Patienten berücksichtigt. Stratifiziert wird das Patientenkollektiv in die 4 Therapiegruppen, die angewendet wurden: Leberresektion, TACE und RFA, TACE allein und Tamoxifen.

Tab. 5 Patientencharakteristik der 1.Prognosegruppe, stratifiziert in 4 Therapiegruppen

Variablen	Leberresektion [1] (n = 52)	TACE+RFA [2] (n = 44)	TACE [3] (n = 107)	Tamoxifen [4] (n = 21)
Alter	61,9 ± 8,9	65,3 ± 8,3	64,6 ± 10,0	65,2 ± 11,4
Geschlecht (m/w)	42 / 10	37 / 7	89 / 18	18 / 3
VISUM Score 0 / 1 / 2	18 / 18 / 16	18 / 16 / 10	21 / 39 / 47	4 / 6 / 11
Bilirubin [mg/dl]	1,0 ± 0,6	1,7 ± 1,1	1,5 ± 1,1	1,8 ± 2,3
Bilirubin [mg/dl] <=2 / >2	49 / 3	34 / 10	88 / 19	18 / 3
Prothrombinzeit [%]	81,4 ± 13,5	74,5 ± 10,0	76,6 ± 13,9	76,9 ± 12,8
Prothrombinzeit >70 / <= 70	46 / 6	29 / 15	78 / 29	16 / 5
AFP [kU/l] <=125 / >125	36 / 15	35 / 6	78 / 29	14 / 7
Pfortaderthrombose ja / nein	2 / 50	1 / 43	6 / 101	2 / 19
vergrößerte Lymphknoten ja / nein	9 / 43	4 / 40	16 / 91	1 / 20
Tumorgröße [%] <=50 / >50	37 / 15	44 / 0	73 / 34	11 / 10

6.2 Signifikanzniveau zwischen den Variablen der 4 Therapiegruppen

Beim Vergleich der Therapiegruppen konnten in Bezug auf das Alter, Geschlecht, AFP-Wert, dem Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten und Pfortaderthrombosen keine signifikanten Unterschiede berechnet werden. Im Gegensatz dazu, zeigten sich im Log-Rank-Test signifikante Unterschiede bezüglich der VISUM-HCC-Punkteverteilung, der Bilirubin-Werte, der Prothrombinzeiten und der Tumorgröße (s.Tab.6).

Beim Vergleich der Patienten nach Leberresektion und der kombiniert Behandelten, waren die Unterschiede in Bezug auf den Gesamt-Bilirubin-Wert ($p \leq 0,001$), die Tumorgröße

($p \leq 0,001$) und auf den Prothrombinwert ($p \leq 0,001$) hoch signifikant. Laborchemisch lagen die Bilirubin-Werte bei denjenigen, die sich einer chirurgischen Behandlung unterzogen, signifikant niedriger und die Prothrombinzeiten (%) signifikant höher als bei den Patienten, die eine kombinierte Behandlung mit TACE und RFA oder eine Therapie mit TACE allein erhielten. Im Gegensatz dazu, hatten Patienten, die für eine kombinierte Behandlung mit RFA und TACE in Frage kamen eine signifikant niedrigere Tumorgröße als solche die reseziert wurden oder eine Therapie mit TACE allein oder Tamoxifen erhielten. In Bezug auf die Tumorgröße gab es zwischen den Resezierten, den mit TACE allein und Tamoxifen Behandelten, keine signifikanten Unterschiede (s.Tab.6).

Bezüglich der VISUM-HCC-Punkteverteilung zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den kombiniert mit RFA und TACE Therapierten und den mit TACE allein Behandelten. Im Vergleich zu den übrigen Therapiesubgruppen war die Anzahl der Patienten mit ein- und zwei VISUM-Punkten bei Erstdiagnose bei denjenigen mit TACE allein Behandelten insgesamt höher (s.Tab.6).

Tab. 6 Signifikanzniveau in der univariaten Analyse. Vergleich der Prognoseparameter zwischen den Therapiesubgruppen.

Signifikanzen	p 1+2	p 1+3	p 1+4	p 2+3	p 2+4	p 3+4
Alter	0,109	0,079	0,039	0,982	0,492	0,446
Geschlecht (m/w)	0,671	0,708	0,617	0,891	0,865	0,774
VISUM Score 0 / 1 / 2	0,657	0,092	0,196	0,010	0,047	0,745
Bilirubin [mg/dl]	≤0,001	≤0,001	0,021	0,086	0,087	0,844
Bilirubin [mg/dl] <=2 / >2	0,016	0,040	0,230	0,256	0,426	0,700
Prothrombinzeit [%]	0,001	0,022	0,156	0,256	0,231	0,787
Prothrombinzeit >70 / ≤ 70	0,008	0,026	0,185	0,390	0,401	0,755
AFP [kU/l] <=125 / >125	0,093	0,762	0,743	0,110	0,087	0,562
Pfortaderthrombose ja / nein	0,659	0,634	0,335	0,376	0,193	0,498
vergrößerte Lymphknoten ja / nein	0,241	0,702	0,158	0,334	0,540	0,208
Tumorgroße [%] <=50 / >50	≤0,001	0,707	0,126	≤0,001	≤0,001	0,162

6.3 Überlebensanalyse Stadium 1

Das mediane Überleben der 224 Patienten in VISUM-Stadium 1 lag bei 18 Monaten. Ohne Berücksichtigung der jeweils durchgeführten Therapie, lagen die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 12-, 24-, 36-, und 60 Monaten bei 63,3%, 42,0%, 30,3% und 13,7%. In Abb.1 wird das Überleben der Patienten aus der 1. Prognosegruppe in Form einer Kaplan-Meier-Kurve gezeigt.

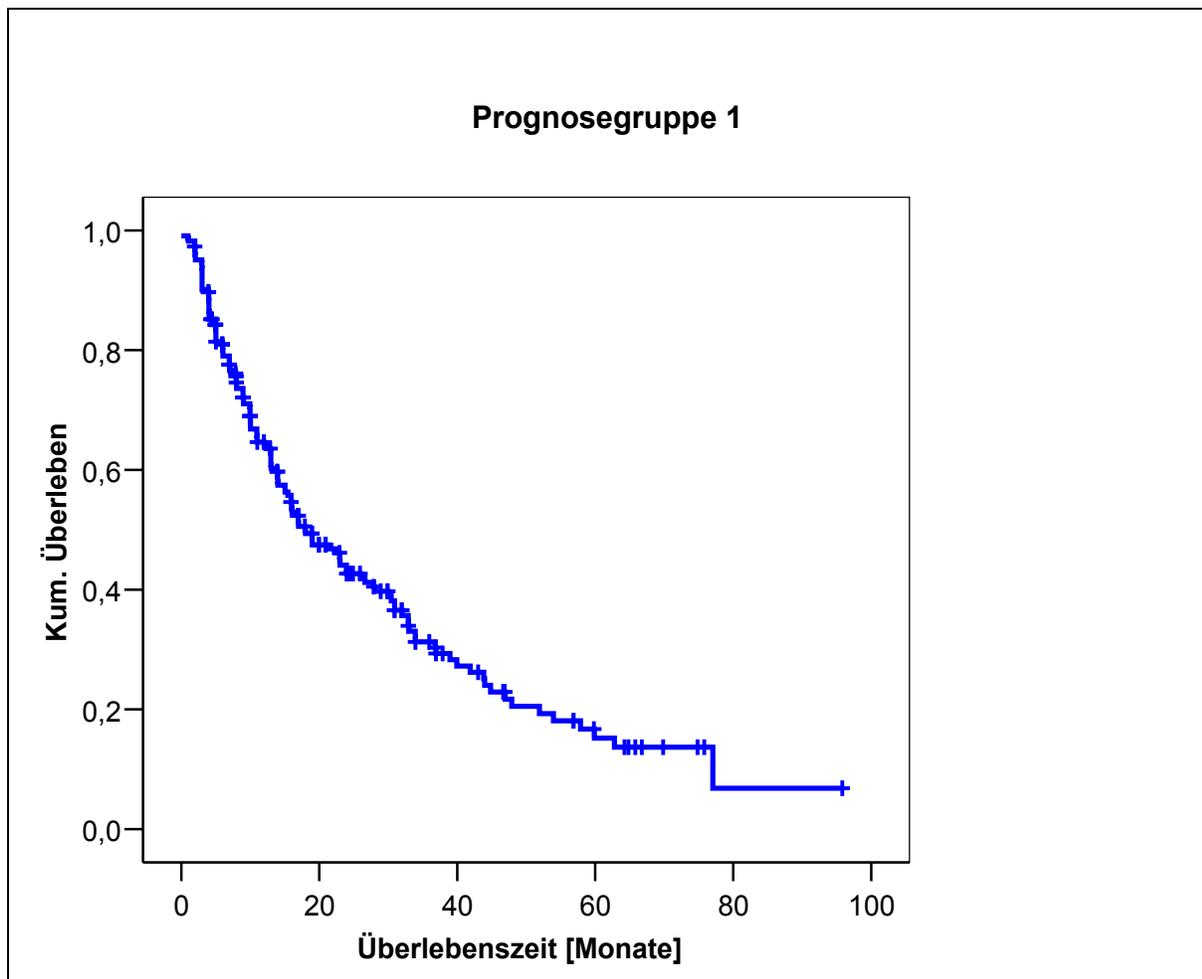


Abb. 1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der 224 Patienten aus VISUM-Stadium 1

6.3.1 Vergleich der Überlebenszeiten in den 4 Therapiegruppen

Beim Vergleich der medianen Überlebenszeiten zwischen den einzelnen Subgruppen haben diejenigen nach Leberresektion (Median=37 Monate) und mit RFA und TACE (Median=45 Monate) kombiniert therapierten gegenüber den anderen zwei Subgruppen einen deutlichen Überlebensvorteil (s.Tab.7 und 8). Interessanterweise gab es zwischen den Patienten die reseziert wurden und denjenigen mit RFA und TACE gemeinsam Behandelten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der medianen Überlebenszeiten (37 versus 45 Monate) ($p=0,245$) (s.Tab.7 und 8).

Insbesondere die Prognose der mit TACE allein (Median=13 Monate) oder mit Tamoxifen (Median=6 Monate) Behandelten war in Relation zu den anderen beiden Subgruppen deutlich schlechter. Auffällig war, dass sich sogar zwischen den mit TACE allein und den

mit Tamoxifen Behandelten signifikante Unterschiede in Bezug auf das Überleben zeigten ($p_{3+4}=0,003$) (s.Tab.7 und 8).

Tab. 7 *Mediane Überlebenszeiten der Patienten nach der jeweiligen Therapie*

Variablen	Leberresektion [1] (n = 52)	TACE+RFA [2] (n = 44)	TACE [3] (n = 107)	Tamoxifen [4] (n = 21)
Überlebenszeit Median (Min-Max) [Monate]	37 (<1-96)	45 (2-77)	13 (2-63)	6 (<1-31)

Tab. 8 *Signifikante Unterschiede der medianen Überlebenszeiten. Verglichen werden Leberresektion mit TACE+RFA, Leberresektion mit TACE allein, TACE+RFA mit TACE allein, RFA+TACE mit Tamoxifen und TACE allein mit Tamoxifen*

Signifikanzen	P 1+2	p 1+3	p 1+4	p 2+3	p 2+4	p 3+4
Überlebenszeit Median (Min-Max) [Monate]	0,245	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001	0,003

Die Analyse der 1-, 2-, 3- und 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der jeweiligen Therapie ergab folgende Ergebnisse (s.Tab.9):

Ein Langzeitüberleben mit 36 und 60 Monaten zeigten nur Patienten nach Leberresektion und nach einer kombinierten Behandlung mit RFA und TACE. Während nach 36 Monaten nur noch 13,3% der mit TACE allein therapierten lebten, gab es in der mit Tamoxifen behandelten Gruppe bereits nach 36 Monaten keinen Überlebenden (0%) (s.Tab.9).

Tab. 9 Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten aus der 1. Prognosegruppe (in %) nach 12-, 24-, 36- und 60 Monaten, nach Resektion, TACE und RFA, TACE allein und Tamoxifen

Monate	Leberresektion	TACE+RFA	TACE	Tamoxifen
12	67,6 %	95,0 %	57,1 %	28,6 %
24	62,7 %	79,6 %	24,3 %	9,5 %
36	53,0 %	65,3 %	13,3 %	0,0 %
60	29,8 %	26,2 %	4,0 %	0,0 %

Das Überleben der Patienten aus allen 4 Therapiegruppen des VISUM-Stadium 1 wird in Form von Kaplan-Meier-Überlebenskurven noch einmal dargestellt (s. Abb. 2). In der Abb. 2 kommt der Überlebensvorteil nach Resektion und nach kombinierter Behandlung mit RFA und TACE im Gegensatz zu den übrigen Therapiegruppen noch einmal anschaulich zum Ausdruck.

