

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

Direktor:
Prof. Dr. med. Burkhard Göke

**Einfluss des HMG- Co A- Reduktase- Hemmers Pravastatin in
Kombination mit TACE auf das Langzeitüberleben bei Patienten
mit hepatozellulärem Karzinom**

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

vorgelegt von
Hannah Lina Graf

aus
München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Burkhard Göke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Volker Heinemann
Prof. Dr. Natascha Nüssler
Priv. Doz. Dr. Veit Gülberg

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

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2010

**FÜR
PROF. DIETER JÜNGST**

INHALT

1	EINLEITUNG	1
1.1	EPIDEMIOLOGIE	1
1.2	ÄTIOLOGIE	1
1.3	PATHOGENESE.....	2
1.4	DIAGNOSTIK	3
1.4.1	Bildgebende Verfahren.....	3
1.4.2	Serum Tumormarker	4
1.4.3	Leberbiopsie	5
1.5	KLASSIFIKATIONSSYSTEME	6
2	THERAPIE	8
2.1	CHIRURGISCHE THERAPIEVERFAHREN.....	8
2.1.1	Leberresektion	8
2.1.2	Lebertransplantation	9
2.1.3	Leber-Lebendspende-Transplantation	9
2.2	LOKALABLATIVE VERFAHREN	10
2.2.1	Perkutane Ethanolinjektion	10
2.2.2	Perkutane Radiofrequenzablation.....	10
2.3	TRANSARTERIELLE CHEMOEMBOLISATION.....	11
2.4	KOMBINIERTE THERAPIE VON TACE UND RFA	13
2.5	SYSTEMISCHE THERAPIE.....	14
2.6	STATINE ALS THERAPEUTIKA IN DER TUMORTHERAPIE	14
2.6.1	Einfluß auf das Tumorzellwachstum	15
2.6.2	Apoptoseinduktion.....	16
2.6.3	Antiangiogenese	17
2.6.4	Einfluss auf Metastasierung.....	18
2.7	PRAVASTATIN IN DER THERAPIE DES HCC	19
3	FRAGESTELLUNG UND ZIEL.....	22
4	PATIENTEN UND METHODEN.....	23
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV	23
4.2	DIAGNOSESTELLUNG.....	25
4.3	DATENERHEBUNG UND KLASSIFIKATION.....	25
4.4	BEHANDLUNGSMETHODEN.....	27
4.4.1	TACE	27
4.4.2	Pravastatin.....	29

4.5	STUDIENDESIGN UND STATISTIK.....	30
5	ERGEBNISSE.....	31
5.1	EINFLUSS VON PRAVASTATIN AUF DIE ÜBERLEBENSZEIT	33
5.2	UNIVARIANZANALYSE	34
5.3	MULTIVARIANZANALYSE (COX-REGRESSION)	45
6	DISKUSSION.....	47
6.1	METHODEN UND DATENERHEBUNG	47
6.2	STATINE IN DER TUMORTHERAPIE	48
7	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	54
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	56
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	57
10	DANKSAGUNG	77

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Mit einer Erkrankungshäufigkeit von circa 1 Million pro Jahr ist das hepatozelluläre Karzinom weltweit der fünfthäufigste Tumor und die drittgrößte tumorassoziierte Todesursache (Parkin et al., 2001). Die HCC Inzidenz ist geographisch sehr unterschiedlich, sodass man in Regionen wie Südostasien und Zentralafrika, in denen Hepatitis B und C endemisch vorkommen, bis zu 30 Erkrankungsfälle/100 000 Einwohner/Jahr zählt, während die Inzidenz in Europa bei 2/100 000 Einwohner/Jahr liegt (Bosch et al., 2004). Jedoch stieg die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten auch in den westlichen Ländern merklich an (Bosch et al., 2004), was auf die zunehmende Prävalenz von chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektionen, Leberzirrhose und Übergewicht zurückzuführen ist (Nair et al., 2002; El-Serag et al., 2003; Powell et al., 2005).

Männer sind dabei insgesamt zwischen 1,3- bis 3,6-fach häufiger betroffen als Frauen (Ferlay et al., 2001).

1.2 Ätiologie

Die Leberzirrhose gilt unabhängig von der Ätiologie als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. Bei circa 80% der Patienten entsteht das HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose, sodass diese als Präkanzerose anzusehen ist (Kubicka et al., 2000; Sherman et al., 2005).

Bei Patienten mit bestehender Leberzirrhose liegt das jährliche Risiko, ein HCC zu entwickeln, abhängig von der Ätiologie der Zirrhose, bei 0,5 - 4% (Sherman et al., 2005). So zeigt sich bei Patienten mit Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis B - Infektion ein jährliches Risiko von ca. 1 - 2% (Fattovich et al., 1995), während Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion und Leberzirrhose mit einer durchschnittlichen HCC - Inzidenz von 1 - 4 % pro Jahr ein höheres Risi-

ko haben. (Di Bisceglie, 1997). Bei Patienten, die sowohl an Hepatitis B als auch an Hepatitis C erkrankt sind, liegt das jährliche Risiko für die Entwicklung eines HCC bei 0,8 - 5,8%, was auf einen synergistischen Effekt der beiden Infektionen hinweist (Curley et al., 1995).

Neben hereditären Lebererkrankungen wie Hämochromatose und α -1-Antitrypsinmangel (Elzouki et al., 1996; Fracanzani et al., 2001; Elmberg et al., 2003) gilt auch die chronische Aflatoxin B - Exposition als Risikofaktor, wobei dieser vor allem in Regionen mit feuchtwarmem Klima in bestimmten Teilen Afrikas und Asiens eine große Rolle spielt (Omer et al., 1998). Ebenso zeigte sich, dass chemische Noxen wie Tabakrauch, Retinsäure und Vinylchlorid das leberspezifische Krebsrisiko erhöhen (Forman et al., 1985; Chen et al., 1997).

Auffallend selten entwickelt sich ein HCC bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose, Morbus Wilson oder Autoimmunhepatitis (Polio et al., 1989; Riegler et al., 1996; Jones et al., 1997).

In westlichen Ländern ist die alkoholinduzierte chronische Hepatopathie die häufigste Ursache für die Entwicklung eines HCC (Marrero et al., 2005), wobei diese in den letzten Jahren auch zunehmend auf dem Boden einer Steatohepatose bei Übergewicht und Diabetes beobachtet wird (El-Serag et al., 2006).

1.3 Pathogenese

Die molekulare Pathogenese des HCC zeigt eine außerordentliche biologische Heterogenität, was die Entwicklung gezielter Therapien erschwert. Man nimmt heute an, dass die Hepatokarzinogenese ein in mehreren Schritten ablaufender Prozess (multistep carcinogenesis) ist, der seinen Ursprung in einem chronischen Entzündungsreiz hat, welcher zur Entstehung einer Leberzirrhose und letztendlich zum HCC führt (Coleman, 2003; Farazi et al., 2006; Roberts et al., 2005).

Exogene Noxen führen aufgrund einer Zytokinausschüttung zur Einwanderung inflammatorischer Zellen in die Portalfelder, was die Ausschüttung immunmodulierender Substanzen wie Interleukine, Interferone, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) sowie auch von Wachstumsfaktoren zur Folge hat (Coleman, 2003). Dadurch

kommt es einerseits zu einer Zerstörung des Gewebes, andererseits aber auch zu einer kompensatorischen Proliferation des bleibenden Parenchyms. Eine wichtige Rolle spielen dabei die sog. „hepatic stellate cells“. Dabei handelt es sich um Fibroblasten, die im Rahmen von Umbauprozessen durch vermehrte Synthese extrazellulärer Matrix zur Leberfibrose und -zirrhose führen (Thomas et al., 2005). Im Verlauf bilden sich durch unkontrollierte Proliferation hyperplastische und später dysplastische Regeneratknoten, in denen sich atypische Zellnester entwickeln, die als direkte Vorstufe des hepatozellulären Karzinoms angesehen werden (Theise et al., 2002; Coleman, 2003; Farazi et al., 2006).

Bei der Pathogenese spielen neben der chronischen Inflammation auch genetische Mutationen eine Rolle: Aflatoxin B1 des Schimmelpilzes *Aspergillus flavus* verursacht eine spezifische Mutation im Codon 249 des Tumorsuppressorgens p53 (Aguilar et al., 1993). Das HBx-Protein des HBV kann durch Interaktion zur Aufhebung der apoptotischen Wirkung des p53-Proteins führen (Andrisani et al., 1999; Lee et al., 2000) und ist als transkriptioneller Koaktivator in der Lage, Protoonkogene [*c-myc*, *c-fos/c-jun* (AP-1)] zu aktivieren (Natoli et al., 1994; Balsano et al., 1991). Im Gegensatz zum HBV integriert sich das HCV als RNA- Virus nicht in das Wirtsgenom. Jedoch wird auch einigen HCV Proteinen eine karzinogene Wirkung zugeschrieben (Arima et al., 2001; Gosh et al., 2000; Moriya et al., 1998; Ray et al., 1997).

1.4 Diagnostik

1.4.1 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Untersuchungen sind für die HCC-Diagnostik von zentraler Bedeutung.

Als kostengünstiges und wenig belastendes Verfahren steht die Sonographie am Anfang des diagnostischen Algorithmus. Durch ergänzende Methoden wie Farbdoppler-, Powerdoppler- und der kontrastmittelverstärkten Farbdopplersonographie kann man weitere wichtige Aussagen wie pathologische Tumovaskularisation, Tumordinfiltration und Pfortaderthrombose treffen. In einer Metaanalyse zeigte sich

jedoch, dass der Ultraschall in der HCC Diagnostik nur eine Sensitivität von 48% aufweist, während die Spezifität bei 97% liegt (Colli et al., 2006).

Zeigt sich der Verdacht auf ein HCC, sollten vor allem zur Wahl der therapeutischen Strategie weitere bildgebende Untersuchungen durchgeführt werden.

Aufgrund ihrer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung eignet sich die Spiral-Computertomographie (CT). In Vier-Phasen-Protokollen können selektive Perfusionsphasen der Leber aufgezeichnet und genaue Aussagen über früh- und spät-arterielle sowie portalvenöse Vaskularisation und Spätphase getroffen werden (Schima et al., 2006).

Kleinere Leberläsionen (1–2 cm) kann die Magnetresonanztomographie (MRT) besser detektieren als die CT (Burrell et al., 2003). Außerdem weist die MRT bei Vorliegen einer Leberzirrhose eine höhere diagnostische Wertigkeit auf, da der kombinierte Einsatz von T1- und T2-gewichteten, sowie von fettunterdrückten T2-gewichteten Aufnahmen eine bessere Charakterisierung des knotig veränderten Leberparenchyms erlaubt (Vogl et al., 2001).

Mehrere Studien belegen die Überlegenheit der MRT im Vergleich zur CT bei der Diagnostik von primären Lebertumoren (Reimer et al., 2000; Semelka et al., 2000; Onishi et al., 2006). Dennoch wird die CT ihre wichtige Position in der Diagnostik des HCC nicht verlieren, da ihre breite Verfügbarkeit, niedrigere Kosten und wesentlich kürzere Untersuchungszeiten weiterhin für eine häufige klinische Anwendung sprechen.

1.4.2 Serum Tumormarker

Das Alpha-Fetoprotein (AFP) ist ein fetales Glykoprotein, das vom Dottersack und der fetalen Leber gebildet wird. Bei der HCC Diagnostik gilt es als Tumormarker. Nach der Geburt sinken die Serumwerte auf < 10 ng/ml. Erhöhte AFP- Serumwerte finden sich außerdem in der Schwangerschaft, bei Keimzelltumoren sowie bei chronischen Hepatitis B- oder C-Infektionen (Collier et al., 1998; Taketa, 1990). Entscheidend für die Sensitivität und Spezifität der Diagnose ist der verwendete Schwellenwert. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass die Sensitivität bei einem Schwellenwert von ≥ 20 ng/ml bei 66% lag und die Spezifität bei 87%. Erhöhte

man den Schwellenwert auf 100 ng/ml, reduzierte sich die Sensitivität auf 47%, während die Spezifität auf 98% anstieg (Colli et al., 2006). Im klinischen Alltag hat sich ein Grenzwert zwischen 15 – 20 ng/ml etabliert.

Das von einem HCC produzierte AFP zeigt eine andere Affinität zu Lens culinaris Agglutinin als das exprimierte AFP bei chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose, sodass man es in die drei Glykoformen AFP-L1, AFP-L2 und AFP-L3 aufgeteilt hat. AFP-L3 wird offenbar nur von Tumorzellen gebildet. (Li et al., 2001) AFP-L3-positive Tumoren haben eine kleinere Tumorverdopplungszeit und metastasieren schneller (Kumada et al., 1999; Yamashiki et al., 1999). Die Spezifität des AFP-L3 liegt bei > 95%, die Sensitivität je nach Tumorgröße zwischen 35- 90% (Taketa, 1990).

Als weiterer Tumormarker ist das Des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP) beschrieben worden, das bei deutschen Patienten eine dem AFP ähnliche Spezifität von 90% aufweist. Die Sensitivität ist mit 80% der des AFP überlegen (Lamerz et al., 1999), wobei abnorme Werte nicht mit den AFP-Werten im Serum korrelieren (Aoyagi et al., 1996). Seltener findet man erhöhte DCP Serumwerte bei Tumoren < 3 cm (Nakamura et al., 2006).

Obwohl die Marker AFP-L3 und DCP empfindlicher und spezifischer zu sein scheinen als das AFP, finden sie in der klinischen Praxis bisher noch keine Anwendung.

1.4.3 Leberbiopsie

Nach Empfehlungen der „American Association for the Study of Liver Diseases“ kann auf eine Histologiegewinnung verzichtet werden, wenn sich in der Bildgebung eine HCC-typische Läsion > 2 cm zeigt (große oder multifokale Läsion mit arterieller Hypervaskularisation) oder der AFP-Wert über 200 ng/ml liegt (Bruix et al., 2005). Tumorgrößen von 1- 2 cm im Ultraschall erfordern weitere Bildgebungen (CT, kontrastmittelverstärktes MRT). Findet sich hier eine HCC-typische Läsion, kann von einem HCC ausgegangen werden, ansonsten empfiehlt sich die Feinnadelpunktion zur Diagnosesicherung (Bruix et al., 2005).

Bei potentiellen LTX- Patienten sollte die Indikation zur Feinnadelpunktion allerdings vorsichtig gestellt werden, da ein erhöhtes Risiko der Tumorzellaussaat im

Stichkanal durch die Immunsuppression nach Transplantation diskutiert wird (Yong et al., 2007).

1.5 Klassifikationssysteme

Zur individuellen Einteilung von Ausmaß und Prognose des HCC wurden bisher acht Klassifikationssysteme beschrieben. Als älteste Stadieneinteilung beschreibt die Okuda Klassifikation sowohl die Tumorgroße als auch die Leberfunktion anhand der Parameter Albumin und Bilirubin im Serum, Vorhandensein von Aszites und Ausmaß des Leberbefalls (Okuda et al., 1985). Im Gegensatz dazu bleibt bei der sonst in der Onkologie häufig genutzten TNM-Klassifikation bzw. modifiziert bei der UICC-Klassifikation die Leberfunktion unberücksichtigt (Sobin et al., 2002).

Eine alternative Stadieneinteilung ist der sogenannte CLIP-Score (Cancer of the Liver Italian Program; CLIP Investigators, 2000), der neben der Tumorgroße und der Leberfunktion noch den AFP-Serumwert und eine mögliche Pfortaderthrombose mit einschließt. Analog zum CLIP Score hat die Barcelona Clinic Liver Cancer Gruppe (BCLC) eine Klassifikation vorgestellt, deren Stadien A - D vor allem zur Wahl der Therapie dienen soll (Llovet et al., 1999). Der neuere Tokyo Score (Tateishi et al., 2005) besteht aus nur 4 klinischen Parametern (Albumin, Bilirubin, Tumorgroße, Anzahl der Tumoren). Beim Vergleich zeigte sich der Tokyo Score mit dem CLIP Score als ebenbürtig und dem BCLC Score überlegen (Tateishi et al., 2005), wobei die Autoren darauf hinweisen, dass der Score vor allem für ein frühes HCC-Stadium entwickelt wurde. Der Japan Integrated Staging Score (JIS), der sowohl den Child- Pugh- Score als auch die TNM Klassifikation umfasst, scheint laut einer Studie im Vergleich zum CLIP-Score aussagekräftiger zu sein (Kudo et al., 2004). Der Prognoseindex der chinesischen Universität Hong Kong (CUPI) beinhaltet neben der TNM-Klassifikation weitere klinische Parameter (Bilirubin, AFP, Aszites, Alkalische Phosphatase und Symptome) und zeigt sich dem CLIP Score, der TNM Klassifikation sowie dem Okuda Staging überlegen (Leung et al., 2002).

Eine vergleichende amerikanische Studie zwischen sieben Klassifikationssystemen zeigte, dass der BCLC die beste prädiktive Aussagekraft besitzt (Marrero et al., 2005).

Eine österreichische Studie (Schöniger-Hekele et al., 2001) untersuchte retrospektiv ein Kollektiv von 245 Patienten, die insgesamt eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten aufwiesen und nach den gängigen Klassifikationen bei Erstdiagnose an fortgeschrittenem HCC litten. 83,7% befanden sich in Okuda-Stadium 2 oder 3, nach TNM-Klassifikation waren mehr als 88% in Stadium 3 oder 4 eingeteilt. Schöniger-Hekele et al. ist es gelungen, dieses Kollektiv anhand von 6 unabhängigen Einflussfaktoren in drei Subgruppen mit signifikant unterschiedlichen Lebenserwartungen zu differenzieren. Anhand der Parameter Bilirubin, Prothrombinzeit, AFP, Tumorgroße, Lymphknotenbefall und Pfortaderthrombose entwickelten sie das Vienna Survival Model for HCC (VISUM-Score), welches aufgrund seines hohen Differenzierungsgrades im Vergleich zu den gängigen Scores bei fortgeschrittenen HCC-Erkrankungen in unserer Studie zur Anwendung kam.

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

2 Therapie

2.1 Chirurgische Therapieverfahren

2.1.1 Leberresektion

Die Leberresektion ist eine potentiell kurative Behandlung des HCC. Ihre therapeutischen Möglichkeiten sind jedoch aufgrund der meist bestehenden Leberzirrhose begrenzt, da die erforderliche postoperative Leberfunktion in der zirrhotischen Leber nicht gewährleistet ist. Das Ausmaß der Leberschädigung ist deshalb für die Therapiewahl entscheidend. Als grobe Abschätzung gilt eine 50%ige Leberresektion bei Patienten mit einer Child- A- Zirrhose für möglich, während bei Patienten mit einer Child-B-Zirrhose der maximal mögliche Parenchymverlust nur bei 25 % liegt (Bismuth et al., 1998). Bei fortgeschrittener Child-C-Zirrhose sollte von einer Leberresektion abgesehen werden. Eine neue Möglichkeit der Resektion größerer Areale eröffnet die präoperative Hypertrophieinduktion der linken Leber bei großer rechtsseitiger Resektion. Eine Embolisation der rechten Pfortader führt im Laufe von 3 - 4 Wochen zu einer Hypertrophie der zukünftigen linken Restleber, was eine ausgedehnte Resektion möglich macht (Farges et al., 2003; Ogata et al., 2006).

Trotz erfolgreicher R0-Resektion ist jedoch die Rezidivrate vor allem bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Leberzirrhose mit 62% bis 100% innerhalb von 5 Jahren extrem hoch (Belghiti et al., 1991; Aii et al., 2001). Die häufigste Ursache für frühe Rezidive sind zum Zeitpunkt der Resektion vorhandene intrahepatische Metastasen, welche vor allem bei fortgeschrittenen Primärtumoren mit geringem Differenzierungsgrad und Gefäßeinbruch zu finden sind (Poon et al., 2000; Adachi et al., 2002). Ein weiterer Grund für die hohe Rezidivrate ist das Problem der Multizentrität des HCC. Synchron oder metachron entstehen weitere Tumore, die sich völlig unabhängig vom Primärtumor entwickeln und vor allem für die Spätrezidive verantwortlich sind (Sakon et al. 2000; Poon et al., 2000). Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung dieser neuen HCC-Herde hängt im Wesentlichen von der Art und dem Ausmaß der Lebererkrankung und -schädigung ab (Poon et al., 2000; Adachi et al., 2002).

2.1.2 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist ein weiterer kurativer Therapieansatz und hat bei Patienten mit Leberzirrhose und kleinem HCC einen großen Stellenwert. Die Langzeitprognose ist sehr gut, da sowohl der Tumor als auch die Präkanzerose entfernt werden. Aufgrund der Organknappheit und der oft weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung steht diese Option allerdings nicht allen Patienten offen.

Nachdem die ersten Erfahrungen in den 1980er Jahren mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 40% eher enttäuschend waren, erreichte man mit Einführen der Patientenselektion nach den Milan-Kriterien eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse (Mazzaferro et al., 1996). Nach diesen Kriterien darf eine Transplantation nur bei einem solitären HCC Knoten <5cm bzw. bei maximal drei Tumorknoten <3cm Durchmesser sowie fehlender Pfortaderthrombose und ohne extrahepatische Tumormanifestation durchgeführt werden.

So konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Transplantation von über 70% erreicht werden (Bruix et al. 2001; Kassahun et al., 2006).

Ein besonderes Problem bei der Transplantation stellt die Diskrepanz zwischen der Zahl der Spender und der Empfänger dar. Die Anzahl der in Europa auf eine Spenderleber Wartenden stieg in den letzten 15 Jahren um das 10-fache, während sich die Anzahl der Spenderlebern nur verdoppelte (Oosterlee et al., 2007).

2.1.3 Leber-Lebendspende-Transplantation

Mit der Leber-Lebendspende ergibt sich eine neue Möglichkeit, die langen Wartelisten auf der Transplantatliste und das damit verbundene Risiko des Tumorprogresses bzw. der Inoperabilität während der Wartezeiten zu verkürzen. Der Anteil der Lebendspenden an allen durchgeführten Lebertransplantationen in Europa stieg in den letzten Jahren kontinuierlich an und lag im Jahr 2006 bei rund 8% (Oosterlee et al., 2007). Ein Vorteil für den Empfänger ist neben der verkürzten Wartezeit auch die bessere Qualität des Transplantats (Pratschke et al., 2005), bedingt unter anderem durch die kürzere Ischämiezeit.

Die Überlebensraten der Erwachsenen-Lebendspende sind mit denen der Post-mortem-Spende weltweit in mehreren Studien vergleichbar oder diesen sogar

überlegen (Marcos et al., 2000; Miller et al., 2001; Lo et al., 2004; Malago et al., 2003; Walter et al., 2008). Es wird sich zeigen ob sich in Zukunft diese alternative Therapiemethode in der Behandlung des HCC etablieren wird.

2.2 Lokalablative Verfahren

Lokalablative Verfahren sind die Therapie der Wahl für Patienten mit lokalisierten, wenig fortgeschrittenen Tumoren, für die ein chirurgisches Therapieverfahren nicht in Frage kommt. Auch der Ansatz der lokalablativen Verfahren ist kurativ.

2.2.1 Perkutane Ethanolinjektion

Die Perkutane Ethanolinjektion (PEI) galt lange Zeit als effektivstes Ablationsverfahren. Ihr Prinzip besteht in der sonographisch oder CT-gesteuerten perkutanen Injektion von 96%igem Alkohol in den Tumorherd, was durch Proteindenaturierung, zelluläre Dehydrierung und Thrombose der tumorversorgenden Gefäße zu einer Tumornekrose führt (Shiina et al., 1990).

In der Regel sind für eine Tumorablation mit dieser Methode 4 - 8 Sitzungen erforderlich.

2.2.2 Perkutane Radiofrequenzablation

Heute hat die Radiofrequenzablation (RFA) die PEI weitgehend abgelöst und gilt als die perkutan lokalablative Therapie der ersten Wahl beim HCC. Das Prinzip beruht auf einer thermischen Tumordestruktion durch Radiofrequenzwellen (480- 500 kHz), die perkutan über eine Nadelelektrode in den Tumor gesandt werden. Die Ablation führt, im Gegensatz zur PEI, häufig schon nach einmaliger Anwendung zum Erfolg. In mehreren randomisiert kontrollierten Studien zeigte sich nach RFA eine Lokalrezidivrate von 2- 18% vs. 11- 45% nach PEI (Lin et al., 2005; Shiina et al., 2005; Lencioni et al., 2003). Im Vergleich zu den Ergebnissen nach Leberresektion konnte in einer kontrollierten randomisierten Studie bei kleinen HCC-Herden mit RFA eine vergleichbare 4-Jahres-Überlebensrate von 68% (RFA) vs. 64% (Resektion) festgestellt werden (Chen et al., 2006).

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei einer Ablation von maximal 3 Tumoren < 3 cm Durchmesser zwischen 40 und 70% (Lencioni et al., 2005; Lopez et al., 2006). Steigt die Tumorgöße auf 3 - 5cm kann eine Vollremision nur bei 50% der Patienten erreicht werden, bei größeren Tumoren ist die Rate noch geringer (Lencioni et al., 2005; Lopez et al., 2006).

2.3 Transarterielle Chemoembolisation

Die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) kommt bei einer Kontraindikation für chirurgische sowie lokalablative Optionen in Frage.

Indikationen sind Inoperabilität des Tumors sowie Tumorverkleinerung präoperativ oder vor geplanter Transplantation. Man spricht hier vom sogenannten „downstaging“. Auch postoperativ wird die TACE entweder bei Tumorrezidiv oder bei multifokalem HCC angewandt, sofern eine Radiofrequenzablation nicht möglich ist. Bei symptomatischen Patienten kommt die TACE zur Symptomreduktion zum Einsatz. Als Kontraindikationen gelten ein Befall von über 75% des Lebervolumens sowie Pfortaderverschluss oder ein großer arterioportaler Shunt mit hepatofugalem Fluss in der Pfortader als Kontraindikationen. Besteht bei dem Patienten Ikterus mit Serumbilirubinwerten von über 3,0 mg/dl oder eine Leberinsuffizienz mit Child Pugh Stadium C, kann ebenfalls keine TACE durchgeführt werden. Auch bei Anzeichen einer Sepsis ist die TACE nicht indiziert.

Mittlerweile liegen mehrere randomisierte Studien vor, die einen Überlebensvorteil bei Therapie mit TACE belegen (Llovet et al., 2002; Takayasu et al., 2006). 5-Jahres-Überlebensraten von 8 – 43% können erreicht werden (Vogl et al., 2007). Die Kombination von TACE mit dem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Pravastatin zeigte in einer randomisierten kontrollierten Studie einen deutlichen Überlebensvorteil mit einem medianen Überleben von 18 Monaten vs. 9 Monate in der Kontrollgruppe (Kawata et al., 2001, siehe 3).

Die Blutversorgung primärer Lebertumoren, insbesondere des HCC, erfolgt hauptsächlich arteriell aus Gefäßen der A. hepatica, wogegen gesundes Lebergewebe zusätzlich von Ästen der Pfortader versorgt wird. Das Prinzip der TACE beruht auf

der selektiven Sondierung der tumorversorgenden Äste der A. hepatica mit Injektion einer Chemotherapeutikum-Lipiodol-Emulsion und einer nachfolgenden passageren Gefäßokklusion. Die Okklusion führt zu einer Anreicherung des Chemotherapeutikums im Tumor und somit zu einer hohen intratumoralen Medikamentenkonzentration. Außerdem bewirkt sie eine verlängerte Medikamentenexposition sowie eine Tumorschämie. Als Chemotherapeutika kommen verschiedene Substanzen wie Doxorubicin, Adriamycin, Mitomycin C, Cisplatin oder Epirubicin zum Einsatz (Solomon et al., 1999; Lewis et al., 2006; Lubienski et al., 2007). Am häufigsten wird Doxorubicin aus der Gruppe der Anthrazykline verwendet (Zangos et al., 2001). Nicht eindeutig geklärt ist allerdings der Beitrag des Chemotherapeutikums. Der Haupteffekt der TACE beruht vermutlich auf der Embolisation (Camma et al., 2002; Llovet et al., 2002; Marelli et al., 2007).

Als Embolisat wird meist Lipiodol verwendet, da es sich selektiv im Tumor ansammelt und zu einem kapillaren Verschluss führt, während das Lipiodol in gesundem Lebergewebe innerhalb kurzer Zeit phagozytiert wird und somit hier zu keinem Schaden führt. Die Menge des applizierten Lipiodols in ml sollte mindestens der Tumorgöße in cm entsprechen (Vogl et al., 2007). Bessere Ergebnisse werden erzielt, wenn das Lipiodol selektiv in die A. hepatica dextra bzw. sinistra verabreicht wird, da so ein Rückstrom in die A. lienalis bzw. A. gastroduodenalis ausgeschlossen wird (Cheng et al., 2004). Das Ausmaß der Lipiodolspeicherung im Tumor, das durch eine postoperative CT erfasst werden kann, scheint in direktem Zusammenhang mit dem Überleben zu stehen (Vogl et al., 2000). Zur temporären Gefäßokklusion kommt meist Gelfoam zur Anwendung (Vogl et al., 2007), wobei zum Teil auch nur Lipiodol als Embolisat verwendet wird.

Beschriebene Nebenwirkungen einer TACE sind Fieber, Bauchschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen sowie Transaminasenerhöhungen. Dieser Symptomkomplex wird auch „Postembolisationssyndrom“ (PES) genannt und findet sich laut Literatur bei 10 - 90 % der TACE-Behandlungen (Sakamoto et al., 1998). Diese Symptome klingen jedoch in der Regel innerhalb einer Woche ab (Patel et al., 2000). Als eine der schwerwiegendsten Komplikation der TACE gilt die Leberfunktionsstörung bis hin zum Leberausfall, was meist auf eine behandlungsinduzierte Ischämie von

tumorfremem Lebergewebe zurückzuführen ist, welche sich vor allem in der zirrhotischen Leber schwerwiegend auswirkt (Lubienski et al., 2007). Chan et al. zeigten ein erhöhtes Risiko für diese Komplikation bei Patienten mit erhöhtem präinterventionellem Bilirubinwert, erniedrigter Prothrombinzeit und fortgeschrittener Leberzirrhose (Chan et al., 2003). Eine weitere, jedoch seltene Nebenwirkung ist der Leberabszess, der jedoch in einer großen retrospektiven Studie mit 6255 TACE-Behandlungen bei nur 1,8% der Fälle beobachtet wurde (Song et al., 2001).

2.4 Kombinierte Therapie von TACE und RFA

Mehrere Studien deuten auf eine Verbesserung der Outcomeraten nach einer kombinierten Therapie mit TACE und RFA hin (Lencioni et al., 2001; Bloomston et al., 2002; Liu et al., 2006; Veltri et al., 2006, Helmberger et al., 2007). Die thermale Ablation wirkt offenbar synergistisch zu der Hypoxie nach Gefäßverschluss und der Schädigung der Tumorzellen durch das Chemotherapeutikum. Dies könnte auf eine höhere Sensitivität der Tumorzellen gegenüber der Hyperthermie zurückzuführen sein (Veltri et al., 2006). Zusätzlich reduziert die Ischämie die thermale Dispersion und es kommt zu größeren Nekrosearealen (Vogl et al., 2007).