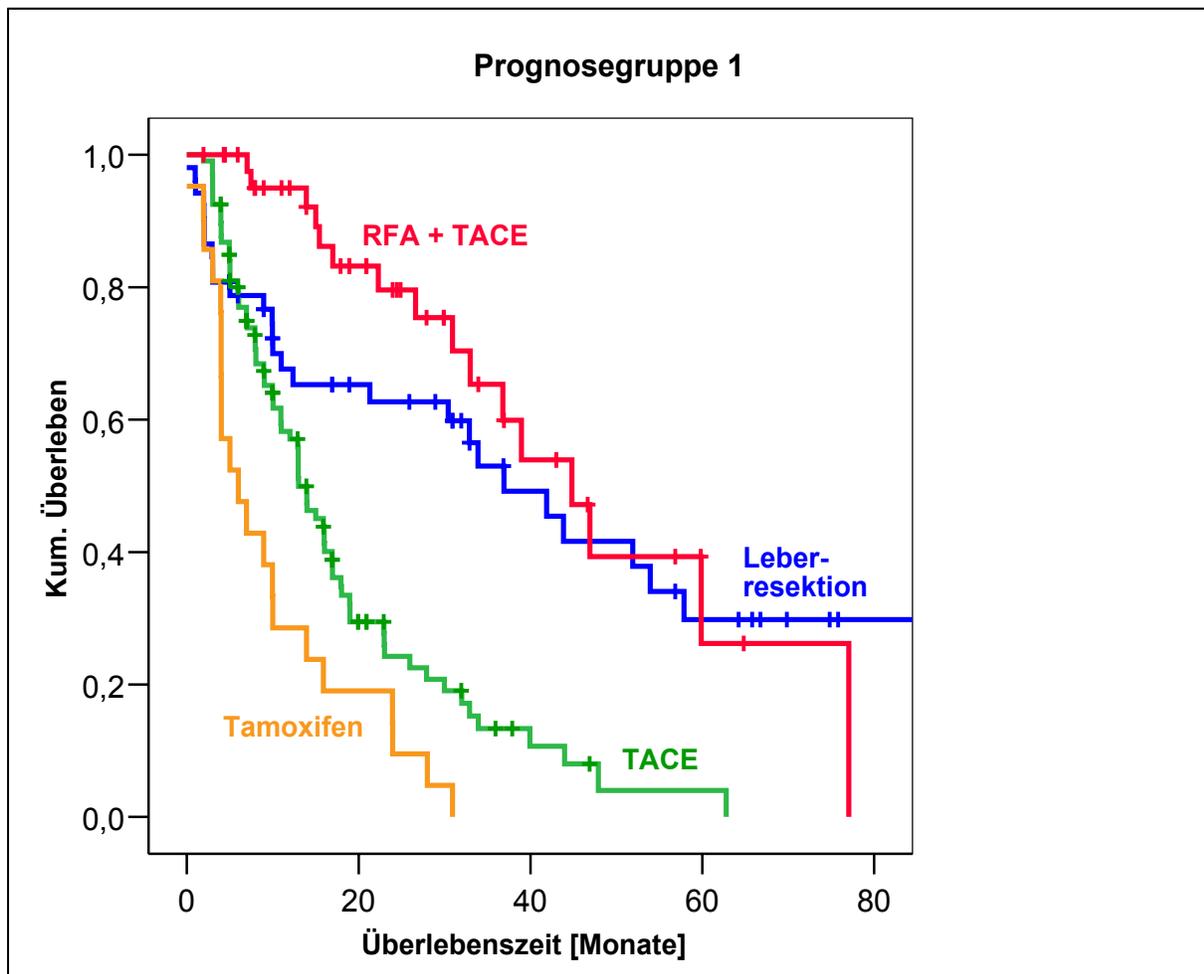


Abb. 2 Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten aus VISUM-Stadium 1, unterteilt nach den jeweiligen 4 Therapiegruppen

6.3.2 Signifikante Parameter des Überlebens

6.3.2.1 Univariate Analyse

Die Auswertung der univariaten Analyse zeigte, dass unabhängig von der jeweils durchgeführten Therapie, 3 Parameter einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der HCC-Patienten hatten: Der VISUM-Punkte-Score ($p=0,009$), der AFP-Wert ($p=0,016$) und die Tumorgöße ($p\leq 0,001$). Im Gegensatz dazu hatten der Bilirubin-Wert, die Prothrombinzeit, das Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten und Pfortaderthrombosen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (s. Tab. 10).

Tab. 10 Signifikante Parameter des Überlebens bei Patienten aus der 1. Prognosegruppe unabhängig von der Therapie

Univariate Analyse	n	mediane Überlebenszeit	p-Wert
Geschlecht (m/w)	186 / 38	18 / 16	0,596
VISUM Score 0 / 1 / 2	61 / 79 / 84	37 / 27 / 24	0,009
Bilirubin [mg/dl] <=2 / >2	189 / 35	30 / 25	0,480
Prothrombin >70 / <= 70	169 / 55	29 / 30	0,532
AFP [kU/l] <=125 / >125	163 / 57	32 / 21	0,016
Pfortaderthrombose ja / nein	11 / 213	31 / 29	0,986
Vergrößerte Lymphknoten ja / nein	30 / 194	32 / 28	0,429
Tumorgröße [%] <=50 / >50	165 / 59	34 / 17	≤0,001

Patienten, die bei Erstdiagnose mit 0-VISUM-Punkten ausgezeichnet wurden, wiesen mit einer medianen Überlebenszeit von 37 Monaten, gegenüber denjenigen die einen oder zwei Punkte erhielten (Median 27 und 24 Monate) einen deutlichen Überlebensvorteil auf (s.Tab.10).

Anhand der Kaplan-Meier-Funktionen wird das Überleben der Patienten mit 0, 1 und 2 Punkten in Abb. 3 dargestellt (s.Abb.3).

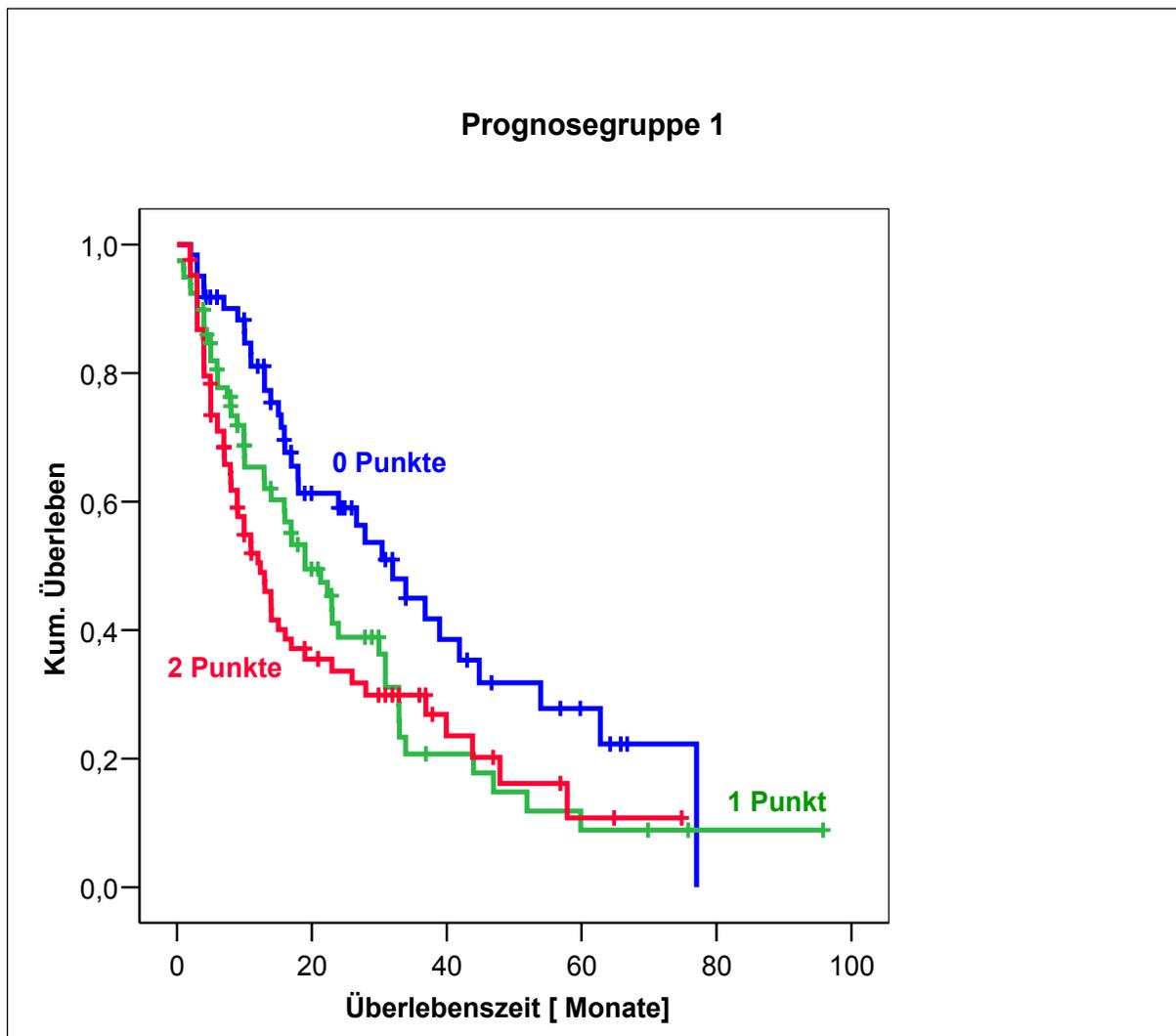


Abb. 3 Kaplan-Meier-Überlebensfunktion der Patienten mit 0-, 1- und 2-VISUM-Punkten bei Erstdiagnose

Einen prognostischen Vorteil wiesen auch Patienten auf, die bei Erstdiagnose einen AFP-Wert ≤ 125 kU/l hatten. Diese zeigten mit einem medianen Überleben von 32 Monaten ein besseres Langzeitüberleben als solche mit einem AFP-Wert > 125 kU/l (Median=21 Monate) (s.Tab.10). Der Überlebensvorteil der 163 Patienten mit einem AFP-Wert ≤ 125 wird in der Abb. 4 noch einmal dargestellt.

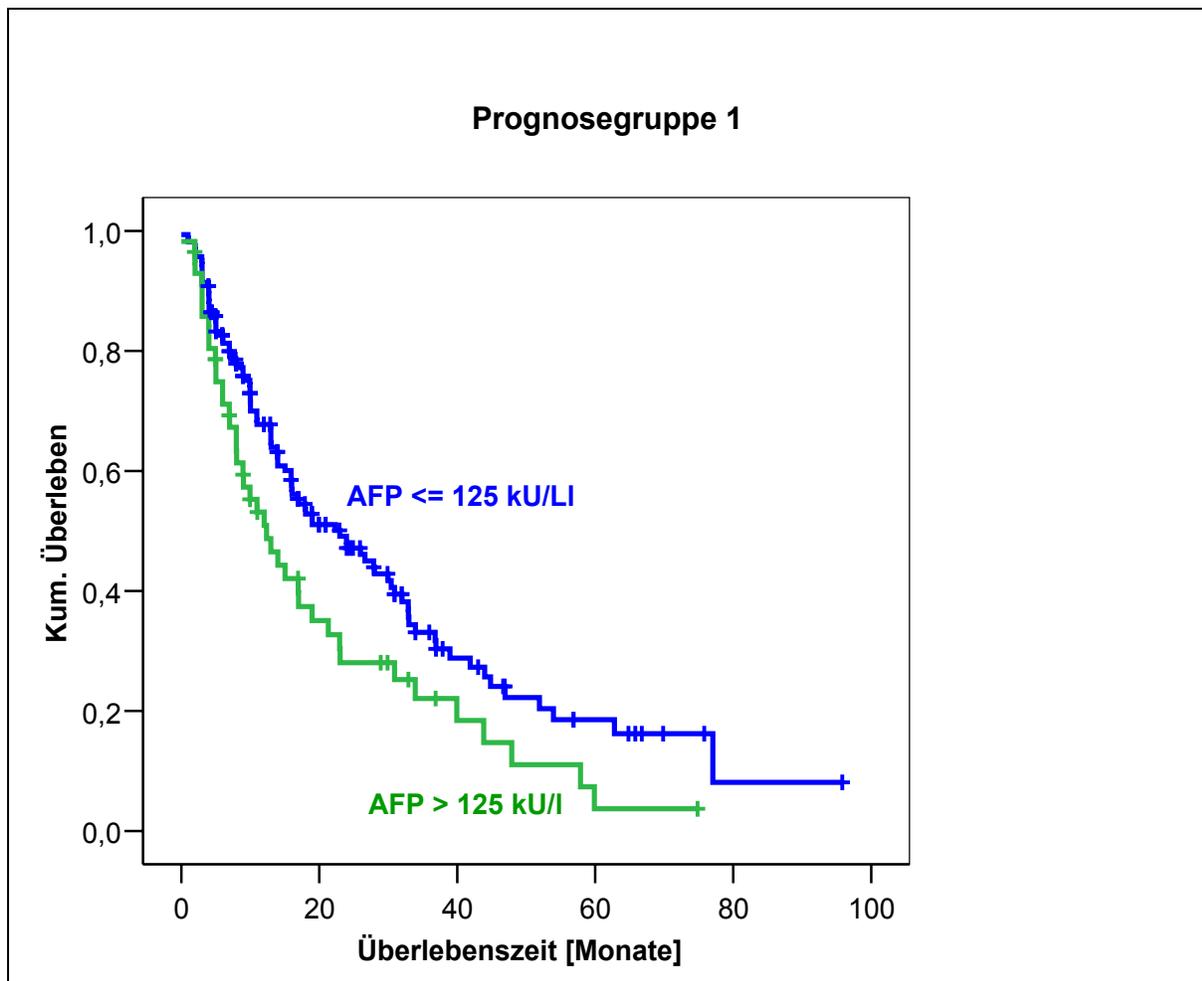


Abb. 4 Kaplan-Meier-Überlebensfunktion der Patienten aus VISUM-Stadium 1 mit einem AFP-Wert ≤ 125 kU/l und einem AFP-Wert > 125 kU/l.

Interessant waren auch die Unterschiede im Zusammenhang mit der Tumorgöße. Das mediane Überleben der 165 Patienten mit einer Tumorgöße $\leq 50\%$ lag mit 34 Monaten wesentlich höher als bei denjenigen mit einem Tumordurchmesser $> 50\%$ (17 Monate) (s. Tab.10). In Abb. 5 kommt der Überlebensvorteil der Patienten mit einer Tumorgöße $\leq 50\%$ noch einmal anschaulich zum Ausdruck.