Helmberger et al. zeigten in einer Studie vergleichbare Langzeitüberlebensraten von Patienten, die eine kombinierte Therapie TACE und RFA erhielten und solchen, die leberreseziert wurden. Außerdem ergaben sich signifikant verlängerte Überlebenszeiten für Patienten mit Kombinationstherapie gegenüber denen, die mit TACE alleine behandelt wurden. (Helmberger et al., 2007).

Eine kürzlich veröffentlichte randomisiert kontrollierte Studie bestätigte diese Beobachtung: Patienten mit einem Tumordurchmesser >3cm zeigten nach kombinierter Therapie mit TACE und RFA ein deutliches medianes Überlebensvorteil von 37 Monaten vs. 22 Monaten in der RFA-Gruppe und 24 Monaten in der TACE-Gruppe (Cheng et al., 2008).

2.5 Systemische Therapie

Bis jetzt spielte die systemische Therapie beim HCC eine untergeordnete Rolle. Chemotherapieprotokolle, die bis 2004 in Phase-II-Studien untersucht wurden, zeigten nur geringe Wirksamkeit und große Resistenz gegenüber einer Therapie mit etablierten Chemotherapeutika wie Cisplatin, Doxorubicin, Etoposid, 5-FU oder Epirubicin (Nowak et al., 2004). Auch für den selektiven Östrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen konnte kein Überlebensvorteil festgestellt werden (Chow et al., 2002; Perrone et al., 2002).

Eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 7,9 auf 10,7 Monate (Llovet et al., 2007) hingegen bewirkt laut einer kürzlich veröffentlichten Studie eine systemische Therapie mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Sorafenib. Sorafenib wirkt durch Inhibition verschiedener Kinasen (u.a. RAF, VEGF) wachstumshemmend und angiostatisch. Weiteren Studien werden in den nächsten Jahren zeigen, ob dieser Effekt bestätigt werden kann.

2.6 Statine als Therapeutika in der Tumorthherapie

3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase Hemmer, auch Statine genannt, werden seit langem zur Reduktion des LDL-Cholesterin-Spiegels bei Hypercholesterinämie eingesetzt. Die pharmakologische Wirkung beruht auf der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, welche als Schlüsselenzym in der Cholesterinsynthese die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat katalysiert (Goldstein et al, 1990). Da dies einer der ersten Schritte in der Cholesterinbiosynthese ist, hat dessen Hemmung neben der lipidsenkenden auch weitere Wirkungen, wie z.B. die Blockierung von Zellwachstum durch verminderte Farnesylierung von Ras Onkogenen (Abb. 1) (Goldstein et al., 1990).

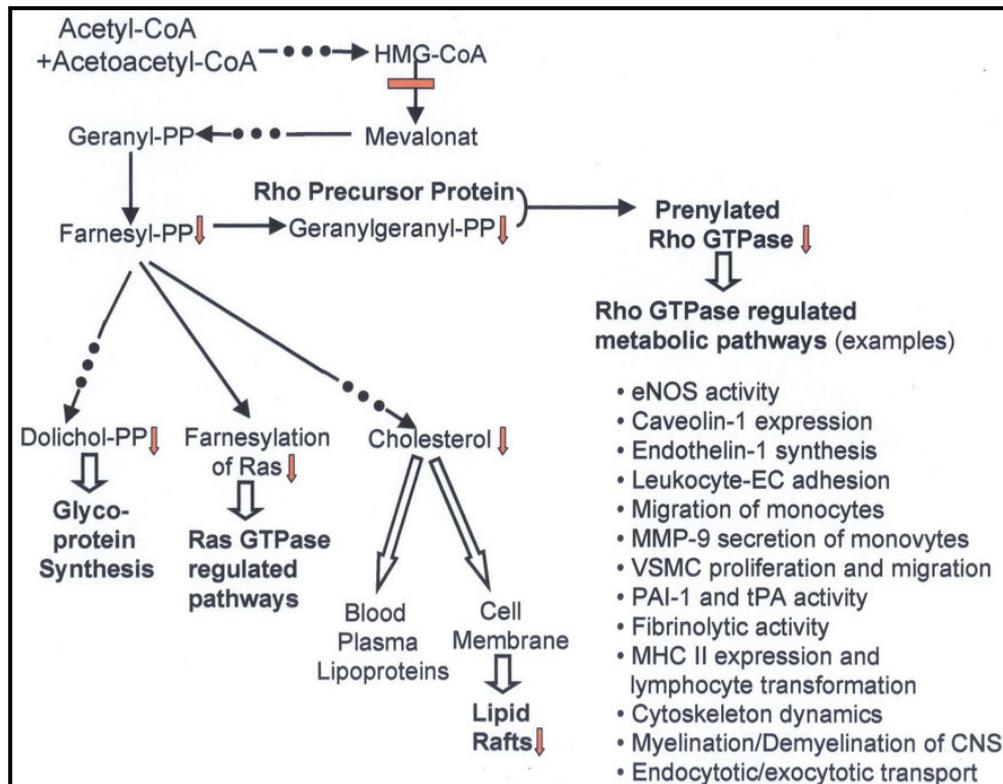


Abbildung 1: Durch die verminderte Konzentration an Farnesyl-PP und Geranyl-PP kommt es neben einer Hemmung der Cholesterinsynthese zur Abnahme der Prenylierung von Ras Oncogenen und Rho GTPase sowie zu verminderter Dolicholkonzentration (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. E. Buddecke, Universität Münster aus Schmidt, in press)

2.6.1 Einfluss auf das Tumorzellwachstum

Durch die Hemmung der Mevalonatproduktion kommt es in der Kaskade zu verminderten Konzentrationen an Farnesyl- und Geranylpyrophosphaten, die eine kovalente Bindung mit Proteinen wie z.B. ras und rho eingehen („Prenylierung“) und so deren Verankerung in der Plasmamembran ermöglichen (Wierzbicki et al., 2003). Ras und Rho regulieren als G-Proteine die Signaltransduktion an Membranrezeptoren und damit die Transkription von Genen, welche für die Proliferation, Differenzierung und Apoptose der Zelle verantwortlich sind. Das Tumorzellwachstum wird somit beeinflusst (Allal et al., 2000; Hindler et al., 2006). Ogunwobi et al. zeigten an ösophagealen Adenokarzinomzellen ein vermindertes Tumorzellwachstum unter

dem Einfluss von Statinen unter anderem durch eine verminderte Ras Aktivität durch fehlende Farnesylierung (Ogunwobi et al., 2008).

Ebenso kommt es zu einer Hemmung der Dolicholkonzentration (Abb. 1). Dolichol spielt bei der Glykosylierung von Membranproteinen eine Rolle. In einigen Studien konnte ein positiver Effekt auf das Wachstum von Tumorzellen gezeigt werden (Larsson, 1993; Girnita et al., 2000). Außerdem scheint Dolichol einen stimulierenden Effekt auf die DNA Synthese zu haben (Wejde et al., 1998; Graaf et al., 2004). In vivo wie in vitro Studien zeigen demnach ein vermindertes Tumorwachstum unter dem Einfluss von Statinen u.a. bei malignem Melanom (Shellman et al., 2005; Glynn et al., 2008), Neuroblastom (Girgert et al., 1999), Leukämie (Newman et al., 1994; Dimitroulakos et al., 2000), Mammakarzinom (Denoyelle et al., 2001; Rao et al., 1998), Prostatakarzinom (Hoque et al., 2008), Pankreaskarzinom (Sumi et al., 1992; Kusama et al., 2001), Adenokarzinom des Ösophagus (Ogunwobi et al., 2008, siehe oben) und hepatozellulärem Karzinom (Sutter et al., 2005, siehe 2.7).

2.6.2 Apoptoseinduktion

In mehreren experimentellen Studien offenbart sich ein proapoptischen Einfluss von Statinen auf Tumorzellen (Rubins et al., 1998; Dimitroukalos et al., 2001; Wong et al., 2001; Cafforio et al., 2005; Hoque et al., 2008; Saito et al., 2008).

Es gibt mehrere Ansätze zur Erklärung dieser statininduzierten Apoptoseinduktion: Ein möglicher Mechanismus könnte die Hochregulierung der Expression von proapoptischen Proteine, wie Bax und Bim, (Dmoszynska et al., 2004; Jiang et al., 2004; Ogunwobi et al., 2008) und die Abnahme der Expression von antiapoptischen Proteinen wie BCL 2 sein (Dimitroukalos et al., 2000; Dmoszynska et al., 2004; Ogunwobi et al., 2008).

Daneben zeigte sich, dass Statine bestimmte zelluläre Proteasen, sogenannte Kaspasen, aktivieren, die über eine Kaskade zur Zerstörung wichtiger Proteine der Zelle und so zum Zelltod führen (Schimmer, 2004). Durch die Aktivierung von Kaspase -3, -7, -8 und -9 wurde das Tumorwachstum bei Myelom-, Leukämie-, HCC-, und Prostataepithelzellen gehemmt (Marcelli et al., 1998; Wang et al., 2000; Cafforio et al., 2005; Sutter et al., 2005). Kaneko et al. zeigte in einer kürzlich veröffent-

lichten Studie, dass die Unterdrückung von Survivin, einem Protein, das die Kaspasen -3-, und -7 hemmt, ebenfalls zur apoptotischen Wirkung der Statine beiträgt (Kaneko et al., 2007; Shin et al., 2001). Wang et al. belegte diesen Effekt bei HCC Zellen (Wang et al., 2007).

Außerdem haben Statine Einfluss auf verschiedene Signalwege der Apoptose, wie z.B. den RAF-MAP2K1-ERK-Signalweg (Wu et al., 2004). Ebenso wird FAS (CD95), ein Mitglied der Tumornekrosefaktor-Zelloberflächenrezeptoren, der eine Rolle in der Apoptoseinduktion spielt, von Statinen aktiviert (Gniadecki, 2004; Sarabayrouse et al., 2007).

Statine haben in Tumorzellen offenbar einen größeren Einfluss auf die Apoptoseinduktion und die Proliferationshemmung als in gesunden Zellen (Wong et al., 2002; Wu et al., 2004), was auf eine verstärkte Expression von HMG-CoA und einen größeren Bedarf an Isoprenoiden aus dem Mevalonat-Signalweg in Tumorzellen zurückzuführen ist (Hentosh et al., 2001).

2.6.3 Antiangiogenese

Die Angiogenese spielt sowohl für das Tumorwachstum als auch für die Metastasierung des Tumors eine wichtige Rolle. Es wurden für Statine sowohl proangiogenetische als auch antiangiogenetische Effekte diskutiert (Kureishi et al., 2000; Vincent et al., 2002). Weis et al. zeigte in einer Studie, dass die pro- bzw. antiangiogenetische Wirkung von Statinen von deren Konzentration abhängt (Weis et al., 2002). Bei niedriger Konzentrationen von Cerivastatin und Atorvastatin (0,5mg/kg/d in vivo bzw. $<0,05\mu\text{mol/l}$ in vitro) steigerte sich die Angiogenese, während bei einer hohen Konzentration (2,5mg/kg/d bzw. $\geq 0,05\mu\text{mol/l}$) antiangiogenetische Effekte beobachtet wurden (Weis et al., 2002). Ein ähnliches Ergebnis mit Atorvastatin erzielten Urbich et al., die eine relevante Antiangiogenese ab einer Serumkonzentration von $0,1\mu\text{mol/l}$ feststellten (Urbich et al., 2002).

Diese Effekte könnten auf die unter 2.6.1 beschriebenen Inhibition von Rho GTPasen (Weis et al., 2002) sowie auf die Hemmung der Expression oder der Aktivität des Monozyten-Chemoattraktiven-Proteins-1 (Romano et al., 2000), der Metalloproteinase (Ikeda et al., 2000) und des Präproendothelin-Gens (Hernandez- Perera

et al., 2000) zurückzuführen sein. Ebenso wird der Einfluß der Statine auf die Synthese von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und anderer angiogenetischer Mediatoren diskutiert (Dulak et al., 2005).

2.6.4 Einfluss auf Metastasierung

Bei der Metastasierung eines Tumors kommt es nach dem Durchbruch der Tumorzellen durch die Basalmembran zur Invasion in vaskuläre und lymphatische Strukturen. Nach Zirkulation der Tumorzellen im Gefäßsystem und ihrer Adhäsion an Gefäßwände folgt eine erneute Invasion durch deren Basalmembran und es kommt zur Entwicklung einer Zweitkolonie (Kath et al., 1998).

Zellmigration ist ein bedeutender Schritt bei der Invasion von Tumorzellen. Matrix-Metalloproteinasen (MMP) sind proteolytische Enzyme, deren Expression und Aktivität in Tumorzellen verstärkt ist und die verschiedene Tumorzellaktionen wie Differenzierung, Zellmigration und Invasion, Apoptose und Angiogenese steuern (Egeblad et al., 2002). Statine hemmen die Aktivität der MMP (Crisby et al., 2001; Luan et al., 2003; Molloy et al., 2004; Taras et al., 2007). Für die Unterdrückung der Metastasierung scheinen besonders die Gelatinasen MMP-2 und -9 verantwortlich zu sein (Egeblad et al., 2002; Taras et al., 2007).

Wie unter 2.6.1 beschrieben, haben Ras und Rho Einfluss auf Tumorstadium und intrazelluläre Signalwege (Abb. 1). Die Translokation von RhoA zur Zellmembran erfordert dessen Prenylierung (Denoyelle et al., 2001). RhoA spielt zudem eine Rolle bei der Invasion von Tumorzellen (Yoshioka et al., 1999; Kusama et al., 2006). Einen ähnlichen Effekt zeigte Kusama et al. einige Jahre zuvor: Statine verringern die epithelial-growth-factor (EGF)-induzierte Translokation von RhoA und vermindern so die Tumorzellinvasion in Pankreaskarzinomzellen (Kusama et al., 2001, 2002).

Zur Verringerung der Adhäsion der Tumorzellen kommt es durch verringerte Rho-abhängige Expression von Adhäsionsmolekülen, wie z.B. E-Selectin (Nübel et al., 2004).

Mehrere in vitro und in vivo Studien belegten diesen Anti-Metastatischen-Effekt der Statine unter anderem bei Mammakarzinom (Denoyelle et al., 2001; Farina et al.,

2002), malignem Melanom (Collisson et al., 2003), Nierenzellkarzinom (Horiguchi et al., 2004); Pankreaskarzinom (Kusama et al., 2002) und hepatozellulärem Karzinom (Paragh et al., 2005; Taras et al., 2007).

2.7 Pravastatin in der Therapie des HCC

In vielen experimentellen Studien zeigt sich eine Reduktion des Wachstums von HCC-Zellen unter dem Einfluss von Statinen (Wang et al., 2007, Paragh et al., 2005, Sutter et al., 2005; Taras et al., 2007, siehe 2.6). Pravastatin stellte sich in zwei tierexperimentellen Studien als präventiv für die Entwicklung von Tumorzellen heraus (Narisawa et al., 1996) und hemmt laut einer weiteren Studie die Proliferation von Adenokarzinomzellen durch Apoptoseinduktion (Ogunwobi et al., 2008).

Dabei scheint die Inhibition des Zellwachstums tumorspezifisch zu sein (Wong et al., 2002, siehe 2.6.2), sodass Statine auf gesunde Hepatozyten einen weniger schädlichen Einfluss als auf Tumorzellen zu haben scheinen. Kubota et al. untersuchten den Einfluss verschiedener Statine auf gesunde Hepatozyten und stellten fest, dass lipophile Statine wie Simvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Cerivastatin und Atorvastatin eine stärkere hepatotoxische Wirkung auf die gesunden Hepatozyten haben als die hydrophile Substanz Pravastatin (Kubota et al., 2004). Dies liegt jedoch nicht daran, dass Pravastatin die Zellmembran der Hepatozyten aufgrund seiner Hydrophilie nicht durchdringen kann, da es über den LST1-Transporter in die Hepatozyten aufgenommen wird (Nakai et al., 2001) (im Gegensatz zur passiven Diffusion der lipophilen Statine) und den Cholesterolspiegel in den Zellen ebenso signifikant senkte, was für eine hinreichende Aufnahme in die Zelle spricht. Es ist also davon auszugehen, dass Pravastatin auf gesunde Hepatozyten weniger zytotoxisch wirkt und somit das gesunde Lebergewebe stärker schützt als andere Statine wie Fluvastatin und Simvastatin.

Der Effekt von Pravastatin auf hepatozelluläre Tumorzellen wurde bereits 1992 von Kawata et al. Erforscht. In seiner tierexperimentellen Studie zeigte er eine deutliche Reduktion an Tumormasse und Aszites sowie eine längere Überlebenszeit bei Ratten, denen intraperitoneal Pravastatin injiziert wurde im Vergleich zu Ratten, die

keiner Therapie mit Pravastatin, beziehungsweise einer Therapie mit nur geringer Pravastatinkonzentration, unterzogen wurden (Kawata et al., 1992).

1994 folgte eine Studie derselben Forschergruppe, in der eine HepG2-Zelllinie sowie deren Verhalten unter der Gabe von Pravastatin und fakultativ der zusätzlichen Gabe d-limonene, einem Isoprenylierungs-Inhibitor, untersucht wurde. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion von p21ras aufgrund der fehlenden Farnesylierung durch Pravastatin, wobei die zusätzliche Gabe von d-limonene eine ergänzende Rolle zu spielen scheint. Zu dieser Erkenntnis kam ebenfalls Tatsuta et al., die die Wirkung von Pravastatin bei Ratten untersuchten, welche ein HCC durch N-Nitrosomorpholin entwickelten. Bei den Ratten, denen Pravastatin verabreicht wurde, kam es zu einer deutlich verringerten Hepatokarzinogenese: Pravastatin verminderte Inzidenz, Anzahl und Größe der Leberläsionen bei behandelten Ratten im Vergleich zu nicht behandelten. Histochemisch konnte eine reduzierte Menge an Membran-gebundenem p21ras im Tumor sowie eine erhöhte Apoptoseaktivität festgestellt werden (Tatsuta et al., 1998).

Eine weitere experimentelle Studie von Sutter et al. demonstrierte ebenfalls eine verminderte Proliferation von HCC-Zellen unter Pravastatin durch Apoptoseinduktion und Blockierung des Zellzyklus (Sutter et al., 2005).

Taras et al. erforschten 2007 in einer tierexperimentellen Studie den Effekt von Pravastatin bei Mäusen, die durch Diethylnitrosamin und N-Nitrosomorpholin ein HCC entwickelten und verglichen den Krankheitsverlauf mit Mäusen, die kein Pravastatin erhielten (Taras et al., 2007). Sie stellten dabei eine deutlich reduzierte Tumormasse bei den behandelten Mäusen fest, sowie eine verminderte Anzahl an Lungenmetastasen. Während in der Kontrollgruppe alle Mäuse nach 24 Wochen Metastasen entwickelt hatten, waren es in der Pravastatingruppe lediglich 5/8. Darüber hinaus war die tumorbefallene Lungenfläche in der Pravastatingruppe zehnmal kleiner als in der nicht behandelten Kontrollgruppe.

Kawata führte schließlich 2001 eine kontrolliert randomisierte klinische Studie an 83 Patienten durch, die mit der Transarteriellen Chemoembolisation und oralem 5-FU behandelt wurden und zum Teil anschließend Pravastatin in einer Dosis von initial 20mg/Tag, später 40 mg/Tag, bekamen. Es zeigte sich ein deutlicher Über-

Lebensvorteil in der Pravastatingruppe mit einem medianen Überleben von 18 Monaten im Vergleich zu 9 Monaten in der Kontrollgruppe.

3 Fragestellung und Ziel

Das hepatozelluläre Karzinom ist aufgrund seiner oft fortgeschrittenen Ausbreitung bei Erstdiagnose und der reduzierten Kapazität der Restleber häufig inoperabel und kurativ nicht behandelbar. Es ergibt sich daher die Aufgabe, die optimale palliative Therapie zu finden, um den Tumorprogress so lange wie möglich hinauszuzögern und dem Patienten somit ein möglichst langes und zugleich symptomarmes Überleben zu gewährleisten. Mit dem Einsatz der TACE-Therapie ist es gelungen, das Tumorstadium bei inoperablen Tumoren einzuschränken und die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern (siehe 2.3). Zusätzlich zeigten HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in mehreren *in vitro* wie *in vivo* Studien einen hemmenden Effekt auf das Tumorzellwachstum und die Metastasierungsrate bei hepatozellulärem Karzinom (Paragh et al., 2005; Sutter et al., 2005; Taras et al., 2007; Wang et al., 2007; siehe 2.6).

In der einzigen bis jetzt publizierten, kontrolliert randomisierten klinischen Studie zum Thema Pravastatin als Ergänzung zur TACE bei HCC-Patienten zeigte Kawata et al., dass die additive Therapie des HMG-CoA-Reduktase-Hemmers Pravastatin bei Patienten, die mit der Transarteriellen Embolisation (TAE) und oralem 5-FU behandelt wurden, das Überleben signifikant von 9 auf 18 Monate erhöhte (Kawata et al., 2001).

Es gibt also vielversprechende Ansätze, die den tumorverkleinernden und antimetastatischen Effekt der Statine belegen. Es mangelt jedoch bisher an klinischen Studien, die diese Annahme bestätigen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich nun mit der Frage, ob bei Patienten, die palliativ im Klinikum Großhadern mit der Transarteriellen Chemoembolisation behandelt wurden, durch die zusätzliche Gabe des HMG-CoA-Reduktase-Hemmers Pravastatin ein Überlebensvorteil festgestellt werden kann.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden 183 Patienten, die im Zeitraum von Februar 1994 bis Januar 2008 im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München einer TACE Behandlung unterzogen wurden. 52 dieser Patienten (28,4%) erhielten zusätzlich zur TACE den HMG-CoA-Reduktase Hemmer Pravastatin (Tab. 2). Nicht berücksichtigt wurden Patienten auf der Lebertransplantationsliste sowie Patienten, die zusätzlich zur TACE Therapie mit lokalablativen oder chirurgischen Therapieverfahren behandelt wurden.

Unter den Patienten waren 149 (81%) Männer und 34 (19%) Frauen im Alter von 30 bis 84 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

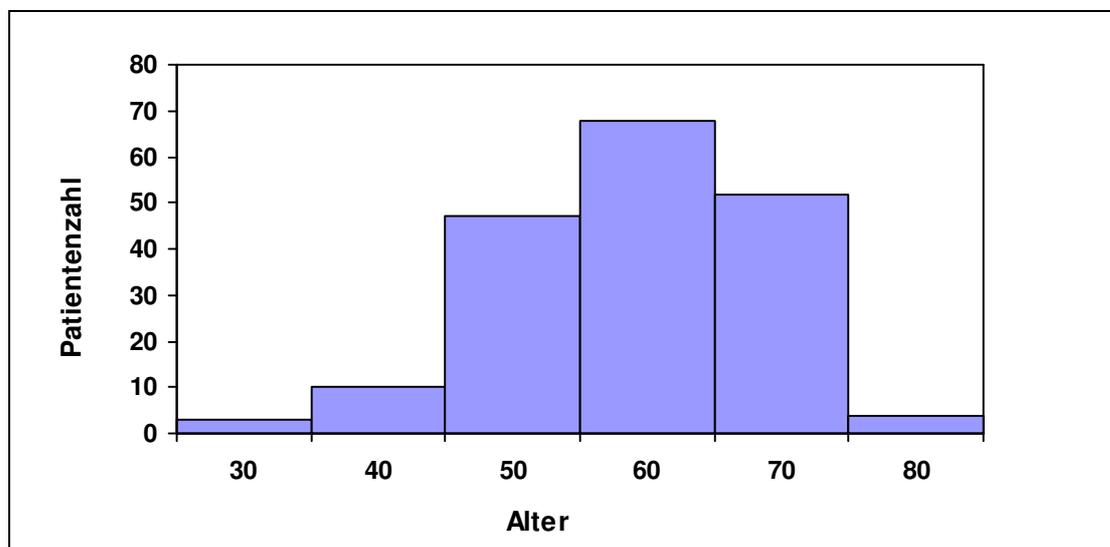


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Altersgruppen

In der Pravastatingruppe ergibt sich ein Durchschnittsalter von 66, in der Nur-TACE Gruppe von 63,5 Jahren.

Als häufigste Ätiologie für die Entstehung eines HCC erwies sich die äthyltoxische Leberzirrhose mit einem Anteil von 32,8% (n=60). Bei 22,4% (n=41) war eine chronischen Hepatitis C, bei 7,1% (n=13) eine chronische Hepatitis B-Infektion die Ursache. Keine erkennbare Ätiologie oder andere leberspezifische Erkrankungen wie Hämochromatose oder Autoimmunhepatitis wiesen 30,0% der Patienten auf (n=55). Bei 7,7% (n=14) waren mehrere Faktoren gleichzeitig (z.B. HCV- Infektion + Alkoholmissbrauch) für die Tumorentstehung ausschlaggebend (Tab. 1).

Ätiologie	N	%
HBV	13	7,1
HCV	41	22,4
Alkohol	60	32,8
Weitere	55	30,0
Gemischt	14	7,7
Gesamt	183	100

Tabelle 1: Ätiologie des HCC in unserem Patientengut

Die Überlebenszeit wurde definiert als Zeitabschnitt zwischen dem Tag der Erst-diagnose und dem Todestag. 133 Patienten verstarben im Laufe des Untersuchungszeitraums (72,6%), davon 76,3% aus der TACE Gruppe (n=100) und 63,4% aus der Pravastatingruppe (n=33). Für 50 Patienten, die zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes nicht verstorben waren (23,7%), wurde der 23. Januar 2008 als Beobachtungsende festgelegt.

Von 52 Patienten, die mit TACE und Pravastatin behandelt wurden, überlebten 19 (36,5%), in der TACE-Gruppe waren es 31 (23,7%) von 131 (Tab. 2).

	Anzahl Todesfälle	Anzahl Überlebende	Gesamtzahl
TACE + Pravastatin	33 (63,5%)	19 (36,5%)	52 (28,4%)
TACE alleine	100 (76,3%)	31 (23,7%)	131 (71,6%)
Gesamt	133 (72,7%)	50 (27,3%)	183 (100%)

Tabelle 2: Fallzahlen

Im Laufe des Untersuchungsabschnittes wurden 8 Patienten (davon 1 Patient in der Pravastatingruppe) lebertransplantiert. In diesen Fällen wählten wir das Datum der Transplantation als Beobachtungsende.

4.2 Diagnosestellung

Die Diagnose wurde meist anhand von HCC-typischen Abbildungen in bildgebenden Darstellungen wie CT oder MRT gestellt. Ein deutlich erhöhter AFP-Wert brachte zusätzliche Diagnosesicherheit. Zeigte sich in der Sonographie ein auffälliger Herd und bestanden Kontraindikationen für eine weitere Bildgebung, wurde entweder die Diagnose aufgrund eines zusätzlich erhöhten AFP-Wertes gestellt oder eine Feinnadelbiopsie durchgeführt.

4.3 Datenerhebung und Klassifikation

Patientendaten und Behandlungsverläufe wurden den ambulanten und stationären Krankenakten im Klinikum Großhadern entnommen. Arztbriefe und OP-Berichte aus vorhergehenden externen Krankenhausaufenthalten sowie fehlende, nötige Angaben zur Erstdiagnose, falls nicht in Großhadern erfolgt, wurden von den entsprechenden Kliniken angefordert. Bei Umzug oder Nichtwiedervorstellung von Patienten wurde deren Krankheitsverlauf durch Konsultierung von Sterbeämtern, Hausärzten und Angehörigen verfolgt.

Da es sich bei unserem Patientenkollektiv primär um inoperable Tumoren höheren Stadiums handelt, wählten wir den VISUM-Score der Gruppe Schöniger-Hekele (Schöniger-Hekele et al., 2001), welcher für nach gängigen Kriterien fortgeschrittene HCC-Stadien folgende Subgruppen differenziert:

Parameter	Punkte	
	0	1
Bilirubin (mg/dl)	≤ 2	> 2
Prothrombinzeit (%)	> 70	≤ 70
AFP (kU/l)	≤ 125	> 125
Tumorgröße (%)	≤ 50	> 50
Vergrößerte Lymphknoten	nein	ja
Pfortaderthrombose	nein	ja
Stadium 1	0 - 2 Punkte	
Stadium 2	3 Punkte	
Stadium 3	4 - 6 Punkte	

Tabelle 3: Tumorstadien nach VISUM-Score

Analog zu Tabelle 3 erfassten wir folgende Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: Bilirubin in mg/dl, Prothrombinzeit in % und AFP in ng/ml. Da der AFP Serumspiegel im Klinikum Großhadern in ng/ml gemessen wird, erfolgte in der Statistik die Umrechnung gemäß VISUM-Score in kU/l (1 ng/ml = 0,7 kU/l). Analog zum VISUM Score wurde für den AFP- Wert ein Cut-off Wert von 125 kU/l gewählt. Für das Bilirubin lag dieser bei 2 mg/dl. Die Tumorgröße sowie auffällige Lymphknoten wurden anhand von bildgebenden Verfahren wie CT, MRT und Sonographie, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorlagen, beurteilt. Dabei wurde bei einem Tumordurchmesser von ≥ 8 cm ein Tumoranteil von über 50% der Gesamtleber angenommen. Bei multifokalen Tumoren, wurden die Einzeldurchmesser zusammengezählt und für die Summe die Grenze von 8 cm verwendet.

Ein Lymphknoten >1 cm im Durchmesser galt als vergrößert. Das Vorliegen einer Pfortaderthrombose wurde mit Hilfe von Sonographie, Kontrastmittel CT oder Angiographie festgestellt.

Ergänzend zu den Parametern des VISUM-Scores dokumentierten wir Aszites, Enzephalopathie und das Child-Stadium der Leberzirrhose als weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten. Anhand von Sonographie- und CT- Befunden wurde Vorhandensein bzw. Ausprägung von Aszites bestimmt. Die Unterteilung in die Kategorien „kein Aszites“, „mäßiger Aszites“ und

„massiver Aszites“ richtete sich nach den jeweiligen Beschreibungen in den Befunden und somit nach der Einschätzung des Untersuchers.

4.4 Behandlungsmethoden

4.4.1 TACE

Alle 183 Patienten wurden mit einem oder mehreren Zyklen Transarterieller Chemoembolisation behandelt.