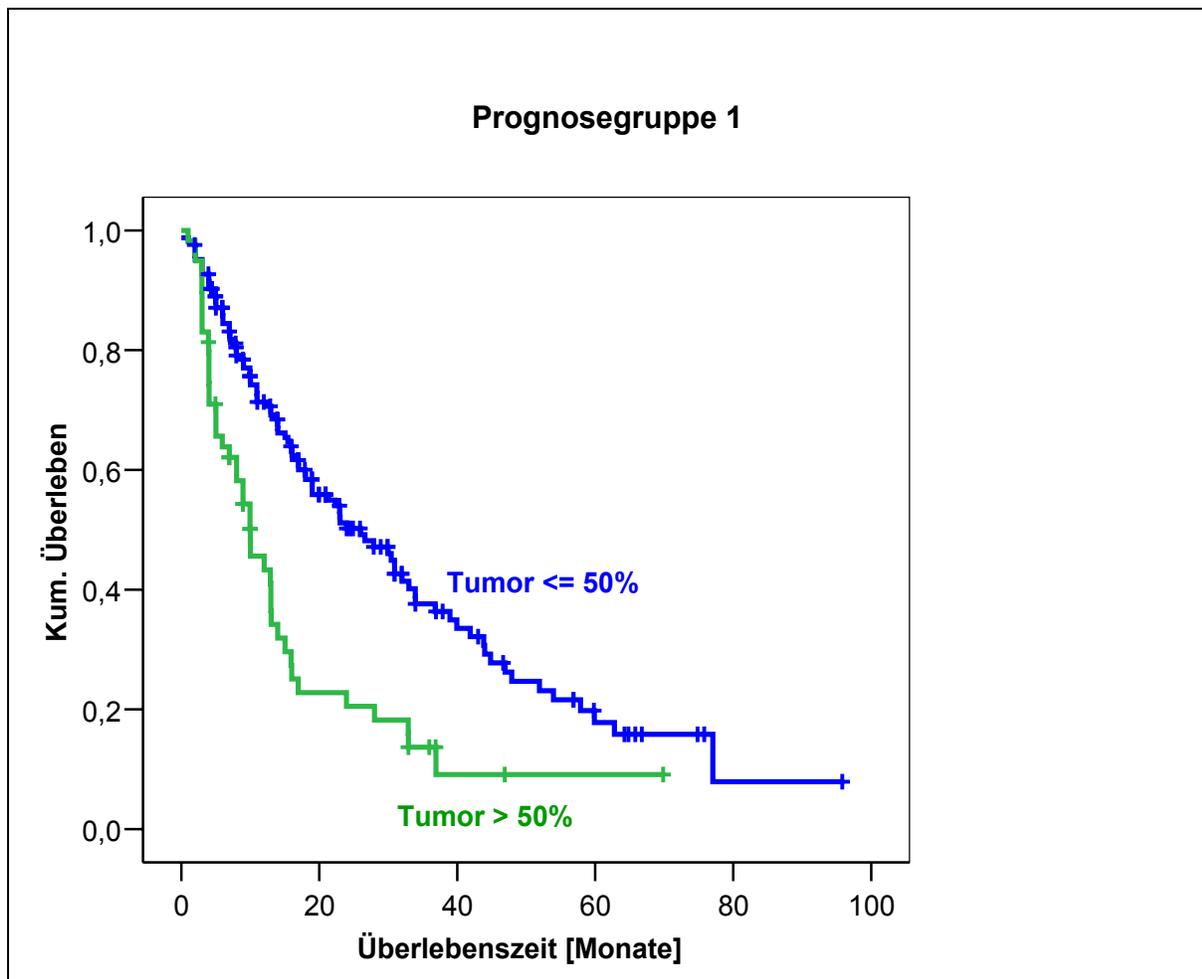


Abb. 5 Kaplan-Meier-Überlebensfunktion der Patienten aus VISUM-Stadium 1 mit einer Tumorgroße $\leq 50\%$ und $> 50\%$ des Lebervolumens

6.3.2.2 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse wurde zwischen allen Therapiegruppen durchgeführt. Alle Parameter die sich in der univariaten Analyse als prognostisch signifikante Variablen auf das Überleben auswirkten, wurden in die multivariate Analyse mit eingeschlossen.

Die Auswertung der multivariaten Analyse zeigte, dass zwischen den kombiniert mit TACE und RFA - Behandelten und den operativ therapierten Patienten kein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben nachweisbar ist. Die Analyse ergibt, dass zwischen beiden Therapiegruppen ein nicht signifikantes Sterberisiko (0,99-fach) besteht (s.Tab.11).

Tab. 11 Ergebnisse der multivariaten Analyse bei Vergleich einer Therapie durch TACE+RFA versus Leberresektion unter Einschluss der signifikanten Ausgangsparameter

			95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
Variablen	p-Wert	Exp(B)	Untere	Obere
Punkte nach VISUM	0,986	0,996	0,606	1,637
AFP	0,277	1,582	0,692	3,621
Tumorgröße	0,123	1,994	0,830	4,791
Therapiegruppe: TACE+RFA vs. Leberresektion	0,744	0,889	0,440	1,800

Im Gegensatz dazu ist der Unterschied nach einer Therapie durch Resektion und einer Behandlung mit TACE allein hoch signifikant ($p \leq 0,001$). Patienten nach einer Therapie mit TACE, haben ein (1,5-fach) höheres Sterberisiko als nach einer Leberresektion. Ein höheres Risiko scheint insbesondere bei einer fortgeschritteneren Tumorgröße zu bestehen, da die Tumorgröße als einziger unabhängiger Risiko-Faktor einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat ($p = 0,037$) (s. Tab. 12).

Tab. 12 Ergebnisse der multivariaten Analyse bei Vergleich einer Therapie durch TACE allein versus Leberresektion unter Einschluss der signifikanten Ausgangsparameter

			95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
Variablen	p-Wert	Exp(B)	Untere	Obere
Punkte nach VISUM	0,819	1,037	0,758	1,419
AFP	0,226	1,323	0,808	2,168
Tumorgröße	0,037	1,605	1,029	2,504
Therapiegruppe: TACE vs. Leberresektion	$\leq 0,001$	1,547	1,218	1,964

Das Gleiche galt auch für Patienten nach einer systemischen Therapie mit Tamoxifen. Diese hatten im Vergleich zu einer operativen Therapie, ein (1,5-fach) höheres Sterberisiko

als solche, die reseziert wurden. Während dieser Unterschied hoch signifikant war ($p \leq 0,001$), gab es nach der multivariaten Analyse keine weiteren unabhängigen Risikofaktoren für das Überleben (s.Tab.13).

Tab. 13 Ergebnisse der multivariaten Analyse bei Vergleich einer systemischen Therapie durch Tamoxifen versus Leberresektion unter Einschluss der signifikanten Ausgangsparameter

			95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
Variablen	p-Wert	Exp(B)	Untere	Obere
Punkte nach VISUM	0,359	1,243	0,781	1,977
AFP	0,512	1,269	0,623	2,586
Tumorgröße	0,463	1,290	0,654	2,542
Therapiegruppe: Tamoxifen vs. Leberresektion	$\leq 0,001$	1,553	1,246	1,937

Nach Vergleich einer Therapie durch TACE allein mit der kombinierten Behandlung durch TACE und RFA ergibt die Auswertung, dass das Sterberisiko der mit TACE allein Behandelten höher (3,8-fach) ist als nach einer kombinierten Therapie. Der Unterschied zeichnete sich als hoch signifikant aus ($p \leq 0,001$). Ein höheres Risiko scheint auch hier insbesondere bei einer fortgeschritteneren Tumorgröße zu bestehen, da diese als einziger unabhängiger Risiko-Faktor einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat ($p=0,017$) (s. Tab. 14).

Tab. 14 Ergebnisse der multivariaten Analyse bei Vergleich von TACE+RFA versus TACE allein unter Einschluss der signifikanten Ausgangsparameter

Variablen	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Untere	Obere
Punkte nach VISUM	0,339	0,857	0,624	1,177
AFP	0,077	1,604	0,950	2,708
Tumorgröße	0,017	1,871	1,117	3,135
Therapiegruppe: TACE+RFA vs. TACE	≤0,001	3,767	2,052	6,913

Im Gegensatz zu einer Behandlung durch TACE allein ist nach einer systemischen Therapie mit Tamoxifen das Sterberisiko erwartungsgemäß höher (3,0-fach), als nach einer kombinierten Behandlung mit TACE und RFA. Der Unterschied ist mit $p \leq 0,001$ ebenso hoch signifikant (s.Tab.15). Nach Auswertung der Ergebnisse, ist kein weiterer Risikofaktor nachweisbar.

Tab. 15 Ergebnisse der multivariaten Analyse bei Vergleich von TACE und RFA versus Tamoxifen unter Einschluss der signifikanten Ausgangsparameter

Variablen	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Untere	Obere
Punkte nach VISUM	0,788	0,932	0,560	1,551
AFP	0,206	1,700	0,747	3,869
Tumorgröße	0,453	1,463	0,541	3,960
Therapiegruppe: TACE+RFA vs. Tamoxifen	≤0,001	3,04	1,886	4,903

Nach Vergleich der Therapie durch TACE allein und einer systemischen Behandlung mit Tamoxifen, haben diejenigen mit Tamoxifen Behandelten ein (1,9-fach) höheres Sterberisiko als nach der transarteriellen Chemoembolisation. Der Unterschied ist ebenso signifikant ($p=0,013$) (s.Tab.16). Ein weiterer unabhängiger Risiko-Faktor ist zwischen beiden Therapiegruppen nicht nachweisbar.

Tab. 16 Ergebnisse der multivariaten Analyse bei Vergleich einer Therapie durch TACE allein versus Tamoxifen unter Einschluss der signifikanten Ausgangsparameter

Variablen	p-Wert	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Untere	Obere
Punkte nach VISUM	0,775	0,956	0,701	1,303
AFP	0,092	1,513	0,935	2,450
Tumorgroße	0,056	1,567	0,988	2,486
Therapiegruppe: TACE+RFA vs. Tamoxifen	0,013	1,883	1,145	3,096

6.4 Patientencharakteristik und Überlebensanalyse Stadium 2 und 3

In der 2. Prognosegruppe gab es insgesamt 9 Patienten, die symptomatisch mit Tamoxifen behandelt wurden, 16 bei denen die TACE allein durchgeführt wurde, einen der RFA allein erhielt, 2 die reseziert wurden und einen der kombiniert mit RFA und TACE behandelt wurde. In der 3. Prognosegruppe wurden 12 Patienten chemoembolisiert und 13 erhielten Tamoxifen. Tab. 17 gibt die Patientencharakteristik der 50 Patienten, die innerhalb der 2. und 3. Prognosegruppe mit TACE und Tamoxifen behandelt wurden wieder. Da die Anzahl der reseziert oder mit RFA und TACE kombiniert Behandelten vergleichsweise gering ausfiel, beschränkt sich die vergleichende Analyse ausschließlich auf die 50 Patienten, die mit Tamoxifen oder TACE therapiert wurden.

Neben den Parameter des VISUM-HCC werden Alter, Geschlecht und der VISUM-Punktescore mit berücksichtigt.

In Tab. 17 werden zusätzlich die Signifikanzen zwischen den beiden Patientengruppen hervorgehoben und das mediane Überleben der Patienten nach einer Behandlung mit Tamoxifen und TACE dargestellt.

Tab. 17 Patientencharakteristik und Signifikanzniveau zwischen den Variablen der 50 Patienten aus der 2. und 3. Prognosegruppe

Variablen	TACE [3] (n = 28)	Tamoxifen [4] (n = 22)	p 3+4
Alter	58,9 ± 9,4	62,5 ± 9,3	0,282
Geschlecht (m/w)	25 / 3	19 / 3	0,752
VISUM-HCC-Punkte 3 / 4 / 5 / 6	16 / 10 / 2 / 0	9 / 9 / 3 / 1	0,470
Bilirubin [mg/dl]	3,0 ± 1,9	7,1 ± 8,5	0,093
Bilirubin [mg/dl] <=2 / >2	7 / 21	5 / 17	0,852
Prothrombinzeit [%]	65,0 ± 12,6	67,3 ± 9,1	0,291
Prothrombinzeit [%] >70 / <= 70	7 / 21	7 / 15	0,594
AFP [kU/l] <=125 / >125	7 / 21	4 / 18	0,563
Pfortaderthrombose Ja / Nein	4 / 24	11 / 11	0,006
Vergrößerte Lymphknoten Ja / Nein	12 / 16	3 / 19	0,025
Tumorgröße [%] <=50 / >50	9 / 19	2 / 20	0,051
Medianes Überleben (Monate)	5,9 (<1-26)	2,0 (<1-55)	0,022

Hinsichtlich des Alters, Geschlechts, der Ätiologie, des VISUM-Scores, des Bilirubin- und AFP-Wertes und der Prothrombinzeit gibt es in der 2. und 3. Prognosegruppe keine signifikanten Unterschiede.

Genauso wie in der 1. Prognosegruppe waren nach Auswertung der Ergebnisse signifikante Unterschiede in Bezug auf das Vorhandensein von Pfortaderthrombosen und der Tumorgröße feststellbar. Im Gegensatz zu den Patienten der 1. Prognosegruppe waren zwischen der Patienten der 2. und 3. Prognosegruppe zusätzlich signifikante Unterschiede

in Bezug auf das Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten feststellbar. Während die Tumorgroße ($p=0,051$) und die Anzahl der Patienten mit Pfortaderthrombosen ($p=0,006$) in der mit TACE behandelten Gruppe bei Erstdiagnose signifikant kleiner ist, waren bei den mit Tamoxifen behandelten bei Erstdiagnose signifikant mehr vergrößerte Lymphknoten nachweisbar ($p=0,025$) (s.Tab.17).

Bezüglich der medianen Überlebenszeit haben Patienten aus der zweiten Prognosegruppe, die mit TACE allein behandelt wurden (Median=5,9 Monate), im Gegensatz zu den mit Tamoxifen Behandelten (Median=2 Monate) einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,022$) (s.Tab.17). Dies ist in Form von Kaplan Meier-Kurven in der Abb. 6 noch einmal dargestellt. wird das Überleben der mit TACE und Tamoxifen behandelten Patienten nochmals dargestellt.

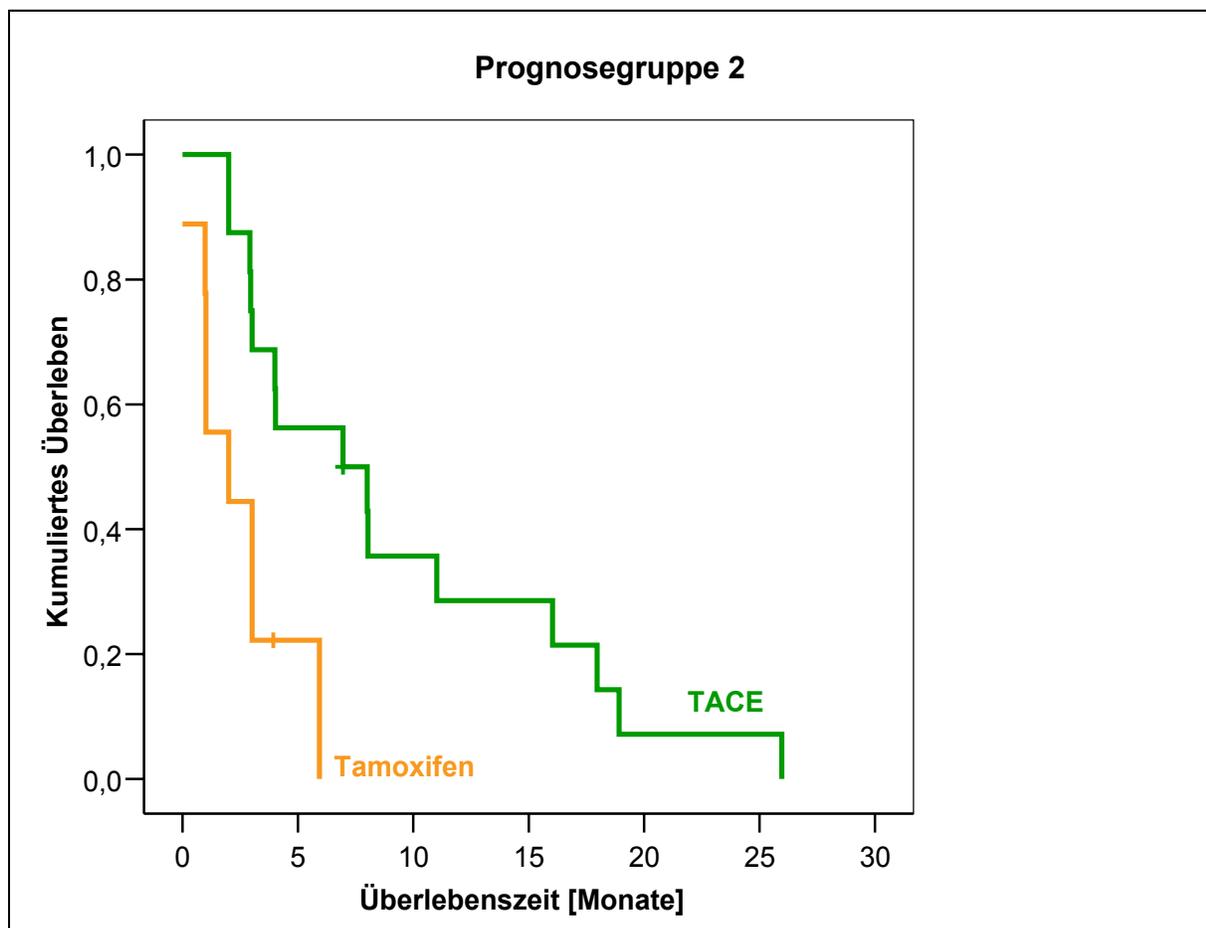


Abb. 6 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der HCC-Patienten aus VISUM-Stadium 2 nach einer Behandlung durch TACE allein und Tamoxifen.

Im Vergleich dazu wird die Prognose der Patienten aus der 3. Prognosegruppe durch TACE nicht verbessert (s. Abb.7).

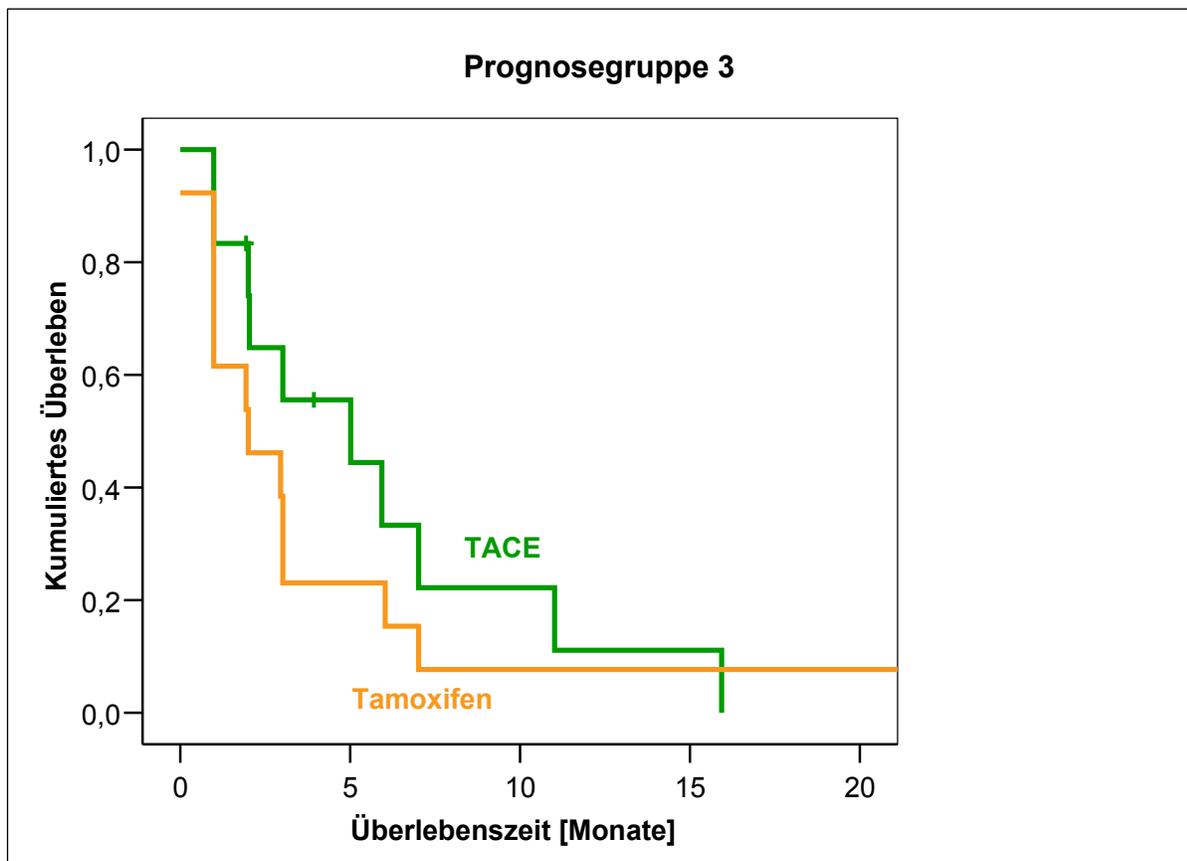


Abb. 7 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der HCC-Patienten aus VISUM-Stadium 3 nach einer Therapie durch TACE allein und Tamoxifen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Behandlung mit TACE allein im Gegensatz zur Tamoxifen-Therapie, sowohl das Überleben der Patienten aus der 1. als auch derjenigen aus der 2. Prognosegruppe (s.Abb.6) signifikant verbessert aber nicht derjenigen aus der Prognosegruppe 3 (siehe Abb. 7).

7 Diskussion

Das klinische Interesse am hepatozellulären Karzinom hat in den letzten Jahren auf Grund seiner weltweit zunehmenden Inzidenz zugenommen (Bruix et al., 2002). Zweifellos gibt es auch zunehmende Fortschritte in Bezug auf die Therapie des HCCs. Trotz neuer molekularer Erkenntnisse und dem Einsatz von Screeningmethoden bei Patienten mit

hohem HCC-Risiko, hat sich das Überleben der Patienten in den letzten drei Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert (Blum 2005). Das Hauptproblem liegt darin, dass sich der Tumor auf dem Boden einer langjährigen chronischen Inflammation des Leberparenchyms entwickelt und zum Diagnosezeitpunkt des Tumors, die Leber bereits häufig zirrhotisch verändert ist. Die daraus resultierende eingeschränkte Leberfunktion trägt neben der Tumorausdehnung zur Limitation der therapeutischen Möglichkeiten bei. Somit ergibt sich die Notwendigkeit, bei der Auswahl der geeigneten Therapieform sowohl die Schwere der Lebererkrankung als auch das Tumorstadium zu berücksichtigen (Blum 2005; Bruix et al., 2001).

Bisher wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt, die unter Anwendung verschiedener Prognoseparameter, eine bessere Einschätzung des Tumorstadiums und des Langzeitüberlebens bei Erstdiagnose ermöglichen sollen. Klassifikationssysteme in denen mehrerer Einflussgrößen berücksichtigt wurden, d.h. die sowohl Tumorgröße als auch die Leberfunktion (Okuda-Score) als Prognoseparameter beinhalten, waren prognostisch wertvoller, als solche, die nur eine einzige Einflussgröße berücksichtigen (TNM-, Child-Score) (Bruix et al., 2002). Von begrenzter Bedeutung sind daher das TNM-Stadium, der Karnofsky-Index oder die Child-Pugh-Einteilung (Kleber et al., 2000). Obwohl die Okuda-Klassifikation sowohl Tumorausmaß als auch Parameter der Leberfunktion berücksichtigt, zeigten sich unter den Patienten innerhalb einer mäßigen Prognosegruppe (Okuda-Stadium II) deutliche Unterschiede im Überleben. Somit gestaltet es sich auch in der Okuda-Klassifikation schwierig, frühe HCCs von Fortgeschritteneren zu differenzieren (Bruix et al., 2002). Neuere Klassifikationssysteme, wie die BCLS-, CLIP-, VISUM-HCC und Chevret-Klassifikationen, benutzen daher mehrere laborchemische und bildgebende Parameter, die eine individuelle stadiengerechte HCC-Therapie ermöglichen sollen (Chevret et al., 1999; CLIP 2000; Bruix et al., 2002; Chevret et al., 1999, Schöniger-Hekele et al., 2001). Universell hat sich aber bisher keines der existierenden Stadieneinteilungen etabliert, da es aktuell keinen Konsens darüber gibt, welches der Klassifikationssysteme das Überleben von HCC-Patienten am Besten vorhersagt (Marrero et al., 2005; Talwalkar et al., 2004).

In einer retrospektiven Studie mit 120 HCC-Patienten wurden die Child-Pugh-, der VISUM-HCC-, die BCLS-, Chevret- und CLIP- Klassifikation mit dem Okuda-Score verglichen und

analysiert (Rabe et al., 2003). Das Vorhandensein maligner Pfortaderthrombosen und die Albumin Konzentrationen im Serum erwiesen sich als ausschlaggebende Prädiktoren des Überlebens. Ein signifikanter Vorteil der neuesten Prognoseklassifikationen gegenüber der Okuda-Einteilung war allerdings nicht feststellbar.

Trotzdem scheint der VISUM-HCC am geeignetsten zu sein, HCC-Patienten mit zumindest mäßigem Überleben von solchen mit ungünstiger Prognose zu unterscheiden: Bei VISUM-HCC Stadium 1 betrug die mediane Überlebenszeit 12 Monate, in Stadium 2-3 dagegen nur 2-3 Monate (Rabe et al., 2003). Um eine Selektionsbias zu verhindern, stratifizierten wir unser Patientenkollektiv nach dem VISUM-HCC. Somit konnte eine weitgehend homogene Gruppe von Patienten mit einer zumindest mäßigen Prognose (VISUM-HCC-Stadium 1), von solchen mit einer schlechteren Prognose (VISUM-HCC-Stadium 2-3) bei Erstdiagnose getrennt werden. Zu erwähnen ist, dass diese Einteilung keinen Einfluß auf das therapeutische Vorgehen hatte, da sie erst nach der Erstbehandlung vorgenommen wurde.

Nach Stratifizierung des Patientenkollektivs in drei Prognosegruppen, konnte die Mehrzahl unserer HCC-Patienten dem günstigen VISUM-Stadium 1 (n=224) zugeordnet und mit regionalen Therapieverfahren behandelt werden. In der Arbeit von Schöniger-Hekele wurde bereits das Langzeitüberleben von HCC-Patienten nach Einteilung in den VISUM-HCC analysiert. Dabei wurde der VISUM-HCC mit der TNM-, Child- und Okuda-Klassifikation verglichen (Schöniger-Hekele et al., 2001). Im Gegensatz zur VISUM-Einteilung, nach der die meisten Patienten bereits bei Erstdiagnose einer günstigeren Prognosegruppe zugeordnet wurden, befanden sich die meisten HCC-Patienten nach Stratifizierung in Child-, TNM- und Okuda-Score, bereits in einem ungünstigem Stadium mit schlechter Prognose.

Die Prognose spiegelt sich im Langzeitüberleben der Patienten wieder: Ohne Berücksichtigung der jeweils durchgeführten Therapie hatte unser Patientenkollektiv aus VISUM-Stadium 1 ein medianes Überleben von 18 Monaten. Im Gegensatz dazu lag das mediane Überleben im Stadium 2 bei 5,9 und im Stadium 3 bei 2,0 Monaten. Dies entspricht in etwa den Studienergebnissen von Schöniger-Hekele, bei denen die medianen Überlebenszeit nach der Einteilung in den VISUM-Score, im Stadium 1 bei 15,2-, im Stadium 2 bei 7,2- und im Stadium 3 bei 2,6 Monaten lag (Schöniger-Hekele et al., 2001).