Am Klinikum Großhadern wird die TACE folgendermaßen durchgeführt: Voraussetzung für den Beginn der Intervention ist eine Nahrungskarenz von 6 Stunden. Das zu punktierende Hautareal in der rechten Leiste wird zunächst intensiv desinfiziert. Dann führt der Radiologe eine Lokalanästhesie durch. Es folgt die sterile Abdeckung und die Punktion der rechten Arteria femoralis communis in Seldinger Technik. Ein 4 French Cobra Katheter wird eingeführt. Nach Sondierung des Truncus coeliacus wird eine Übersichts-DSA (Digitale Subtraktionsangiographie) der arteriellen Abdominalgefäße angefertigt (Abb. 3). In der indirekten Splenoportographie wird untersucht, ob die Pfortader orthograd durchflossen und frei durchgängig ist (Abb. 4). Nach einer orientierenden Angiographie zur Darstellung eventueller anatomischer Besonderheiten der arteriellen Leberversorgung wird die tumorversorgende Arterie selektiv aufgesucht und unter fluoroskopischer Kontrolle eine Emulsion aus 50 mg Epirubicin und 5 ml Lipiodol injiziert (Abb. 5 und 6). Anschließend folgt eine native Übersichtsaufnahme zur Darstellung der Lipiodol-speicherung im Tumor (Abb. 7). Da sich das Lipiodol selektiv in den Tumorkapillaren anreichert und diese verschließt, wird auf eine Gefäßokklusion mit Gelfoam verzichtet. Das Risiko für Komplikationen ist dadurch geringer.



Abbildung 3: Darstellung des Truncus coeliacus

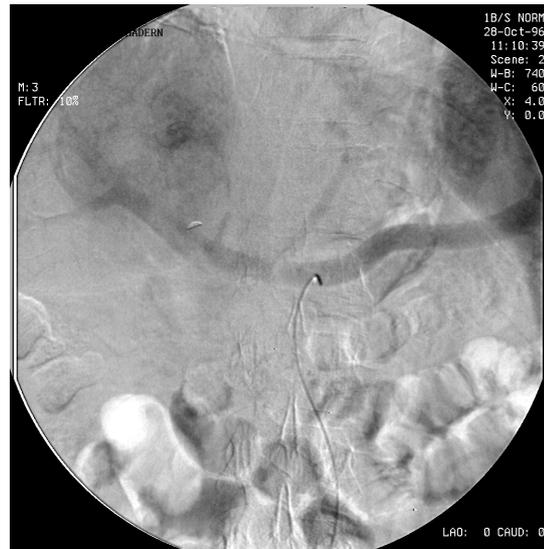


Abbildung 4: Darstellung der Pfortader mit Hilfe der indirekten Portographie



Abbildung 5: Darstellung der A. hepatica



Abbildung 6: Platzierung des Katheters in der tumorversorgenden Arterie und langsame Injektion der Emulsion



Abbildung 7: Dokumentation der Lipiodolverteilung und Quantifizierung des Tumors

Etwa 6 Wochen nach der Intervention sollte als Follow-Up eine CT zur Beurteilung der Lipiodolverteilung und der Tumorgöße erfolgen (Restaging). Außerdem wird der AFP-Wert im Serum ermittelt. In Abhängigkeit von den klinischen Parametern sowie der Verfassung des Patienten kann nach 6 - 10 Wochen ein weiterer Zyklus Chemoembolisation durchgeführt werden.

4.4.2 Pravastatin

52 Patienten erhielten zusätzlich zur TACE-Therapie Pravastatin. Die Entscheidung zu einer zusätzlichen Therapie mit Pravastatin wurde ohne weitere festgelegte Selektionskriterien nach umfassender Aufklärung von den Studienleitern getroffen. Bei allen teilnehmenden Patienten wurde mit einer Dosis von 20mg/Tag begonnen und bei guter Verträglichkeit auf 40mg/Tag gesteigert. Die Verträglichkeit der Therapie wurde im Anamnesegespräch erörtert und daraufhin entschieden, ob eine Dosissteigerung in Frage kommt. Als wesentliche Verträglichkeitsmerkmale galten Wohlbefinden unter Therapie, Fehlen von Nebenwirkungen bzw. nur leichte Nebenwirkungen.

30 Patienten erhielten 20 mg Pravastatin pro Tag, 22 erhielten eine Gesamtdosis von 40 mg pro Tag. Bei 9 Patienten kam es aufgrund von Übelkeit oder anderen

Nebenwirkungen (u.a. Rückenschmerzen) zum Abbruch der Therapie. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Pravastatin betrug 38 Wochen.

4.5 Studiendesign und Statistik

Bei der Studie handelt es sich um eine historische Kohortenstudie, in der die beiden Therapiegruppen (TACE+Pravastatin versus TACE allein) bezüglich ihrer Überlebensdauer miteinander verglichen werden. Da die Blickrichtung bei Kohortenstudien immer prospektiv ist, hat auch diese Studie einen prospektiven Ansatz, da sie prospektiv von Krankheitsbeginn an das Gesamtüberleben der beiden Kohorten, je nach Therapiezugehörigkeit, beobachtet. Da die Ereignisse zum Teil in der Vergangenheit stattgefunden bzw. begonnen haben, sprechen wir hierbei von einer „historischen Kohortenstudie“. Die vorhandenen Daten wurden zum Teil retrospektiv ermittelt.

Für die statistischen Berechnungen wurde die Software SPSS (Statistical Product and Service Solutions) verwendet. Zur Berechnung der Signifikanzen wurden T-Test, Chi-Quadrat- und Mann-Whitney-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgelegt ($p \leq 0,05$). Die Analyse der tumorbedingten Überlebenszeiten erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode.

Die Univarianzanalyse wurde mit dem Log-Rank-Test durchgeführt, wobei sich die Cut-Off-Werte der Laborparameter an den Vorgaben des VISUM Scores orientierten (siehe 4.3). Die Multivarianzanalyse erfolgte mit der Methode der Cox-Regression.

5 Ergebnisse

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der beiden Patientengruppen nach leberspezifischen Laborwerten sowie weiteren klinischen, prognostischen Parametern analog dem VISUM Score. Aus Tabelle 4 ergibt sich, dass bei den einzelnen prognostischen Parametern zwischen den Gruppen ausschliesslich bei „Lymphknotenbefall“ eine signifikante Diskrepanz besteht: Es finden sich in der Pravastatingruppe relativ gesehen mehr Patienten mit pathologischem Lymphknotenstatus als in der Kontrollgruppe.

	TACE + Pravastatin	TACE alleine	p- Wert
Ø Bilirubin ges. [mg/dl]	1,6 ± 1,2	1,8 ± 1,4	0,28
Anzahl Pat. Bili ≤2 / >2	37 / 15	97 / 34	0,69
Ø Quick [%]	76,6 ± 14,0	75,1 ± 14,1	0,59
Anzahl Pat. Quick >70/ ≤70	34 / 18	83 / 48	0,80
Anzahl Pat. AFP ≤125/ >125	30 / 22	81 / 50	0,57
Pfortaderthrombose ja/nein	4 / 48	13 / 118	0,74
Lymphknoten ja/nein	20 / 32	27 / 104	0,02
Tumorgröße ≤50% / >50%	28 / 24	70 / 61	0,96
Visum Stage 1 / 2 / 3	36 / 11 / 5	102 / 19 / 10	
Visum pkt.0-1 / 2-3 / 4-6	17/ 30 / 5	55 / 66 / 10	

Tabelle 4: Verteilung der Laborparameter des Patientenkollektivs

Tabelle 5 repräsentiert die Patientenzahlen der beiden Gruppen unter Berücksichtigung der jeweiligen VISUM Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Es zeigt sich auch hier eine annähernde Gleichverteilung der beiden Gruppen.

	TACE + Pravastatin	TACE alleine	Gesamt
VISUM Stadium1 (0-2)	36 (69,2%)	102 (77,9%)	138 (100%)
VISUM Stadium 2 (3)	11 (21,2%)	19 (14,5%)	30 (100%)
VISUM Stadium 3 (4-6)	5 (9,6%)	10 (7,6 %)	15 (100%)
Gesamt	52 (100%)	131 (100%)	183 (100%)

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach VISUM-Stadien

Eine Unterteilung nach einzelnen VISUM Punkten wurde zur Vervollständigung der Darstellung der Gleichverteilung der Patientengruppen unter Tabelle 6 vorgenommen.

	TACE + Pravastatin	TACE alleine	Gesamt
VISUM Punkte 0 - 1	17 (32,7%)	55 (42,0%)	72 (100%)
VISUM Punkte 2 - 3	30 (57,7%)	66 (50,4%)	96 (100%)
VISUM Punkte 4 - 6	5 (9,6%)	10 (7,6%)	15 (100%)
Gesamt	52 (100%)	131 (100%)	183 (100%)

Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach VISUM-Punkten

Die durchschnittliche Anzahl an TACE Zyklen betrug in der Pravastatin- Gruppe 4,2 Zyklen ($\pm 2,6$). In der Nur- TACE- Gruppe wurden die Patienten durchschnittlich mit 4,1 ($\pm 3,8$) Zyklen TACE behandelt (Tab. 7).

	TACE + Pravastatin	TACE alleine
Mindestanzahl TACE Zyklen	1	1
Höchstanzahl TACE Zyklen	15	22
Durchschnittliche Anzahl TACE	4,2 \pm 2,6	4,1 \pm 3,8

Tabelle 7: Durchschnittliche Anzahl der TACE-Zyklen

5.1 Einfluss von Pravastatin auf die Überlebenszeit

In der Auswertung der Überlebenszeiten mithilfe der Kaplan Meier Analyse zeigte sich in der Pravastatingruppe ein hochsignifikanter Überlebensvorteil ($p=0,003$) mit einer medianen Überlebenszeit von 20,9 Monaten bei einem 95%- Konfidenzintervall von 15,5- 26,4 Monaten gegenüber einem medianen Überleben von 12 Monaten bei einem 95% Konfidenzintervall von 10,3- 13,7 Monaten in der Gruppe, die ausschließlich mit TACE behandelt wurden (Tab. 8). Die Konfidenzintervalle überschneiden sich hierbei nicht.

Bei Berechnung des Mittelwertes kam es in der Pravastatingruppe zu einer mittleren Überlebenszeit von 25,1 Monaten (95% Konfidenzintervall: 19,9- 30,3 Monate), während die mittlere Überlebenszeit in der Gruppe der mit TACE alleine behandelten bei 16,9 Monaten lag [13,8- 19,9] (siehe Tab. 8).

Therapie	Mittelwert				Median			
	Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall		Überlebenszeit (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze			Untergrenze	Obergrenze
Pravastatin	25,1	2,7	19,9	30,3	20,9	2,8	15,5	26,4
TACE alleine	16,9	1,6	13,8	19,9	12,0	0,9	10,3	13,7
Gesamt	19,3	1,4	16,6	22,0	14,0	1,0	12,1	15,9

Tabelle 8: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit

Abbildung 8 zeigt die Überlebenskurven der beiden Vergleichsgruppen.

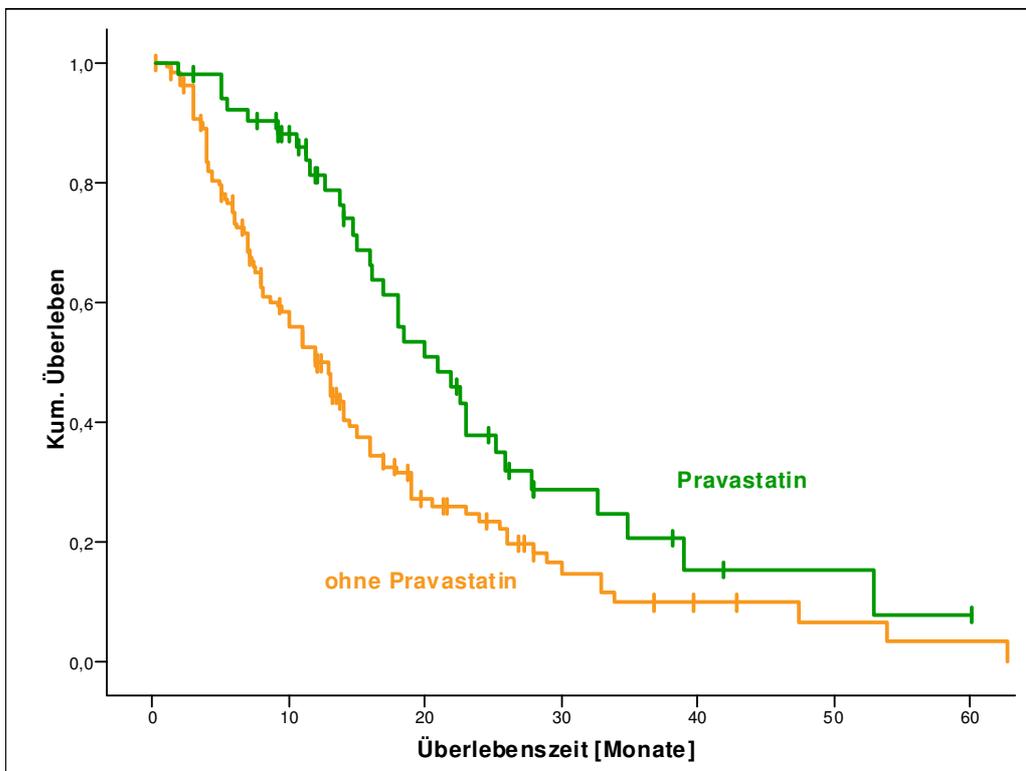


Abbildung 8: Kaplan Meier Kurve mit und ohne Pravastatin ($p = 0,003$)

5.2 Univarianzanalyse

Um den Einfluss weiterer signifikanter Größen auf unser Ergebnis auszuschließen, führten wir zu bekannten leberspezifischen und Prognose beeinflussenden Faktoren gesondert Kaplan Meier Analysen durch.

Die Parameter Geschlecht, Bilirubin, Quick-Wert, AFP, Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Enzephalopathie, VISUM-Stadium, Aszites und Child-Pugh-Stadium wurden univariat mit Log-Rank-Test auf ihre prognostische Relevanz hin untersucht. Als signifikante Einflussgrößen wurden Bilirubin, AFP, Tumorgroße, Enzephalopathie, VISUM-Stadium, Aszites und Child-Pugh-Stadium identifiziert. Dabei ist zu beachten, dass das Child Pugh Stadium sowie das VISUM Stadium von den anderen signifikanten Parametern Aszites, Enzephalopathie, Bilirubin, AFP Wert und Tumorgroße abhängig sind. Die jeweiligen Cut- Off- Werte orientieren sich

hierbei an den Vorgaben des VISUM Scores (siehe 4.3). Daher wurde für den AFP Wert ein Cut- Off von 125 kU/l gewählt, für den Bilirubin Wert ergab sich ein Grenzwert von 2 mg/dl.

Als nicht signifikant erwiesen sich die Parameter Geschlecht ($p = 0,43$), Lymphknotenbefall ($p = 0,86$) und Prothrombinzeit ($p = 0,11$). Diese Kurven wurden daher nicht abgebildet.

Mit einem medianen Überleben von 15,9 Monaten zeigten Patienten mit einem Bilirubinwert ≤ 2 mg/dl (n=134) einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,014$) gegenüber Patienten mit höheren Bilirubinwerten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (n=49) (Tab. 9, Abb.9).