Da das HCC weitgehend strahlen- und chemoresistent ist, waren bisher chirurgische Verfahren am meisten Erfolg versprechend. Die Lebertransplantation ist zweifellos das optimale Therapiekonzept, um Tumor und die zugrunde liegende Erkrankung gleichzeitig zu behandeln. Die zunehmende Inzidenz des HCCs und der weltweite Organmangel machen diese Therapieoption allerdings nur begrenzt möglich (Befeler et al., 2002&2005).

Daher haben regionale operative Behandlungsverfahren und nicht-chirurgische Therapiemodalitäten in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Anhand des Tumorstadiums, der lokalen Ausdehnung des HCCs, der zu erwartenden Leberrestfunktion und des Allgemeinzustandes des Patienten wird über die Resektabilität entschieden (Jüngst D 1998). Da die Resektabilität stark von diesen Kriterien abhängt, ist sie oft wegen der Gefahr eines postoperativen Leberversagens nicht mehr möglich. Sogar bei Patienten mit günstigen Child-Pugh-Stadien dürfen die post- und perioperativen Mortalitätsrisiken nicht vernachlässigt werden. Dies führte zu der Empfehlung, dass nur solche mit solitärem HCC-Herd, einem Child-Pugh-Score von 5-6 Punkten und fehlendem signifikant hohem Pfortaderdruck als Resektionskandidaten in Frage kamen (Bruix 1996).

In unserer Studie wurde die Leberresektion daher hauptsächlich an Patienten mit guter Leberfunktion (Child-Pugh A) durchgeführt. Von den insgesamt 278 Patienten konnten sich 18% der Patienten aus der 1. Prognosegruppe einer Leberresektion unterziehen. Der Prozentsatz entspricht in etwa den in der Literatur angegebenen Zahlen, in denen die Resektabilität der Patienten mit < 20% angegeben wird (Bruix et al., 1996; Blum 2003). Genauso wie die Transplantation wird die Resektion von vielen Autoren als einziges kuratives Therapieverfahren mit den besten postinterventionellen Überlebensdaten beschrieben (Blum 2003; Greten et al., 2006). Auch wenn sich das mediane Überleben unserer HCC-Patienten nach einer Resektion nicht signifikant von denjenigen nach einer kombiniert mit TACE und RFA unterscheidet, haben die Patienten nach einer operativen Therapie mit einer medianen Überlebenszeit von 37 Monaten ein besseres Langzeitüberleben als nach einer TACE allein oder einer symptomatischen Behandlung mit Tamoxifen. Nach Analyse der Überlebenszeiten der resezierten Patienten, waren unsere Ergebnisse mit anderen Studien vergleichbar (Takenaka et al., 1996; Kanematsu et al., 2002; Makuuchi et al., 2002): Die 1-, 2-, 3- und 5 Jahres-Überlebensraten lagen bei 67,6%, 62,7%, 53,0% und 29,8%. Aus größeren Zentren werden 3- und 5-

Jahresüberlebensraten von 68-76% und 51-68% berichtet (Jaeck et al., 2004; Llovet et al., 1999; Tateishi et al., 2005). Insgesamt sollte berücksichtigt werden, dass die besseren Ergebnisse in den 3- und 5- Jahresüberlebenszeiten im Gegensatz zu unserer Studie ausschließlich für ein hoch selektiertes Patientengut mit guter Leberfunktion (normale Bilirubinwerte), fehlenden hohen Pfortaderdrücken ($\leq 1,33$ kpa, fehlenden Ösophagusvarizen, fehlender Splenomegalie, Thrombozytenzahlen $>100 \times 10^9/L$) und einem HCC-Herd kleiner als 5 cm gelten (Blum 2005, Bruix et al., 1996). Bezüglich der Tumorcharakteristika unserer Patienten, lagen bei denjenigen, die für eine Resektion in Frage kamen, die Bilirubin- Werte signifikant niedriger und die Prothrombinzeiten signifikant höher als bei den kombiniert Behandelten und den mit TACE allein Behandelten. Nur 3 der operativ behandelten Patienten hatten bei Erstdiagnose einen Bilirubin-Wert der über 2 mg/dl lag. Im Gegensatz dazu war die Tumorgröße, d.h. der durch die bildgebenden Verfahren ermittelte Volumenanteil des Karzinoms in der Leber, vergleichsweise größer. So hatten insgesamt 15 der 52 Patienten bei erstdiagnostiziertem HCC eine Tumorgröße von über 50% des Lebervolumens. Im Hinblick auf das Vorhandensein von Pfortaderthrombosen war zwischen den einzelnen Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Nur bei 2 Patienten, die reseziert wurden lagen bei Erstdiagnose Pfortaderthrombosen vor (s. Tab. 5). Aus Vergleichsstudien wurde berichtet, dass bei Patienten mit signifikant erhöhten Pfortaderdrücken die 5-Jahresüberlebensrate um die 50% lag und bei gleichzeitigem Vorliegen einer schlechten Leberfunktion und erhöhtem Pfortaderdruck sogar kleiner als 50% (Blum 2005). Vergleichsweise werden bei einer Tumorgröße >10 cm in Patientenkollektiven aus Japan 3- und 5-Jahresüberlebensraten von nur 25% und 8,2% berichtet (Broelsch, Galanski, Gerken 2003).

Zusammenfassend sollte betont werden, dass die Resektion nur für ein selektiertes Patientengut mit ausreichend guter Leberrestfunktion sinnvoll ist. Für Patienten mit HCC ohne Leberzirrhose bleibt die chirurgische Resektion zweifellos das sicherste und komplikationsärmste Verfahren. Während bei HCC-Tumoren, die nicht auf dem Boden einer Leberzirrhose entstanden sind, die operative Letalität bei ca. 10% liegt, kann sie bei vorhandener Leberzirrhose bis zu 25% betragen (Weimann et al., 1997). Da bei der Mehrzahl unserer Patienten wie in anderen Studien, bereits bei Erstdiagnose eine

Leberzirrhose vorliegt, trifft dies allerdings nur für 5-10 % aller Patienten zu (Bruix et al., 1996; Bismuth et al., 2000; Blum 2005).

Aus diesem Grund haben minimalinvasive, nichtchirurgische Therapiemodalitäten in den letzten Jahren sehr an Bedeutung zugenommen. Es wurde bereits gezeigt, dass vor allem bei Tumoren kleiner als 5 cm, die kombinierte Behandlung mit RFA und TACE oftmals nach einer Sitzung zu einer definitiven Nekrose führt (Bloomston et al., 2002). Interessanterweise ist bei nicht mehr operablen HCC-Patienten, die initiale Tumornekrose nach der RFA mit einem verbesserten Überleben bei Child Pugh A und B Patienten verbunden und sollte daher unabhängig von Tumorgröße und Leberfunktion, als ein relevantes therapeutisches Ziel betrachtet werden (Sala 2004).

Die transarterielle Chemoembolisation wird in der Literatur als die am häufigsten angewandte palliative Therapieoption dargestellt, da sie zu keiner vollständigen Tumornekrose führt (Bruix et al., 1998; Lau et al., 2006; Lo et al., 2002; Llovet et al., 2002&2003). Dieser Nachteil kann durch die kombinierte RFA-Behandlung kompensiert werden: Der mittels TACE reduzierte Blutfluss zum Tumor wirkt sich vorteilhaft aus, da es der schnellen Transmission der durch die RFA zugeführten Hitzewellen entgegenwirkt. Das Therapieprinzip einer Kombination von RFA mit TACE im Vergleich zu einer Behandlung mit TACE allein, war bisher nur Gegenstand einer Studie (Bloomston et al., 2002). In der Arbeit von Bloomston wurde das Langzeitüberleben nach einer kombinierter Therapie mit RFA und TACE im Vergleich zur TACE allein bei nicht operablen HCC-Patienten und Patienten mit Lebermetastasen bei Kolorektalem Karzinom untersucht. Am Ende der Studie lag die 1-Jahresüberlebensrate bei denjenigen nach einer kombinierten Therapie mit RFA und TACE höher als nach einer Behandlung mit TACE allein (100% versus 67%). Das mediane Überleben lag bei den kombiniert Behandelten bei 25,3 +/- 15,9 Monaten und bei den mit TACE allein Behandelten bei 11,4 +/- 7,1 Monaten (Bloomston et al., 2002). Die Effizienz der kombinierten Therapie konnte nach Auswertung unserer Langzeitergebnisse bestätigt werden. Im Rahmen unserer Überlebensanalyse haben 44 Patienten aus der 1. Prognosegruppe, die sich einer kombinierten Therapie mit RFA und TACE unterzogen, mit einem medianen Überleben von 45 Monaten, signifikant bessere Langzeitergebnisse als nach einer Behandlung mit TACE allein (Median=13 Monate) und nach einer Behandlung durch Tamoxifen (Median=6 Monate). Die 1-

Jahresüberlebensrate nach der kombinierten Behandlung mit RFA und TACE lag in unserer Studie bei 95,0% und nach der Therapie durch TACE allein bei 57,1%. Während nach 3 Jahren noch 65,3% der mit TACE und RFA kombiniert Behandelten lebten, waren es in der mit TACE allein Behandelten Gruppe nur noch 13,3%. Die Ergebnisse zeigen, dass durch die kombinierte Behandlung mit TACE und RFA, die Möglichkeit, eine definitive Tumornekrose und damit eine bessere Prognose für HCC-Patienten zu erreichen, vergrößert werden kann. Dies könnte der entscheidende Grund dafür sein, warum die kombinierte Behandlung mit TACE und RFA einer Therapie durch TACE allein in der Behandlung von nicht operablen HCC-Patienten überlegen ist. Die Kombination von perkutaner Thermoablation und transarterieller Chemoembolisation wurde bisher nicht im Vergleich zur RFA alleine in der Behandlung von Patienten mit HCC untersucht. Dies müsste zukünftigen prospektiven randomisierten Studien vorbehalten bleiben. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde das Langzeitüberleben von HCC-Patienten bei fortgeschrittenem, nicht resezierbarem HCC untersucht, die nach einer Therapie durch TACE mittels RFA nachbehandelt wurden. Die kombinierte Behandlung in dieser Studie wurde nicht mit einer Therapie durch TACE allein oder anderen regionalen Therapieverfahren verglichen. Die 1- und 2- Jahresüberlebensraten dieser Patienten lagen bei 89,7% und 67,1% und sind mit unseren Daten vergleichbar (Veltri et al., 2006). In einer früheren japanischen Studie wurde die Effizienz der RFA bei HCC-Patienten mit unterschiedlichen Tumorgrößen untersucht, die auch bereits mit TACE vorbehandelt wurden. Der Erfolg war mit einer 1- Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 98%, egal welcher Tumorgröße, mit unserem Ergebnis (95,0%) vergleichbar (Koichiro Yamakado et al., 2002). In einer anderen Arbeit wurde das Langzeitüberleben von HCC-Patienten nach einer Behandlung durch RFA allein untersucht (Sala et al., 2004). Dort lagen die 1-, 3- und 5 Jahresüberlebensraten bei 87%- 51% und 27%. Wie bereits vorher angeführt wurde in unserer Studie die kombinierte Therapie mit RFA und TACE nicht im Vergleich zur RFA allein untersucht. Anhand der Datenlage kann daher nicht entschieden werden, ob die kombinierte Behandlung zu einem besseren Langzeitüberleben von nicht operablen HCC-Patienten führen könnte als nach einer Therapie durch RFA allein. Bemerkenswert ist, dass in unserer Studie, die 1- Jahresüberlebensrate nach einer kombinierten Behandlung mit RFA und TACE mit 95,1% über derjenigen nach einer Leberresektion liegt (67,6%). Dies ist am ehesten auf das peri- und postoperative Mortalitätsrisiko, das mit einer Operation

verbunden ist zurückzuführen. Wie in unserer Studie sind nach minimal-invasiven Therapieverfahren im Vergleich zu den operativen Therapieverfahren die Komplikationsraten und das Mortalitätsrisiko niedriger. Dies wurde bereits in früher durchgeführten Studien mehrmals bewiesen (Poon et al., 2002; Livraghi et al., 2000). Auch ist zu berücksichtigen, dass bei Erstdiagnose die Tumorgröße unserer HCC-Patienten nach einer kombinierten Behandlung mit RFA und TACE, signifikant niedriger war als bei Patienten aus den übrigen Therapiegruppen. Im Gegensatz zu den anderen Therapiegruppen hatte keiner der mit TACE und RFA kombiniert Behandelten bei erstdiagnostiziertem HCC einen Tumorherd größer als 50% des Lebervolumens. Besonders ermutigend ist, dass die 5-Jahresüberlebensrate nach einer kombinierten Behandlung mit RFA und TACE mit 25,3 % im Bereich der chirurgisch erzielbaren Überlebensrate (29,9%) liegt. Dies widerspiegelt die Studienergebnisse anderer Autoren, in der die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer Therapie durch RFA allein bei HCC ebenso den Bereich nach chirurgischer Resektion erreicht (Elias et al., 2002; Aschoff et al., 2005). Wichtig ist zu erwähnen, dass unsere Therapieergebnisse nicht exakt mit anderen Studien zu vergleichen sind, da die vorliegenden Arbeiten sowohl unterschiedliche RFA-Verfahren als auch unterschiedliche Chemoembolisat-Gemische an einem differenten Patientengut angewendet haben.