Bilirubin	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Patientenzahl
≤ 2 mg/dl	15,9	134 (73,2%)
> 2 mg/dl	9,5	49 (26,8%)
Gesamt		183 (100%)

Tabelle 9: Mediane Überlebenszeiten für Bilirubin

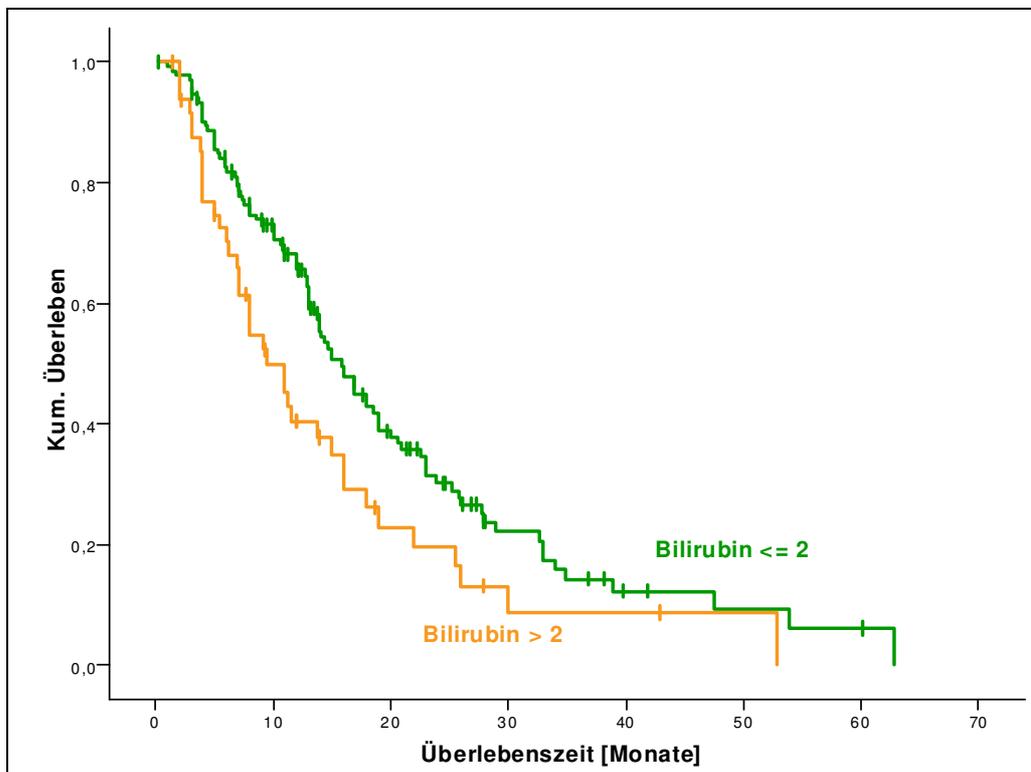


Abbildung 9: Kaplan Meier Analyse Bilirubin ($p = 0,014$)

Die Lebenserwartung von Patienten mit AFP-Werten ≤ 125 kU/l ($n=111$) liegt bei 18,5 Monaten und damit hochsignifikant ($p=0,001$) über derjenigen von Patienten mit AFP-Werten über 125 kU/l ($n=72$) (Tab. 10, Abb. 10).

AFP	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Patientenzahl
≤ 125 kU/l	18,5	111 (60,7%)
> 125 kU/l	10,6	72 (39,3%)
Gesamt		183 (100%)

Tabelle 10: Mediane Überlebenszeiten für AFP-Wert

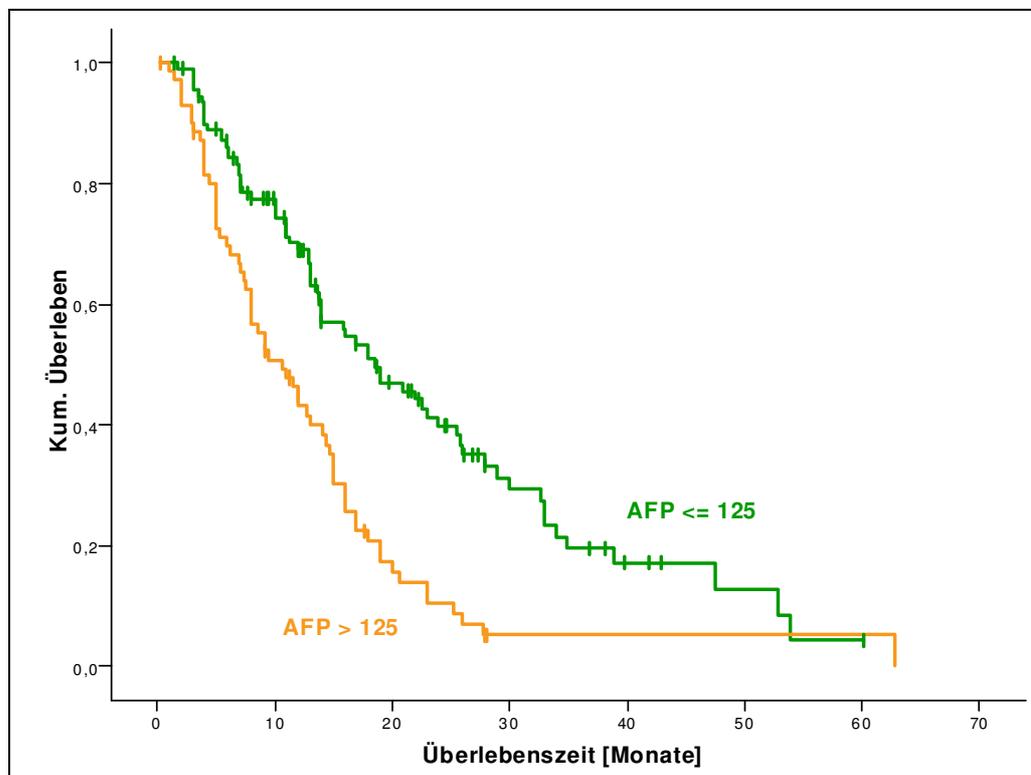


Abbildung 10: Kaplan Meier Analyse AFP-Wert ($p = 0,001$)

Auch die Tumorgröße hat signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit. Patienten mit einem Tumorausmaß von weniger als 50% des Lebervolumens (n=98) zeigen eine mediane Überlebenszeit von 18,0 Monaten versus 12,7 Monaten bei Patienten mit größeren Tumoren (n=85, $p=0,001$) (Tab. 11, Abb. 11).

Tumorgröße	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Patientenzahl
$\leq 50\%$	18,0	98 (54,0%)
$> 50\%$	12,7	85 (46,0%)
Gesamt		183 (100%)

Tabelle 11: Mediane Überlebenszeiten für Tumorgröße

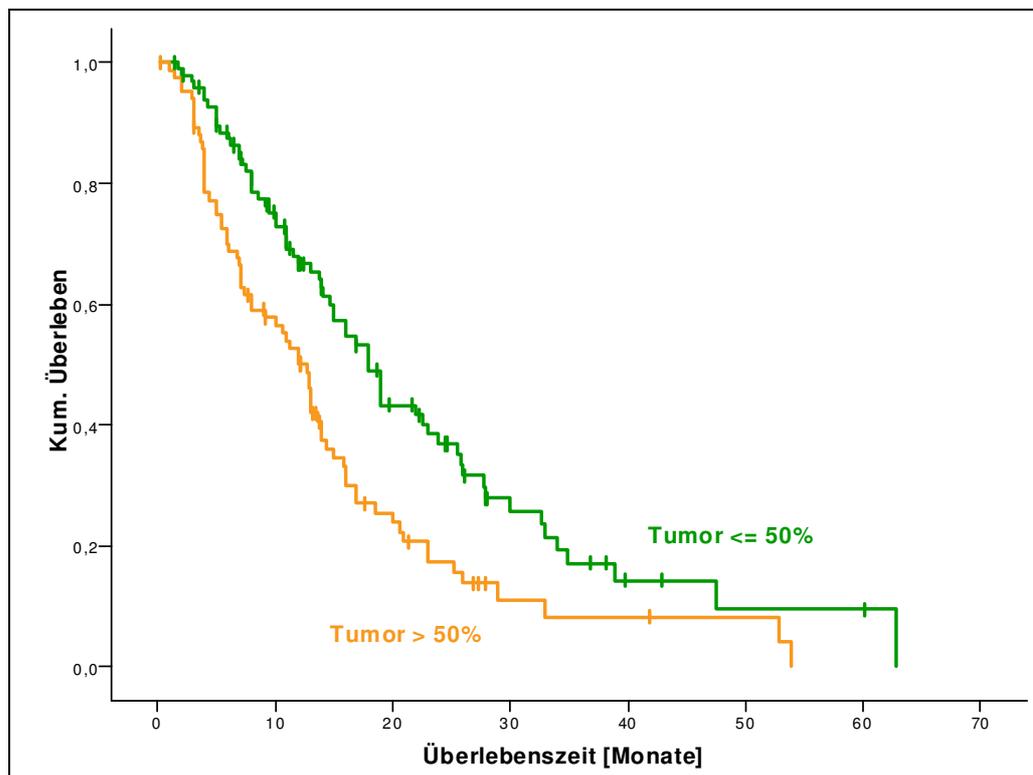


Abbildung 11: Kaplan Meier Analyse Tumorgröße ($p = 0,001$)

Eine hepatische Enzephalopathie 2. bzw. 3. Grades ließ sich bei nur 3 Patienten (1,6%) feststellen im Vergleich zu 180 Patienten ohne Anzeichen einer Enzephalopathie. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied von 5,5 Monaten versus 15,9 Monaten ($p=0,010$). Trotz der ungleichen Fallzahlen lassen sich Rückschlüsse auf die sehr schlechte Prognose bei Enzephalopathie ziehen (Tab. 12, Abb.12).

Enzephalopathie	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Patientenzahl
ja	5,5	3 (1,6%)
nein	15,9	180 (98,4%)
Gesamt		183 (100%)

Tabelle 12: Mediane Überlebenszeiten für Enzephalopathie

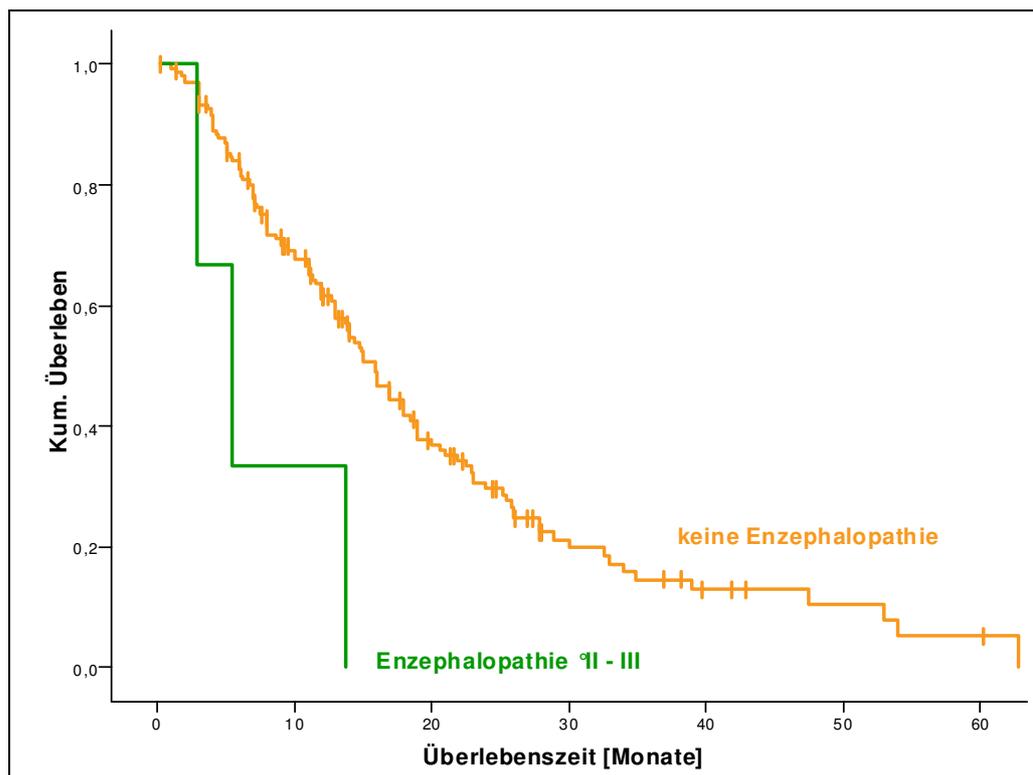


Abbildung 12: Kaplan Meier Analyse Enzephalopathie ($p = 0,010$)

Patienten mit VISUM-Stadium 1 ($n=138$) haben einen jeweils signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten der Stadien 2 ($n=30$, $p=0,001$) und 3 ($n=15$, $p=0,001$). Der Unterschied der Überlebenszeiten im Vergleich von Patienten der Stadien 2 und 3 hingegen erweist sich als nicht signifikant (Tab. 13, Abb. 13, Tab. 14).

VISUM	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Patientenzahl
Stadium 1	17,0	138 (75,4%)
Stadium 2	8,0	30 (16,4%)
Stadium 3	5,9	15 (8,2%)
Gesamt		183 (100%)

Tabelle 13: Mediane Überlebenszeiten für Visum-Stadium

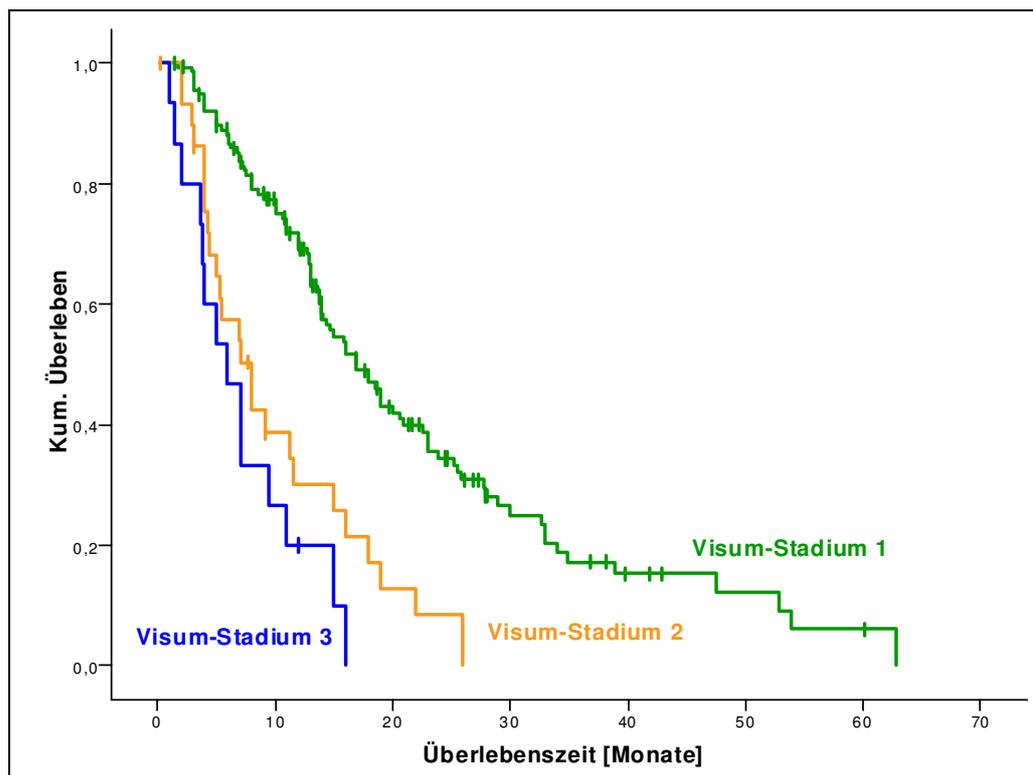


Abbildung 13: Kaplan Meier Analyse VISUM Stadium

	VISUM	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Log Rank (Mantel- Cox)	Stadium 1	-	0,001	0,001
	Stadium 2	0,001	-	0,127
	Stadium 3	0,001	0,127	-

Tabelle 14: p-Werte der Überlebensunterschiede zwischen den jeweiligen VISUM Stadien

Aszites beeinflusst die Überlebensdauer signifikant, sofern er in massiver Form auftritt (n=11) im Vergleich zu Patienten ohne Aszites (n=132, p=0,001) oder mit mäßigem Aszites (p= 0,036). Mäßiger Aszites hat im Vergleich mit keinem Aszites keinen signifikanten Einfluß auf die Lebenserwartung (Tab. 15, Abb. 14, Tab. 16).