Insgesamt wurden 107 Patienten aus der 1. Prognosegruppe mittels TACE therapiert. Somit kann die Aussage vieler Autoren, dass die TACE, die am häufigsten angewandte palliative Therapieoption ist bestätigt werden (Bruix et al., 1998; Lau et al., 2006; Lo et al., 2002; Llovet et al., 2002&2003). Die Langzeitergebnisse unserer HCC-Patienten nach einer Behandlung durch TACE allein waren im Vergleich zu den Resezierten und kombiniert mit TACE und RFA Behandelten wie bereits oben erwähnt ungünstiger. Für die 107 Patienten, die ausschließlich chemoembolisiert wurden, errechnet sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 57,1% sowie 2- und 3- Jahresüberlebensraten von 24,3% und 13,3%. Im Gegensatz zu den mit RFA und TACE gemeinsam Behandelten und im Vergleich zu den operativ Behandelten waren nach 5 Jahren nur noch 4% der Patienten am Leben (versus 25,3% in der Gruppe der kombiniert Behandelten und 29,8% in der Gruppe der Resezierten). Die Datenlage bezüglich einer Therapie durch TACE allein wird in den verschiedenen Studien kontrovers diskutiert: Eine Metaanalyse, die insgesamt 6

randomisierte Studien mit 370 HCC-Patienten einschloss, konnte keinen Benefit der TACE in Bezug auf das Langzeitüberleben verzeichnen (Mathurin et al., 1998). In einer anderen Metaanalyse deuten sich Vorteile in hochselektierten Patientenkollektiven mit guter Leberfunktion, asymptomatischen multilokulären Tumoren ohne Gefäßinvasion und ohne extrahepatische Metastasen an. Dort wurden gegenüber einer Kontrollgruppe ein- bzw. zwei-Jahresüberlebensraten von 82% bzw. 63% erreicht (Llovet et al., 2002; Lo et al., 2002). Insgesamt muss auch berücksichtigt werden, dass die verschiedenen Arbeitsgruppen jeweils auch mit anderen Substanzen bei der Okklusion der Tumorgefäße gearbeitet haben und die Anzahl der Sitzungen variierte. Im Gegensatz zu den Resezierten und kombiniert Behandelten, ist die ungünstige Langzeitprognose unserer mit TACE allein behandelten Patienten, besonders auf das insgesamt größere Tumorausmaß und die damit verbundene schlechtere Leberfunktion bei Erstdiagnose zurückzuführen. So hatten von 107 chemoembolisierten Patienten 73 eine Tumormasse größer 50% des Lebervolumens. Zusätzlich lag bei 6 der mit TACE behandelten Patienten eine Pfortaderthrombose vor. Aufgrund der schlechteren Ausgangsparameter waren insbesondere auch signifikante Unterschiede in Bezug auf den VISUM-Punktescore zu beobachten. So hatten diejenigen, die für eine TACE in Frage kamen, bei Erstdiagnose mehr VISUM-Punkte als die kombiniert mit TACE und RFA Behandelten (s.Tab.5). Die starke Abhängigkeit zwischen der Schwere der Lebererkrankung und der Überlebenswahrscheinlichkeiten von chemoembolisierten Patienten wurde bereits in einer früher durchgeführten Studie in ähnlicher Weise nachgewiesen (Bismuth et al., 1992). Hier wurden die Patienten nach der Child-Pugh-Klassifikation aufgeteilt und es zeigten sich signifikante Unterschiede im Überleben in den unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien: Im Child-Pugh-A-Stadium überlebten nach einem Jahr 71% der Patienten, im Child-Pugh-B-Stadium 53% und im Child-Pugh-C-Stadium nur 18%. Nach Auswertung der Langzeitergebnisse geht ebenso hervor, dass das Überleben der mit TACE allein Behandelten, innerhalb des 1. Jahres nicht besonders von denjenigen nach Leberresektion differiert (67,6% versus 57,1%). Dies geht am ehesten mit dem peri- und postoperativen Mortalitätsrisiko bei der Resektion einher. Im Verlauf sind es jedoch vergleichsweise nur noch wenige, die nach drei Jahren noch leben (53,0% versus 4,0%).

Trotzdem ist bei entsprechender Patientenselektion die Behandlung durch TACE allein eine wirkungsvolle Therapie bei nicht mehr resezierbaren oder durch Thermoablation behandelbaren Patienten (Llovet et al., 2003).

Die übrigen 21 Patienten aus VISUM-Stadium 1, die ausschließlich symptomatisch mit Tamoxifen behandelt wurden, hatten mit einem Median von nur 6 Monaten die ungünstigste Prognose. Für diese Patienten erschien eine operative oder minimal-invasive Therapie auf Grund des fortgeschrittenen Tumorstadiums und damit einhergehender Schwere der Lebererkrankung nicht mehr sinnvoll. Während nach einem Jahr nur 28,8% der Patienten am Leben waren gab es bereits nach 3 Jahren keinen Überlebenden. Dies ist im Einklang mit Ergebnisse vieler größerer Studien, die keinen Überlebensvorteil einer systemischen Therapie mit Tamoxifen belegen konnten (Llovet et al., 2003; Chow et al., 2002; Barbare et al., 2005; Nowak et al., 2004). Auch die Erhöhung der Tamoxifen-Dosis auf 120 mg/Tag zeigte keinen Überlebensvorteil. So lagen in einer früheren durchgeführten Studie die 3- Monatsüberlebensraten bei alleiniger Tamoxifen Therapie zwischen 35-44% (Chow et al., 2002). Die insgesamt schlechtere Prognose, der mit Tamoxifen allein Behandelten geht vor allem mit schlechteren Ausgangsparametern bei Erstdiagnose einher. Besonders die Tumorgröße und die Bilirubin-Werte lagen signifikant höher als bei den übrigen Therapiegruppen. So hatte die Hälfte der mit Tamoxifen behandelten Patienten bei Erstdiagnose einen Tumordurchmesser größer 50% des Lebervolumens.

Die statistische Auswertung der Überlebenszeiten und die multivariate Analyse zeigen, dass alle regionalen Therapiemethoden im Gegensatz zu Tamoxifen, das Überleben unserer HCC-Patienten aus der 1. Prognosegruppe deutlich zu verbessern scheinen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für Patienten mit fortgeschrittenen, nicht operativ behandelbaren HCCs, die kombinierte Behandlung mit RFA und TACE die günstigste Therapieoption darstellt. Für einzelne Patientenkollektive konnten vergleichbare Überlebensdaten erzielt werden, wie sie für die Resektion bzw. Transplantation bekannt sind (Omata et al., 2004; Lencioni et al., 2005). Falls sich unsere Resultate in weiteren größeren Kohortenstudien bestätigen sollten, stellt die kombinierte Behandlung mit TACE und RFA insbesondere bei Patienten mit kleinem HCC und noch erhaltener Leberfunktion eine viel versprechende Alternative zur Leberresektion dar. Da bei Diagnosestellung für viele Patienten aufgrund von Tumorausdehnung und der eingeschränkten Leberfunktion

regionale Therapieverfahren limitiert sind, spielt hier besonders die frühzeitige Diagnostik des HCCs eine große Rolle. Screening-Strategien haben deshalb in der HCC-Diagnostik einen besonderen Stellenwert. Bereits früher durchgeführte Verlaufsbeobachtungen zeigten, dass Patienten mit moderaten AFP-Serumkonzentrationen (20-400 ng/ml) in kürzester Zeit zu einem hohen Prozentsatz ein HCC entwickeln (Yeh et al., 1986). In der klinischen Praxis hat sich zwar bei Risikopopulationen die halbjährliche Screening Untersuchung mittels AFP-Bestimmungen und Leber-sonographie etabliert, Evidenz-basierte Daten zur Effektivität liegen allerdings bisher noch nicht vor.

Aus der Abb. 6 ist zu entnehmen, dass diejenigen Patienten, die ausschließlich mit TACE behandelt wurden im VISUM-Stadium 2 ein besseres Langzeitüberleben zeigen, als Patienten, bei denen nur eine systemische Behandlung mit Tamoxifen möglich war. Der Einsatz der TACE führte also auch bei HCC-Patienten aus VISUM-Stadium 2 zu einem verbesserten Überleben und ist einer alleinigen Therapie durch Tamoxifen auch in der 2. Prognosegruppe überlegen. Dies unterstützt die Ergebnisse einer randomisierten Studie, die bei nicht operablen HCCs den signifikanten Überlebensvorteil einer Therapie durch TACE im Vergleich zu einer systemischen Behandlung mit Tamoxifen zeigte (Llovet et al., 2002&2003). Im Gegensatz dazu sollte auf die Durchführung der TACE in der 3. Prognosegruppe verzichtet werden, da es hier für die Patienten vergleichsweise keinen Überlebensvorteil gibt (siehe Abb. 7).

Die Ergebnisse der univariaten Analyse zeigten, dass die VISUM-Klassifikation, der AFP-Wert und die Tumorgröße einen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben haben. Dies ist mit Schöniger-Hekeles Studie vergleichbar (Schöniger-Hekele et al., 2001). Im Gegensatz dazu hat in unserer Studie der Bilirubin-Wert, die Prothrombinzeit, das Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten und Pfortaderthrombosen keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten.

Es ist bereits aus vielen Arbeiten bekannt, dass die ungünstige Prognose bei Erstdiagnose mit einer fortgeschrittenen Tumorgröße einhergeht (Blum 2003, Bruix et al., 2002; Schöniger-Hekele et al., 2000; Kleber et al., 2000). Diese Ergebnisse konnten in unserer Studie bestätigt werden. Mit einem medianen Überleben von 24 Monaten lag in der 1. Prognosegruppe, das Langzeitüberleben der 165 Patienten mit einer Tumorgröße ≤ 50 % deutlich über den übrigen 59, die eine Tumorgröße größer als 50% des Lebervolumens

aufwiesen. Beim Vergleich einer Therapie durch Resektion, RFA und TACE mit einer Therapie durch TACE allein, zeigte die multivariate Analyse, dass insbesondere bei einer fortgeschritteneren Tumorgröße und damit einhergehenden eingeschränkten Leberfunktion, die Therapie durch TACE allein mit einem signifikant höherem Sterberisiko einhergeht, als nach einer kombinierten Behandlung mit RFA und TACE oder durch die Resektion. Sogar in der 2. und 3. Prognosegruppe zeigte sich zwischen den Chemoembolisierten und den mit Tamoxifen Behandelten ein signifikanter Unterschied.

In Bezug auf das Tumorstadium bei Erstdiagnose, zeigte sich einerseits eine deutliche Differenz zwischen den 3 Prognosegruppen und sogar zwischen den Punktgruppen des VISUM-HCC in der 1. Prognosegruppe. So betrug das mediane Überleben der 61 Patienten mit 0-VISUM-Punkten 37 Monate, der 79 Patienten mit 1-Visum-Punkt 27 Monate und der übrigen 84 mit 2-VISUM-Punkten nur noch 24 Monate. Insgesamt zeigten die Patienten aus der 1. Prognosegruppe mit einer medianen Überlebenszeit von 18 Monaten im Gegensatz zur Prognosegruppe 2 (Median=5,9 Monate) und der 3. Prognosegruppe (Median=2,0 Monate) das beste Langzeitüberleben. Schlussfolgernd konnte somit auch in unserer Arbeit gezeigt werden, dass die ungünstige Prognose der HCC-Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium bei Erstdiagnose einhergeht. Dies konnte bereits in früher durchgeführten Arbeiten belegt werden (Schöniger-Hekele et al., 2001; Bruix et al., 2002; Blum 2005). In einer Arbeit von Schöniger-Hekele waren 88% aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (pT3&pT4). Diese gingen mit einer schlechteren Überleben einher als die übrigen (Schöniger-Hekele et al., 2000). In der Arbeit von Herold und seinen Mitarbeitern lagen bei 281 Patienten ein Tumorstadium pT3 oder pT4 vor. Auch diese wiesen ein schlechteres Langzeitüberleben auf als diejenigen in den günstigeren Stadien (Herold et al., 2002).

Es ist bekannt, dass der AFP-Wert als wichtigster Tumor- und Verlaufparameter beim HCC eine Rolle spielt (Johnson et al., 1999). Aus den Ergebnissen unserer Arbeit geht hervor, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 163 unserer HCC-Patienten aus der 1. Prognosegruppe einen AFP-Wert ≤ 125 kU/l aufwiesen. Diese hatten mit einem Median von 32 Monaten eine wesentlich bessere Prognose als die übrigen 57 mit einem AFP-Wert größer als 125 kU/l (Median=21 Monate). Schlussfolgernd kann bestätigt werden, dass ein hoher AFP-Wert mit einer schlechteren Prognose der Patienten einhergeht. Die enge

Korrelation zwischen einer Erhöhung des AFP-Wertes und einem fortgeschrittenem Tumorstadium wurde bereits in mehreren Arbeiten bestätigt (Schöniger-Hekele et al., 2000; Tangkijvanich et al., 2000). Herold und seine Mitarbeiter stellten fest, dass die Patienten mit einem erhöhten AFP-Wert ein wesentlich geringeres medianes Überleben hatten als diejenigen mit normalen AFP-Werten (Herold et al., 2002).

Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass die Tumorgröße, der AFP-Wert und das Tumorstadium einen signifikanten Einfluss bei der Therapieevaluation bei Erstdiagnose haben. Die zunehmende Tumorgröße, der Anstieg des AFP-Wertes und ein fortgeschritteneres Tumorstadium gehen mit einer schlechten Prognose einher und führen zu einer Limitation der Therapieoptionen. Nach Auswertung unserer multivariaten Analyse sind die angewendeten Therapieverfahren nach erstdiagnostiziertem HCC, die ausschlaggebenden Faktoren, die das Langzeitüberleben der Patienten bestimmen. Im Gegensatz zu Schöniger-Hekeles Studie hat in unserer Arbeit die Tumorgröße, neben der angewandten Therapie, als einziger unabhängiger Risiko-Faktor einen signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko.

8 Zusammenfassung

Das HCC ist weltweit eine der häufigsten malignen Tumoren mit steigender Inzidenz. Auf Grund der häufig späten Diagnosestellung ist das HCC mit einer schlechten Prognose verbunden.

Zur Therapie stehen chirurgische (Resektion und Transplantation), als auch nichtchirurgische Optionen zur Verfügung. Bei den meisten Patienten ist allerdings zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgrund der fortgeschrittenen Leberzirrhose eine operative Behandlung nicht mehr möglich. Daher haben nichtchirurgische Verfahren in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Hierzu gehören neben den perkutanen Therapiemöglichkeiten wie RFA und perkutane Ethanolinjektion, die transarteriellen Therapieverfahren sowie die medikamentösen Therapiemöglichkeiten.

Die Therapieevaluation richtet sich nach dem Tumorstadium bei Erstdiagnose. Bisher stehen verschiedene Klassifikationssysteme zur Verfügung, nach denen ein Tumorstaging erfolgen kann. Klassifikationssysteme, die dabei sowohl Tumorgröße als auch die Leberfunktion als Einflussgrößen beinhalten haben sich insgesamt als prognostisch wertvoller erwiesen.

Ziel dieser Studie war es das Langzeitüberleben von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zu untersuchen, die mit unterschiedlichen regionalen Therapiemodalitäten behandelt wurden. Nach Stratifizierung der Patienten in drei Prognosegruppen wurden die Unterschiede der lebensverlängernden Wirkung nach Leberresektion, RFA in Kombination mit TACE, TACE allein und Tamoxifen verglichen. Dabei wurden insgesamt 278 HCC-Patienten nach dem VISUM-HCC stadiengerecht eingeteilt, die im Zeitraum vom von Januar 1994 bis März 2006 in den internistischen Abteilungen des Klinikum Großhadern behandelt wurden.

Interessanterweise zeigen die Ergebnisse ein vergleichbares Langzeitüberleben von Patienten, die primär operiert worden sind im Vergleich zu denen, die nicht operiert werden konnten aber bei denen eine kombinierte Behandlung mit RFA und Chemoembolisation noch möglich war. Diese beiden Therapieverfahren ergaben deutlich bessere Langzeitergebnisse als in der Patientengruppe, die nur mit Chemoembolisation allein behandelt werden konnte. Falls sich unserer Ergebnisse in größeren Studien bestätigen sollten, stellt die kombinierte Behandlung mit RFA und TACE daher eine viel versprechende Alternative bei ausgewählten Patienten zu den operativen Therapieverfahren dar.

Die Behandlung mit TACE allein stellt die am häufigsten angewendete Therapieform für das inoperable HCC dar, dass nicht durch Ablationsverfahren behandelt werden kann und bleibt für diese Patienten weiterhin die Therapie der ersten Wahl. Auch diese Patienten zeigen in den VISUM-Stadien I und II ein besseres Langzeitüberleben als diejenigen, bei denen nur eine symptomatische Behandlung mit Tamoxifen möglich war. Patienten aus dem VISUM-Stadium III profitierten nicht mehr von einer Chemoembolisation. Daher kann die TACE in einem fortgeschrittenem Stadium (VISUM-Stadium III) für diese Patienten nicht mehr empfohlen werden.

Bei der insgesamt schlechten Prognose des HCCs ist die Primärprävention der Lebererkrankung bzw. der Leberzirrhose vor allem bei Risikopatienten besonders wichtig. Zu den HCC-Risikogruppen gehören Patienten mit aktiver Hepatopathie sowie mit einer Leberzirrhose. Da die Leberzirrhose unabhängig von ihrer Grunderkrankung eine Präkanzerose ist, kommt daher der Prävention der Leberzirrhose eine ganz besondere Bedeutung zu. Durch Vermeidung von Hepatotoxinen, Impfung gegen Hepatitisviren sowie Therapie der Grunderkrankung kann das Fortschreiten der Lebererkrankung zur Zirrhose und damit zum HCC reduziert oder evtl. vermieden werden. Die Datenlage zur Primärprophylaxe durch die Gabe von Interferon bei Hepatitis-C-Patienten zeigte bereits eine Reduktion der HCC-Inzidenz um 50% (Blum et al., 2003).

Da die Rezidivrate sowohl nach chirurgischen als auch nach nichtchirurgischen Therapieverfahren sehr hoch ist, spielt auch die Sekundärprophylaxe in der Therapie des HCC eine wesentliche Rolle. Der kombinierte Einsatz neuerer Therapieansätze mit den genannten chirurgischen- und nichtchirurgischen Therapieverfahren, soll die bisherigen Therapiemodalitäten intensivieren und die Rezidivrate neuer HCC-Läsionen verringern. Signifikant reduzierte Rezidivraten wurden bisher nach der Gabe von azyklischen Retinoiden (Muto et al., 1996), Interferon-beta (Ikeda et al., 2000), Radioiod-markiertem Lipiodol (Lau et al., 1999) und Interleukin-2-aktivierten autologen Lymphozyten (Takayama et al., 2000) erzielt. In einer japanischen Studie wurde auch gezeigt, dass der HMG-CoA-Reduktasehemmer Pravastatin das Überleben von nicht-operativ Behandelbaren Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe positiv beeinflusst (Kawata et al., 2001).

Insgesamt deuten multimodale Therapieansätze viel versprechende Erfolge an, die durch weitere Studien bestätigt werden müssen.

Literaturverzeichnis

- Allgaier HP et al., 1999. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation of small hepatocellular carcinoma. Lancet 353:1676-1677.
- Allgaier HP, Becker G, Blum HE, Deibert P, Ertelt V, Geissler M, Jonas S, Lauenberger J, Moradpour D, Neuhaus P, Olschewski M, Schmitt-Gräff A, von Weizsäcker F. Das Hepatozelluläre Karzinom 1. Auflage-Bremen: Uni-Med, 2002.
- Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment of small-sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. Hepatology 2000; 32: 1224-29.
- Aschoff AJ, Brambs HJ. Lokale Radiofrequenzablation von Leberherden-Möglichkeiten und Grenzen. Z Gastroenterol 2005; 43: 47-56.
- Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F et al. Randomized Controlled Trial of Tamoxifen in Advanced Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23 (19): 4338-4346.
- Beaugrand M, N`Kontchou G, Seror O et al. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2005; 25 (2): 201-211.
- Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. Gastroenterology 2002; 122:1609-1619.
- Befeler AS, Hayashi PH, Di Bisceglie AM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2005; 128:1752-1764.
- Bergsland EK. Molecular mechanisms underlying the development of hepatocellular carcinoma. Semin Oncol 2001; 28: 521-531.
- Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Ann Surg 1993; 218: 145.
- Bismuth H, Morino M, and Sherlock D et al, Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolisation. Am J Surg, 1992; 163:p.387
- Bismuth H, Majno P. Hepatobiliary surgery. J Hepatol 2000; 32: 208-24.
- Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. Oncogene 2003; 22: 5093-5107.
- Bloomston M, Binitie O, Fraiji E, Zervos E, Goldin S, Kudryk B, et al. Transcatheter arterial chemoembolization without radiofrequency ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy. Am Surgery 2002;68:827-831.
- Blum HE. Hepatocellular Carcinoma: Therapy and prevention. World J Gastroenterol 2005; 11 (47): 7391-7400.

- Blum HE, Hopt UT. Hepatozelluläres Karzinom-Pathogenese und Problem der Multizentrität. Chirug 2003. 74:709-716.
- Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. Semin Liver Dis 1999; 19:271-285.
- Broelsch C.E, Galanski M, Gerken G. Hepatozelluläres Karzinom. Interdisziplinäres Gespräch. Chir Gastroenterol 2003; 19:267-271.
- Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pegan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology 1996; 111 (4): 1018-1022.
- Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002; 35: 519-24.
- Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, Vilana R, Rodes J. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a result of a randomized, controlled trial in a single institution. Hepatology. 1998 Jun; 27(6):1578-83.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. J Hepatol 2001, 35:421-430.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studies cohort of U.S. adults. N Engl J. Med 2003; 348: 1625-1638.
- Camma C et al. (2002) Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 224:47-54.
- Chen RC, Chen WT, Liao LY et al. Intravenous contrast-enhanced Doppler sonography and intra-arterial carbon dioxide-enhanced sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma. Vascularity before and after treatment. Acta Radiol 2002; 43 (4):411-414.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1999; 31:133-141.
- Choi D, Kim SH, Lim JH, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: combined T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI versus combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. J Comput Assist Tomogr 2001; 25: 777-85.
- Chow P.K.H., Tai B.C., Tan C.K., Machin D., Johnson P., Win K.M. and K-C Soo. High-dose Tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a Multicenter Randomized Controlled Trial. Hepatology 2002;36:1221-1226.

- CLIP investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology 1998; 28:751-755.
- CLIP investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology 2000; 31:840-845.
- Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas VJ, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. Ann Surg 2000;232:381-91.
- Curley SA, Izzo F. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. Minerva Chir 2002;57:165-176.
- Di Bisceglie AM. Screening for hepatocellular carcinoma: being old is not all bad. Am J Gastroenterology 2004; 99:1477-1478.
- Elba S, Giannuzzi V, Misciagna G, Manghisi OG. Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in operable hepatocellular carcinoma. Ital J Gastroenterol 1994; 26: 66-68.
- Elias D, De Baere T, Smayra T, Quellet JF, Roche A, Lasser P (2002) Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. Br J Surg 89: 752-756.
- EI-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: Recent trends in the United States. Gastroenterology 2004; 127: S27-34.
- EI-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.
- Farinati F, Salvagnini M, De Maria N, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective controlled trial with tamoxifen. J Hepatol 1990; 11: 297-301.
- Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged. Validation of a new prognostic system. Cancer 2000; 89: 2266-2273.
- Feuerbach S, Geissler A, Seitz J, Geinwieser J: Radiologische Diagnostik von Raumforderungen der Leber. Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Angiographie. Internist 1997; 38: 908-916 (Erratum 1998; 39:32).
- Ganne-Carrie N, Trinchet JC. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16(3):275-281.
- Giorgio A et al. (2000) Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. Eur J Ultrasound 11:181-188.
- Goldberg SN et al. (1998) Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. AJR Am J Roentgenol 170:1023-1028.

- Grasso A et al. (2000) Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma-a clinical viewpoint. J Hepatol 33:667-672.
- Greten T.F., Blum H.E., Manns M.P., Geissler M. Treatment of hepatocellular carcinoma. Z Gastroenterol 2006; 44:43-49.
- Groupe d' Etude et de Traitement du HCC: A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable HCC. N Engl J Med 1995; 332: 1256-1261.
- Hansler J, Frieser M, Schaber S, Kutschall C, Bernatik T, Muller W, Becker D, Hahn EG, Strobel D (2003) Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with a saline solution perfusion device: a pilot study. J Vasc Interv Radiol 14: 575-580.
- Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swam M, Li D, Abbruzesse JL, Beasley P, Patt YZ, Zaghloul AS, El-Serag HB, Soliman O, Chappell CL, Beasley RP. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. Hepatology 2002; 36: 1206-1213.
- Herold C, Reck T, Fischler P, Ott R, Radespiel-Troeger M, Ganslmayer M, Hohenberger W, Hahn EG, Schuppan D. Prognosis of a large cohort of patients with hepatocellular carcinoma in a single European centre. Liver. 2002 Feb; 22 (1):23-8.
- Igne A, Weiper D, Schuessler G, Teuber G, Faust D, Dietrich CF. Sonographic Characterisation of Hepatocellular Carcinoma at Time of Diagnosis. Z Gastroenterol 2005; 43: 289-294.
- Ikeda K et al. (2000). Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of Hepatitis C virus-related liver cancer. Hepatology 32:228-232.
- Ikeda M, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Kuriyama H (2001). Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. Jpn J Clin Oncol 31: 322-326.
- Ishii H, Okuda S, Okusaka T, et al: Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. Cancer 1998; 82: 1638-1642.
- Jaeck D, Bachellier P, Oussoultzoglou E et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview. Liver Transpl 2004; 10 (2 Suppl 1): S58-S63.
- Johnson PJ. Role of alpha-fetoprotein in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Hepatol 1999; 14 (Suppl): S32-36.
- Johnson PJ, Poon TC, Hjelm NM, Ho CS, Blake C, Ho Sk. Structures of disease-specific serum alpha-fetoprotein isoforms. Br J Cancer 2000; 83:1330-1337.
- Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, et al. Vascular invasion and histopathological grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology 2001; 33: 1080-1086.

- Jüngst C, Cheng B, Gehrke R, Schmitz V, Nischalke HD, Ramakers J, et al. Oxidative damage is increased in human liver tissue adjacent to hepatocellular carcinoma. Hepatology 2004; 39:1663-1672.
- Jüngst D. Leberzellkarzinom:Therapeutische Optionen. DBI Der Bay. Int. 18 (1998) 1. Sonderausgabe „36. Bay. Internisten-Kongreß“.
- Kanematsu T, Furui J, Yanaga K, Okudaira S, Shimada M, Shirabe K. A 16-year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma. 1985-2000. Surgery 2002; 131: 153-158.
- Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, Inui Y, Ito N, Matsuda Y, Inada M, Tamura S, Noda S, Imai Y and Matsuzawa Y. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. British Journal of Cancer 2001; 84(7), 886-891.
- Kettenbach J, Blum M, Kilanowicz E, Schwaighofer SM, Lammer J. Perkutane Radiofrequenzablation von Leberzellkarzinomen: eine aktuelle Übersicht. Radiologe 2004, 44:330-338.
- Kettenbach J, Kostler W, Rucklinger E, Gustorff B, Hupfl M, Wolf F, Peer K, Weigner M, Lammer J, Muller W, Goldberg SN (2003) Percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors: initial experience in 26 patients. AJR Am J Roentgenol 180: 1537-1545.
- Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. J Ultrasound Med 2001; 20: 99-104.
- Kleber G, Grothey A. Hepatozelluläres Karzinom-Epidemiologie, Labor und Prognose. Der Onkologe 2000; 6:292-300.
- Kobayashi Y, Higashi T, Nouse K, Nakatsukasa H, Ishizaki M, Kaneyoshi T, et al. Expression of MAGE, GAGE and BAGE genes in human liver diseases: Utility as molecular Markers for hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2000; 32: 612-617.
- Koichiro Yamakado, MD, Atsuhiko Nakatsuka, MD, Shigeru Ohmori, MD, Katsuya Shiraki, MD, Takeshi Nakano, MD, Jiro Ilkoma, MD, Yukihiko Adachi, MD, and Kan Takeda, MD. Radiofrequency ablation combined with Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma : Treatment Response Based on Tumor size and morphology. J Vasc Interv Radiol 2002; 13:1225-1232.
- Koito K, Namieno T, Morita K. Differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia with power Doppler sonography. Am J Roentgenol 1998; 170: 157-161.
- Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. Hepatogastroenterology 2001;48(39): 783-789.