Aszites	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Patientenzahl
kein	17,0	132 (72,1%)
mäßig	11,3	40 (21,9%)
massiv	8,0	11 (6,0%)
Gesamt		183 (100%)

Tabelle 15: Mediane Überlebenszeiten für Aszites

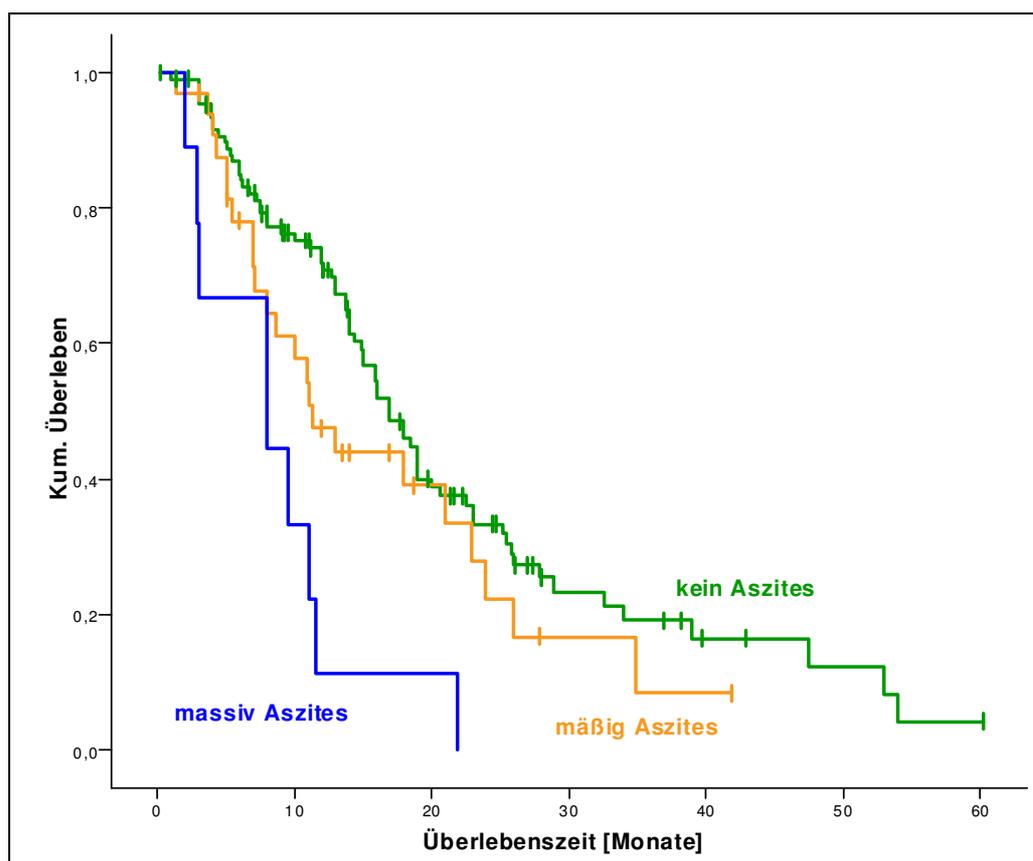


Abbildung 14: Kaplan Meier Analyse Aszites

	Aszites	kein	mäßig	massiv
Log Rank (Mantel-Cox)	kein	-	0,149	0,001
	mäßig	0,149	-	0,036
	massiv	0,001	0,036	-

Tabelle 16: p-Werte der Überlebensunterschiede zwischen den jeweiligen Aszites-Ausprägungen

Die Untersuchung des medianen Überlebens unter dem Aspekt des Child-Pugh-Stadiums zeigte, dass Patienten mit Child-Stadium A (n=122) signifikant länger überleben als mit Child B (n=50, p=0,001) bzw. Child C (n=11, p=0,004) (Tab. 17, Tab.18, Abb. 15). Beim Vergleich der Child-Stadien B und C hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied der Überlebensdauern (Tab. 17, Tab. 18).

Child-Stadium	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Patientenzahl
A	18,0	122 (66,7%)
B	8,6	50 (27,3%)
C	8,0	11 (6,0%)
Gesamt		183 (100%)

Tabelle 17: Mediane Überlebenszeiten für Child Pugh

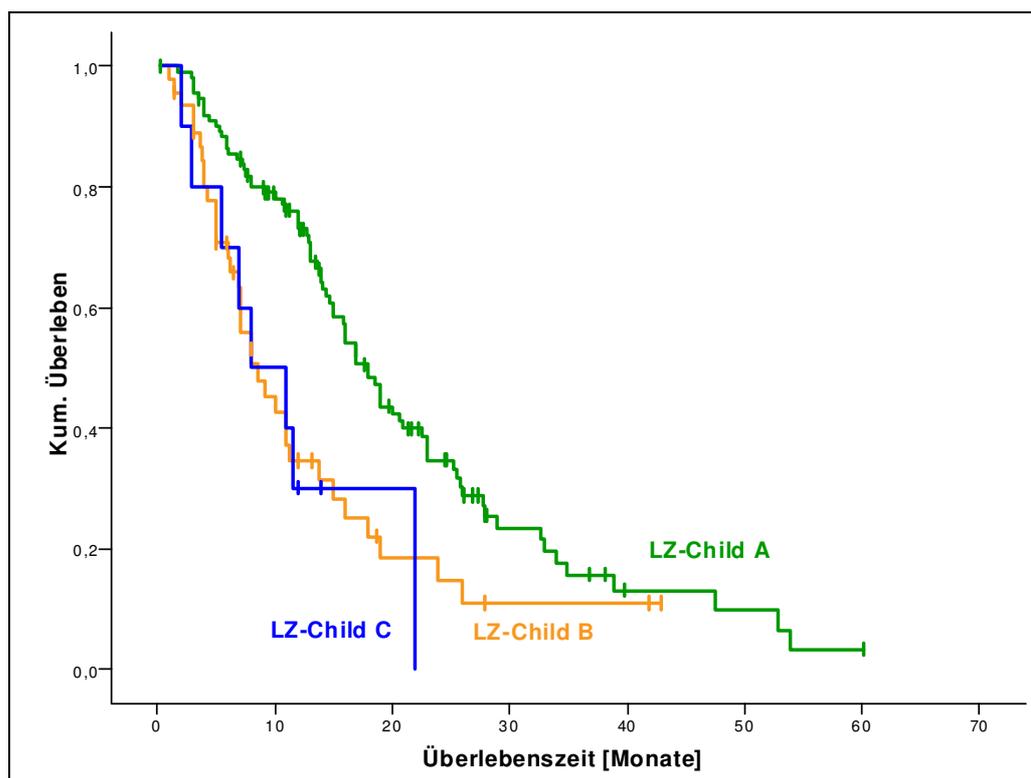


Abbildung 15: Kaplan Meier Child Analyse Child Pugh

		Child A	Child B	Child C
Log Rank (Mantel-Cox)	Child A	-	0,001	0,004
	Child B	0,001	-	0,866
	Child C	0,004	0,866	-

Tabelle 18: p-Werte der Überlebensunterschiede zwischen den jeweiligen Child- Stadien

5.3 Multivarianzanalyse (Cox-Regression)

Die Multivarianzanalyse erfolgte unter Berücksichtigung der Parameter, die sich bei der univariaten Analyse als signifikante Einflussgrößen erwiesen: Bilirubin, AFP, Tumorgröße, Aszites und Child-Stadium. Diese Multivarianzanalyse identifizierte Pravastatin ($p = 0,0004$), AFP Wert im Serum ($p=0,0001$), Tumorgröße ($p = 0,023$) und Child Stadium ($p = 0,014$) als signifikante prognostische Variablen auf das Überleben. Aszites und Bilirubin erwiesen sich als nicht signifikante Parameter (Tab. 19).

Einflussgröße	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Untere	Obere
Pravastatin 0=nein / 1=ja	0,0004	0,457	0,295	0,706
Bilirubin 0= ≤2mg/dl 1= >2mg/dl	0,610	0,850	0,456	1,586
AFP 0= ≤125kU/l 1= >125kU/l	0,0001	2,856	1,859	4,388
Tumorgröße 0= ≤50% 1= >50%	0,023	1,612	1,067	2,436
Aszites 0=kein / 1=mäßig / 2=massiv	0,689	1,114	0,656	1,893
Child 0=A / 1=B / 2=C	0,014	2,283	1,178	4,422

Tabelle 19: Cox Regressionsanalyse

Der Exp(B) gibt hierbei die Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen des Todes bei Ansteigen der Punktezahl um 1 an. Für den AFP-Wert beträgt der Exp(B) 2,856. Die Wahrscheinlichkeit zu sterben, ist für Patienten mit AFP-Werten über 125kU/l also fast dreimal so hoch wie bei Patienten mit niedrigeren Werten ($p=0,0001$).

Auch die Tumorgroße beeinflusst das Sterberisiko signifikant. Bei Tumorausmaßen von mindestens 50% des Lebervolumens ist die Todeswahrscheinlichkeit 1,612-fach höher als bei geringeren Ausdehnungen ($p=0,023$).

Das Sterberisiko ist außerdem umso höher, je ausgeprägter die Leberzirrhose. Die Verschlechterung des Child-Stadiums um eine Stufe erhöht jeweils das Sterberisiko um 2,283. Patienten im Stadium C haben demnach ein mehr als doppelt so hohes Sterberisiko wie Patienten im Stadium B; diese wiederum haben ein 2,283-faches Risiko verglichen mit Patienten im Child-Stadium A ($p=0,014$).

Für Pravastatin beträgt der Exp(B) 0,457. Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen des Todes bei Patienten, die Pravastatin einnehmen, liegt im Vergleich zu Patienten, die kein Pravastatin nehmen, bei 45,7%. Die Therapie mit Pravastatin senkt also die Sterbewahrscheinlichkeit um mehr als die Hälfte. Das Ergebnis ist hochsignifikant ($p=0,0004$) und identifiziert Pravastatin als unabhängig prädikativen Faktor für die Überlebenszeit von HCC-Patienten. Die Vermutung, dass zufällig ein anderer signifikanter Parameter für die unterschiedlichen Überlebenszeiten verantwortlich war und als Störgröße zu einem falsch-positiven Ergebnis geführt haben könnte, ist damit widerlegt.

6 Diskussion

6.1 Methoden und Datenerhebung

Da es sich bei der Studie um eine historische Kohortenstudie handelt, die sich zum Teil auf Daten bezieht, die in der Vergangenheit liegen, fehlt eine Kontrolle über die Art und Qualität der durchgeführten Messungen. Darin liegt eine mögliche Fehlerquelle in der Datenerhebung. Durch Anwendung vergleichbarer Messmethoden wurde dieser Fehler minimiert (CT-Befunde, Labormessungen aus dem Klinikum Großhadern etc).

Die fehlende Randomisierung und Blindung stellen das größte Problem der Studie dar. Wie Tabelle 4 (in Kapitel 5) zeigt, sind die 6 unabhängigen Parameter des VISUM-Scores nahezu gleich auf die beiden Patientengruppen verteilt. Demzufolge zeigt sich ebenso eine annähernde Gleichverteilung auf die unterschiedlichen VISUM Stadien, die eine Aussage über die Prognose der Patienten erlauben. Eine Verfälschung der Ergebnisse durch verzerrte Selektion im Sinne einer selection bias ist daher unwahrscheinlich.

Der einzige signifikante Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war mit einem p-Wert von 0,02 beim Befall der Lymphknoten zu beobachten (siehe Tab. 4, Kap.5). Hier ist jedoch zu beachten, dass in der Patientengruppe, die mit Pravastatin behandelt wurden, der prozentuale Anteil des Lymphknotenbefalls mit 38,5% (n=20) deutlich höher ist als in der Kontrollgruppe (20,6 %, n=27). Da Lymphknotenbefall mit einer schlechteren Prognose einhergeht, unterstützt diese Verteilung sogar noch die Annahme eines positiven Effekts von Pravastatin auf die Lebenserwartung von HCC-Patienten.

Die VISUM-Stadien sind zwischen beiden Gruppen annähernd gleich verteilt. Tendenziell zeigt sich sogar ein leichter Vorteil der TACE-Gruppe bei Stadium 1, welches mit der besten Prognose einhergeht (Schöniger-Hekele et al., 2001) und mit 77,9% stärker vertreten ist als in der Pravastatin Gruppe mit 69,2% (Tab. 5, Kap. 5).

Diesen Vorteil zeigt ebenso Tabelle 6, welche die Patienten nach VISUM-Punkten aufteilt. In der TACE-Gruppe haben 42% (n=55) der Patienten einen VISUM Punktestand von 0-1, während nur 32,7% (n=17) der Pravastatingruppe diesen niedrigen Punktestand erreicht.

Die prognostische Ausgangssituation der Pravastatin-Gruppe war demnach im Vergleich zur Kontrollgruppe sogar eher nachteilig, was die These eines positiven Effekts von Pravastatin auf die Überlebensdauer unterstreicht.

Man könnte außerdem annehmen, dass die Patienten, die zusätzlich Pravastatin erhielten, intensiver nachverfolgt beziehungsweise behandelt wurden. In der Behandlung beziehungsweise der Behandlungshäufigkeit der Patienten mit TACE zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p=0,149$) (Tab. 7, Kap. 5).

Es ist zu diskutieren, ob der frühere Beobachtungsbeginn der allein mit TACE behandelten Patienten einen Einfluss auf das Gesamtergebnis haben könnte. Die Beobachtung der Patientengruppe, die allein mit TACE behandelt wurden, begann bereits 1994, während die Beobachtung der Gruppe der mit Pravastatin kombiniert behandelten Patienten erst ab März 2001 begann. In Bezug auf Technik und Durchführung der TACE-Behandlungen gab es während des Rekrutierungszeitraums keine grundsätzlichen Veränderungen. Dennoch ist es nicht auszuschließen, dass mit zunehmender Erfahrung die TACE komplikationsärmer und erfolgreicher durchgeführt werden konnte. Der Anteil der vor 2001 erstdiagnostizierten und behandelten Patienten der Nur-TACE Gruppe machte jedoch nur 35 % der Gesamtzahl dieser Gruppe aus (n=46).

6.2 Statine in der Tumortherapie

In unserer historischen Kohortenstudie konnten wir die Ergebnisse der kontrolliert randomisierten Studie von Kawata et al. zum Einfluss einer zusätzlichen Gabe von Pravastatin ergänzend zur Therapie mit TACE und oralem 5-FU auf das Langzeitüberleben von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom bestätigen (Kawata et al., 2001).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich unter Einnahme von Pravastatin die Überlebenszeit von HCC-Patienten statistisch signifikant verlängert und hierfür keine weiteren leberspezifischen Parameter verantwortlich sind. Die 95%-Konfidenzintervalle der beiden Gruppen überschneiden sich nicht, so dass in jedem Fall von einer Überlebensverlängerung unter Pravastatineinnahme ausgegangen werden kann.

Die Therapie des HCC hat sich in den letzten Jahren stetig verbessert. Da die meisten Patienten jedoch neben der Krebserkrankung meist aufgrund chronischer Lebererkrankung oder -schädigung auch eine eingeschränkte Leberfunktion aufweisen, hat das HCC weiterhin eine schlechte Prognose (Johnson, 2002).