- Kubota K, Hisa N, Fujiwara Y, Fukomoto M, Yoshida D, Yoshida S. Evaluation of the intratumoral vasculature of hepatocellular carcinoma by power Doppler sonography: advantages and disadvantages versus conventional color Doppler sonography. *Abdom Imaging* 2000; 25: 172-178.
- Kudo M. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant/borderline lesions. *Sem Liver Disease* 1999; 19: 297-309.
- Lane MJ, Jeffrey RB, Katz DS. Spontaneous intrahepatic vascular shunts. *Am J Roentgenol* 2000, 125-131.
- Lau WY et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999. 353: 1313-1318.
- Lau WY, MBBS, MD, FACS, FRCS, FRACS (HON), Simon CH Yu, MBBS; FRCR; Eric CH Lai, MBChB, MRCSEd, Thomas WT Leung, MBBS, MD. Transarterial Chemoembolisation for Hepatocellular Carcinoma. 2006 American College of Surgeons. Vol 202, No 1
- Lencioni R, Allgaier HP, Cloni D et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-240.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234(3):961-967.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L et al. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: a state-of-the art. *Liver Transpl* 2004; 10 (2 Suppl 1): S91-S97.
- Lencioni R, Crocetti L, Ciau D, Franchini C, Lera I, Della Pina C et al. (2004) Long term results of percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of a small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *European Radiology* 14 (Suppl 2):137.
- Lencioni R, Menu Y. Ultrasound and Doppler Ultrasound of hepatocellular carcinoma. In: *Liver Malignancies.* C Bartolozzi, R Lencioni, eds. Springer 1999; 47-70.
- Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (6): 1714-1723.
- 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 (8): 1151-1156.
- Livraghi T, Benedini V, Lazzaroni S et al. Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 83 (1):48-57.

- 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 (1): 101-108.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Lerace T, Solbiati L, Gazelle GS (2000) Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. Radiology 214: 761-768.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS (1999). Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiology 210:655-661.
- Llovet et al. Chemoembolisation improved survival of stringently selected patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet 2002; 359:1734-1739.
- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999; 19: 329-38.
- Llovet JM, Bruix J. Systemic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology 2003; 37: 429-442.
- Llovet JM, Fuster J Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology 1999; 30 (6): 1434-1440.
- Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J et al. for the Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359:1734-39.
- Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, Ganau S, Sala M, Pages M, Ayuso C, Sole M, Rodes J, Bruix J Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. Hepatology 2001 33:1124-1129.
- Lo CM et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002. 35:1164-1171.
- Makuuchi M, Imamura H, Sugawara Y, Takayama T. Progress in surgical treatment of hepatocellular carcinoma. Oncology 2002; 62:74-81.
- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. Hepatology 2005; 41 (4): 707-715.
- Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1994; 20: 702-706.
- Maruyama H, Matsutani S, Sato G et al. Enhanced color flow images in small hepatocellular carcinoma. Abdom Imaging 2000; 25 (2): 164-171.

- Mathurin P et al., Review article: Overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma-an impossible meta-analysis? (1998) *Aliment Pharmacol Ther* 12:111-126.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (11): 693-699.
- Ming L, Thorgeirsson SS, Gail MH, Lu P, Harris CC, Wang N, Shao Y, Wu Z, Liu G, Wang X, Sun Z. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 2002; 36: 1214-1220.
- Mori M, Hara M, Wada I, Hara T, Yamamoto K, Honda M, et al. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. *Am J Epidemiol* 2000; 151:131-139.
- Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 334: 1561-1567.
- Nakagawa t, Seki T, Shiro T, Wakabayashi M, Imamura M, Itoh T, et al. Clinicopathologic significance of Protein induced Vitamin K absence of Antagonist II and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 1999; 14: 281-286.
- Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 2004; 40 (10): 1474-1484.
- Ohnishi K et al. (1998) Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 27:67-72.
- Okuda N, Nakao A, Takeda S, Oshima K, Kanazumi N, Nonami T, Kurokawa T, Takagi H: Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA during perioperative period in HCC. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 381-386.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
- Omata M, Tateishi R, Yoshida H et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 2): S159-S166.
- Öztürk M. Genetic aspects of hepatocellular carcinogenesis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 235-242.
- Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J (2002) Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 235:466-486.

- Rabe C, Lenz M, Schmitz V, Pilz T, Fimmers R, Sauerbruch T, Caselmann WH. An independent evaluation of modern scores in a central European cohort of 120 patients with hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 1305-1315.
- Rickes S, Schule S, Neye H et al. Improved diagnosing of small hepatocellular carcinomas by echo-enhanced power dopple sonography in patients with cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15 (8): 893-900.
- Rossi S, Buscarini L (1993) Percutaneous ultrasoundguided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. J Intervent Radiol 8:97-103.
- Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumour blood supply. Radiology 2000; 217: 119-126.
- Sala M, Varela M, Bruix J. Selection of candidates with HCC for transplantation in the MELD era. Liver Transplantation 2004; 10:S4-9.
- Sala M, Josep M.Llovet, Ramon Vilana, Lluís Bianchi, Manel Sole, Carmen Ayuso, Concepció Bru, and Jordi Bruix for the Barcelona Clinic Liver Cancer group. Initial response to Percutaneous Ablation Predicts survival in Patients with Hepatocellular carcinoma. Hepatology 2004; 40 (6): 1352-1360
- Satyanarayana A, Manns MP, Rudolph KL. Telomeres and telomerase: a dual role in hepatocarcinogenesis. Hepatology 2004; 40: 276-283.
- Schachschal G, Lochs H, Plauth M. Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus tamoxifen monotherapy in hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12 (3):281-284
- Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Austria: aetiological and clinical characteristics at presentation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Aug; 12 (8): 941-8.
- Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. GUT, 2001;48:103-109.
- Schuessler G, Ignee A, Hirche T, Dietrich CF. Signalverstärkte Leberultraschall-Charakteristika einzelner Lebertumoren und Detektionsmöglichkeiten-eine Übersichtsarbeit (Improved Detection and Characterisation of Liver tumors with Echo-Enhanced Ultrasound.) Z Gastroenterol 2003; 41: 1167-1176
- Schwarz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127 (5 Suppl 1): S268-S276.
- Seregini E, Botti C, Bombardieri E: Biochemical characteristics and clinical applications of alpha-fetoprotein isoforms. Anticancer Res 1995; 15: 1491-1499.

- Shimauchi Y, Tanaka M, Kuromatsu R, Ogata R, Tateishi Y, Itano S, Ono N, Yutani S, Nagamatsu H, Matsugaki S, Yamasaki S, Tanikawa K, Sata M: A simultaneous monitoring of Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin as an early diagnosis of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. *Oncol Rep* 2000;7:249-256.
- Simonetti, R. G., A. Liberati, C. Angiolini, L. Pagliaro: Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Annals. Oncol.* 8 (1997) 117-136.
- Suriawinata A, Xu R. An update on the molecular genetics of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 77-88.
- Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 802-807.
- Takayashu K, Moriyama N, Muramatsu Y, Makuuchi M, Hasegawa H, Okazaki N, Hirohashi S (1990) The diagnosis of small hepatocellular carcinoma: efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *AJR* 155: 49-54.
- Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, Kajiyama K, Maeda T, Itasaka h, et al. Results of 280 liver resection for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1996;131:71-6.
- Taketa K, Endo Y, Sekiya C, Tanikawa K, Koji T, Taga H, Satomura S, Matsuura S, Kawai T, Hirai H: A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 5419-5423.
- Taketa K, Sekiya C, Namiki M, Akamatsu K, Ohta Y, Endo Y, Kosaka K: Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. *Gastroenterology* 1990; 99:508-518.
- Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S126-S132.
- Tangkijvanich P, Anukularnkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Harnvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Clinical characteristic and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol.* 2000 Dec; 31 (4):302-8.
- Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1201-1209.
- Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002; 31:339-346.
- Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30: 889-893.

- Toyoda H, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriya S et al. Significance of tumor vascularity as a predictor of long-term prognosis in patients with small hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection therapy. Hepatol 1997; 26: 1055-1062.
- Trojan J, Raedle J, Zeuzern S. Serum Tests for diagnosis and Follow-up of Hepatocellular Carcinoma after Treatment. Digestion 1998; 59 (suppl 2): S.72-74.
- Velazquez Rosario F, Manuel Rodriguez, Carmen A. Navascues, Antonio Linares, Ramon Perez, Nieves G. Sotooios, Isabel Martinez and Luis Rodrigo. Prospective Analysis of Risk Faktors for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Liver Cirrhosis. Hepatology 2003;37:520-527).
- Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolisation (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). Eur Radiol. 2006 Mar; 16(3):661-9. Epub 2005 Oct 14.
- Volkman, M., M. Müller, W. J. Hofmann, M. Meyer, J. Hagelstein, U. Räh, B. Kommerell, H. Zentgraf, P. R. Galle: The humoral immune response to p53 in patients with hepatocellular carcinoma is specific for malignancy and independent of the alpha-fetoprotein status. Hepatology 18 (1993) 559-565.
- Ward J, Guthrie JA, et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: double-contrast MR imaging for diagnosis. Radiology 2000; 216(1): 154-162.
- Weimann A, Raab R. Pichlmayr R: Chirurgische Therapie maligner Lebertumoren: Resektion und Transplantation. Internist 38 (1997) 963-969.
- Weitz IC, Liebman HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review. Hepatology 1993; 18; 990-997.
- Yamamoto H, Yamashita Y, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron-enhanced MR imaging. Radiology 1995; 195(1): 106-112.
- Yamashiki N, Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Imamura M, Tamai T, et al. Usefulness of Lens culinaris agglutinin A-reactive Fraction of alpha-fetoprotein (AFP-L3) as a Marker of distant metastasis from hepatocellular carcinoma. Oncol Rep 1999; 6: 1229-1232.
- Yeh FS, Shen KN (1986) Epidemiology and early diagnosis of primary liver cancer in China. Adv Cancer res 47: 297-301.
- Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127: S72-78.
- Yuen MF, Poon RT, Lai CL et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002; 36 (3):687-691.

Zuber-Jerger I, Geissler M, Spangenberg H.C, Mohr L, Weizsäcker F, Blum H.E. Lokale Ablationsverfahren als Ergänzung der Therapie maligner Leberläsionen. Z Gastroenterol 2004; 42:31-38.

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
CT	Computertomographie
DCP	Gamma-Carboxyprothrombin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
LTX	Lebertransplantation
MRT	Magnetresonanztomographie
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
RFA	Radiofrequenzablation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation

Danksagung

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dieter Jüngst für die intensive und kompetente Betreuung meiner Promotionsarbeit bedanken. Seine stetige Diskussions- und Hilfsbereitschaft trugen wesentlich zum Entstehen meiner Doktorarbeit bei.

Für das Interesse und die Möglichkeit der Durchführung der Doktorarbeit in der Medizinischen Klinik II danke ich Herrn Prof. Dr. Burkhard Göke, Direktor der Med II des Klinikums Großhadern.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin Gundula Straub, die mir bei der statistischen Auswertung und Formatierung meiner Promotionsarbeit sehr behilflich war. Ihre konstruktiven Ideen, ihre Geduld und vor allem ihre moralische Unterstützung trugen stark zu meiner Motivation und zum Fortgang dieser Arbeit bei.

Viera Stefanek und Birgit Eberlein danke ich für die moralische Unterstützung und ihre stetige Hilfsbereitschaft.

Herrn Rene Huith möchte ich mich sehr für die tatkräftige Hilfsbereitschaft und seine stetige Unterstützung beim Sammeln der Patientendaten bedanken.

Frau Benedikta Zündt danke ich ganz herzlich für Ihre Ratschläge und ihre stetige Hilfsbereitschaft.

Meiner Familie danke ich besonders für ihre Geduld, ihre Unterstützung und ihre Ermutigung, die sie mir zur Fertigstellung meiner Arbeit einräumte.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Dogan, Selin
 Wohnort: Schlierseestr. 57a, 81539 München
 Geburtsdatum: 12.06.1976
 Geburtsort: München
 Familienstand: Ledig
 Staatsangehörigkeit: Deutsch

Ausbildung

1996 Abitur am Maria-Theresia-Gymnasium München
 1996 – 1997 Freiwilliges Soziales Jahr in der orthopädischen Abteilung des Rotkreuz Krankenhauses München
 1997 – 2000 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
 2000 - 2004 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
 10/2003-09/2004 Praktisches Jahr
 Chirurgie: Chirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums Innenstadt München
 Innere Medizin: Universitätsspital Zürich
 Urologie: Urologische Poliklinik und Konsiliardienst
 11/2004 3. Staatsexamen
 01/2005 – 03/2005 Auslandsaufenthalt in Australien mit 6-wöchigem Sprachkurs
 Seit 08/2005 Assistenzärztin für Innere Medizin /Spital Waldshut

Studienbegleitende Tätigkeiten

Famulaturen

09/2000 Innere Medizin:
 Universitätsklinikum Capa / Istanbul- Türkei
 09/2001 Nephrologie:
 Städt. Krankenhaus Harlaching / München
 02/2002 –03/2002 Anästhesiologie:
 Klinikum Großhadern / München
 03/2002 –04/2002 Praxis-Famulatur: Gemeinschaftspraxis / München
 Schwerpunkt: Gastroenterologie, Hepatologie,
 Hämato- / Onkologie und Arbeitsmedizin

09/2002 –10/2002

Chirurgische Ambulanz:
Chirurgische Klinik und Poliklinik / München

Praktika

Sonographische Diagnostik in der Inneren und
Allgemeinmedizin,
Fachkenntnisse der Radiologie,
Duplexsonographie,
Klinische Elektrokardiographie

Fremdsprachen

Türkisch, Englisch, Französisch