Die TACE als palliative Therapiemaßnahme macht sich die Tatsache zu Nutze, dass die HCC Herde hauptsächlich von der A. hepatica ernährt werden, während das umliegende Lebergewebe auch über die Äste der Portalvene durchblutet und ernährt wird. Durch die intraarterielle Injektion des Chemotherapeutikums und nachfolgende Okklusion kommt es daher zu einer erhöhten Konzentration des Therapeutikums in den HCC-Herden sowie zu einer verlängerten Wirkung des Chemotherapeutikums (Pelletier et al., 1998; Bruix et al., 1998; Ryder et al., 1996), während das nicht befallene Lebergewebe geschont wird. Leider führt die TACE nicht zur kompletten Tumornekrose und gehört daher zu den palliativen Therapiemaßnahmen.

Entsprechend zeigt sich in unserer Studie kein langfristig positives Outcome bei Patienten, die ausschließlich mit Chemoembolisation behandelt wurden. Die Überlebensrate nach einem Jahr liegt bei knapp 50%, nach 3 Jahren sind es weniger als 10%. In der Gruppe der Patienten, die zusätzlich zur TACE Pravastatin erhielten, lebte die Hälfte der Patienten noch nach rund 21 Monaten. 20% der Patienten lebten noch nach 3 Jahren (Abb. 8 unter 5.1). Eine mögliche Erklärung dieses Effektes von Pravastatin in Kombination mit TACE liefert die molekularbiologische Grundlage des Einflusses von Statinen auf den Cholesterinbiosyntheseweg: Durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase als einer der ersten Schritte in der Cholesterinbiosynthese zeigen Statine neben der Lipidsenkung auch weitere Wirkungen, wie zum Beispiel die Blockierung des Zellwachstums durch verminderte Far-

nesylierung von Ras Onkogenen (Goldstein et al., 1990, siehe 2.6) und damit ein vermindertes Wachstum von Tumorzellen (Allal et al., 2000; Ogunwobi et al, 2008; siehe 2.6.1).

Außerdem hemmen Statine laut zahlreichen in-vitro-Studien die Metastasierung und führen zu Apoptoseinduktion (siehe 2.6.2 und 2.6.4). Sutter et al. zeigten ein vermindertes Zellwachstum und eine Apoptoseinduktion bei HCC-Zellen unter dem Einfluss von Statinen (Sutter et al., 2005). Taras et al. zeigten in einer tierexperimentellen Studie eine deutlich verminderte Metastasierungsrate sowie einen leichten Rückgang des Primärtumors bei Ratten mit HCC, die mit Pravastatin behandelt wurden (Taras et al., 2007). Da nach einer Chemoembolisation ein Resttumor zurückbleibt, der nicht komplett nekrotisiert, könnte also das Tumorstadium durch die Wirkungen der Statine zusätzlich gehemmt werden. Der Tumorprogress wird hinausgezögert, wodurch sich die Überlebenszeit verlängert. Schnell proliferierende Tumorzellen benötigen außerdem Cholesterin für den Zellmembranaufbau, sodass Statine auch aufgrund ihrer cholesterinsenkenden Wirkung Einfluss auf das Zellwachstum nehmen.

Wie Kubota et al. zeigte, wirkt das hydrophile Pravastatin auf gesunde Hepatozyten weniger hepatotoxisch beziehungsweise apoptoseinduzierend als lipophile Statine (Kubota et al., 2004). Dies hat einen zusätzlich positiven Effekt auf die Therapie des HCC, da die Restleber bei Patienten mit HCC meist zirrhotisch erkrankt ist und somit wenig Reserve besitzt. Durch die geringe hepatotoxische Wirkung des Pravastatins wird die in der Aktivität ohnehin eingeschränkte Leber nicht noch zusätzlich beeinträchtigt.

Eines der Hauptprobleme beim Einsatz von Chemotherapeutika in der Tumorthherapie ist die Resistenz der Tumorzellen (Sutter et al., 2005). Mögliche Ursachen liegen in der Aktivierung des Raf/MEK/ERK Signaltransduktionsweges sowie im Anstieg der Cholesterinkonzentration in den Tumorzellen (Weinstein-Oppenheimer et al., 2001; Wong et al, 2001; Banker et al., 2004). Durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase als limitierender Schritt in der Cholesterinbiosynthese wird die Bildung von Isoprenoiden vermindert. Isoprenoide spielen sowohl bei der Aktivierung von Ras, als auch in der Cholesterinbiosynthese eine Rolle (Jakobisiak et al.,

2003). Die Sensibilisierung von Tumorzellen gegenüber Chemotherapeutika durch den Einfluss von Statinen wurde u.a. bei Kolonkarzinomzellen beschrieben: Durch die vorherige Behandlung der Kolonkarzinomzelllinie mit Lovastatin zeigte sich eine signifikant erhöhte Apoptoserate unter 5-FU und Cisplatin (Argawal et al., 1999).

In zahlreichen klinischen Studien werden sowohl Unterschiede in der Inzidenz von Tumorerkrankungen unter Statintherapie untersucht als auch der überlebensverlängernde Effekt von Statinen als Therapeutikum in der Tumorthherapie. Nicht immer ließ sich ein Benefit unter Statintherapie nachweisen. Eine prospektive, klinische Studie zeigte unter Pravastatintherapie ein erhöhtes Risiko von 5,2% für die Entwicklung von Brustkrebs (Sacks et al., 1996). In einer retrospektiven Analyse wurde ein 1,5-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko unter Statineinnahme beschrieben (Coogan et al., 2002). Andere klinischen Studien wiederum konnten keinen Unterschied in der Brustkrebsinzidenz zwischen Patienten, die Statine einnehmen und der Kontrollgruppe feststellen (Kaye et al., 2002; Boudreau et al., 2004; Hindler et al., 2006). Die Anzahl solcher Beobachtungsstudien, die keine erhöhte Brustkrebsinzidenz unter Statintherapie feststellen konnten, überwiegt (Demierre et al., 2005). Spätere epidemiologische Studien weisen sogar auf einen präventiven Effekt hin. Die „Molecular Epidemiology of Colorectal Cancer Study“ beobachteten ein um 47% verringertes Risiko für das Auftreten von Kolonkarzinomen bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren Statine eingenommen hatten (Poynter et al., 2005). Weitere Fall-Kontroll-Studien bestätigen den präventiven Effekt unter Einnahme von Statinen auch bei Mamma-Karzinom (Cauley et al., 2003; Kochhar et al., 2005), Bronchialkarzinom (Khurana et al., 2005) und Prostatakarzinom (Singal et al., 2005; Shannon et al., 2005). Einer Studie von Blais et al. zufolge reduziert sich das Krebsrisiko unter Statin-Therapie um 28% im Vergleich zu Patienten, die Gallensäurebinder zur Cholesterinreduktion einnahmen (Blais et al., 2000).

Mehrfach wurde in klinischen Studien die Wirkung von Statinen in der Therapie bereits bestehender Tumoren untersucht: In einer kontrolliert randomisierten Studie von 83 Patienten mit inoperablem HCC bekamen die Hälfte der Patienten zusätz-

lich zu Transarterieller Embolisation und oraler Therapie mit 5-FU entweder 20 mg Pravastatin/Tag (mit Dosissteigerung auf 40mg/Tag nach 2 Wochen) oder ein Placebopräparat. Untersucht wurde das Langzeitüberleben unter Pravastatintherapie vs. Placebo. In der Pravastatingruppe betrug das mediane Überleben 18 Monate, in der Kontrollgruppe 9 Monate ($p= 0,006$). Ebenso zeigte sich ein signifikant vermindertes Tumorwachstum unter Pravastatintherapie nach 6 Monaten und nach einem Jahr.

Eine retrospektive Multivarianzanalyse von 349 Patienten mit Rektumkarzinom und einer Behandlung mit neoadjuvanter Radiochemotherapie beschreibt ein nahezu doppelt so wirksames Ansprechen auf die Therapie unter Statineinnahme (Katz et al., 2005). Das therapeutische Potential von Pravastatin scheint sich demnach nicht nur auf das HCC zu beschränken. Seine Anwendung dürfte auch bei anderen Tumorarten Erfolg versprechen.

Lersch et al. untersuchten den Effekt systemischer Therapien bei unresezierbarem HCC an insgesamt 58 Patienten, die entweder Octeotrid, Gemzitabin oder Pravastatin (40-80mg) als Single-Therapie erhielten (Lersch et al., 2004). Das mediane Überleben in der Pravastatingruppe betrug 7,2 Monate, in der Octreotidgruppe 5 Monate und in der Gemzitabingruppe 3,5 Monate. Im Vergleich mit Gemzitabin konnte ein signifikanter Überlebensvorteil unter Pravastatintherapie festgestellt werden. Der lebensverlängernde Effekt von Pravastatin auch als singuläre Maßnahme ist demnach sicher nicht von der Hand zu weisen. Mit unserer Studie konnten wir zeigen, dass der Einsatz von Pravastatin aber insbesondere als unterstützende Therapie zusätzlich zur TACE die Prognose von HCC-Patienten verbessert. Wie die meisten Medikamente sind jedoch auch HMG-CoA-Reduktase Hemmer mit Nebenwirkungen assoziiert, vor allem im Bereich des muskuloskelettalen Systems, in seltenen Fällen kann es sogar zu einer Rhabdomyolyse kommen (Sinzinger et al., 2002). Außerdem kann eine leichte Transaminasenerhöhung auftreten (Grundy, 2005). Der Einsatz von Statinen sollte deshalb nicht unkritisch gesehen werden. Dennoch gelten Statine als Medikamente mit hohem Sicherheitsprofil (Grundy, 2005; Law et al., 2006). In unserer Studie brachen 9 Patienten (17,3%) die Therapie mit Pravastatin aufgrund von Nebenwirkungen wie Muskelschmerzen

oder Übelkeit ab. Wegen fehlender Placebokontrolle kann jedoch alleine aufgrund dieser Tatsache keine Aussage über die Verträglichkeit der Therapie gemacht werden. Eine groß angelegte, kardiologische Studie zur Verträglichkeit und Sicherheit des Einsatzes von Pravastatin mit knapp 20 000 Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Pravastatin-Gruppe und der Placebogruppe ausmachen (Pfeffer et al., 2002). Untersucht wurde die Sicherheit der Therapie bezüglich des hepatobiliären Systems, der Nierenfunktion, des muskuloskelettalen Systems und der Verträglichkeit. Hinsichtlich der Inzidenz von Krebserkrankungen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt. Auch bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sind Statine für ein gutes Sicherheitsprofil bekannt (Cohen et al., 2006).

Die in vitro Studien, die ein vermindertes Tumorwachstum unter dem Einfluß von Statinen zeigen (Kap. 2.6.1), verwendeten zum Teil hohe Dosierungen, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Diese hohen Dosierungen sind jedoch in vivo aufgrund von auftretenden Nebenwirkungen schwer zu erreichen bzw. schwer aufrecht zu erhalten. Da es sich bei den Effekten der Statinen auf das Zellwachstum mehr um zytostatische als um zytotoxische Effekte handelt, könnte man annehmen, dass eine länger dauernde niedrigdosierte Therapie effektiver sein könnte als kurze hochdosierte (Sleijfer et al., 2005). Zur Wirkungssteigerung anderer zytotoxischer Medikamente ist eine geringere Statindosis notwendig als für die alleinige antiproliferative Wirkung (Sleijfer et al., 2005). Es ist daher anzunehmen, dass der Einsatz von Statinen in der Krebstherapie in Kombination mit Zytostatika bzw. anderer onkologischer Therapien besser anwendbar als die alleinige Therapie ist.

Die These des überlebensverlängernden Effektes von Statinen in der Kombination mit TACE in der Therapie des HCC konnte unsere Studie bestätigen. Die relativ gute Verträglichkeit des Medikaments in Zusammenschau mit den bisher publizierten ermutigenden Ergebnissen zum Einsatz von Pravastatin bei HCC (Kawata et al., 2001; Taras et al., 2007) sollte daher zu weiteren Untersuchungen zum Einsatz dieses Medikaments, besonders als Kombinationstherapie, animieren.

7 Zusammenfassung und Ausblick

In Anlehnung an die randomisierte Studie von Kawata führten wir eine historische Kohortenstudie durch, um den klinischen Effekt von Pravastatin bei der Therapie von Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom zu untersuchen. Von 183 Patienten, die palliativ mit Transarterieller Chemoembolisation behandelt wurden, erhielten 52 zusätzlich den HMG- CoA-Reduktase Hemmer Pravastatin in einer Dosierung von 20-40mg/Tag. Unsere Ergebnisse zeigen ein signifikant längeres, medianes Überleben von 20,9 Monaten bei den Patienten, die zusätzlich mit Pravastatin behandelt wurden ($p= 0,003$). versus 12,0 Monaten in der Kontrollgruppe. Die 95%-Konfidenzintervalle der beiden Gruppen überschneiden sich nicht, sodass in jedem Fall von einem verlängerten Überleben in der Pravastatingruppe ausgegangen werden kann. Die Multivarianzanalyse bestätigte unter Berücksichtigung weiterer signifikanter prognosebeeinflussender Parameter die Einnahme von Pravastatin als unabhängigen, überlebensverlängernden Faktor. Aufgrund fehlender Randomisierung und Verblindung der Studie ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse eingeschränkt. Trotzdem unterstützen und bestätigen unsere Ergebnisse die bereits bestehenden Studien zum Effekt der Statine allgemein und im Besonderen von Pravastatin auf Tumorwachstum und Langzeitüberleben bei Patienten mit inoperablen Tumoren.

Zum Einsatz von Statinen in der onkologischen Therapie gibt es nur wenige randomisierte, klinische Studien. Es bleibt die Frage offen, welche Tumoren besonders gut auf eine Statintherapie ansprechen. Einige präklinische und klinische Studien deuten darauf hin, dass Statine bei der Behandlung von Melanomen (Shellman et al., 2005), Gehirntumoren (Girgert et al., 1999), Plattenepithelkarzinom (Dimitroulakos et al., 2001), Prostatakarzinom (Hoque et al., 2008) und hepatozellulärem Karzinom (Kawata et al., 2001; Paragh et al., 2005; Sutter et al., 2005; Taras et al., 2007) von Nutzen sein könnten. Andererseits stellt sich die Frage, welches Statin am effektivsten in der Behandlung ist. Obwohl sowohl hydrophile als auch lipophile Statine antiproliferative Effekte zeigen, ging man bisher davon aus,

dass lipophile Statine effektiver sind. Allerdings zeigt sich unter Therapie mit hydrophilen Statinen wie Pravastatin ein geringeres Risiko für das Auftreten von Kolonkarzinom (Poynter et al., 2005), sowie vermindertes Tumorwachstum und längeres Überleben bei HCC (Kawata et al., 2001).

Der Einsatz von Statinen in der Tumorthherapie darf wegen der potenziell auftretenden Nebenwirkungen nicht unkritisch gesehen werden. Bei Tumorpatienten, die begleitend mit Cyclosporin oder Makrolidantibiotika wie Erythromycin behandelt werden, können statininduzierte Nebenwirkungen sogar häufiger auftreten, da diese Medikamente den Abbau der Statine über das hepatische P-450 System beeinflussen (Bellosta et al., 2004).

Es gibt vielversprechende Ansätze, Statine zukünftig vermehrt in der Tumorthherapie einzusetzen. Es bedarf nun randomisierter, klinischer Studien zur Bekräftigung und Bestätigung der bisherigen Ergebnisse.

8 Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha- Fetoprotein
CT	Computertomographie
DCP	Des-Gamma-Carboxyprothrombin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EGF	Epithelial Growth Factor
ERK	Extracellular Regulated Kinase
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HMG- CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl Coenzym A
LK	Lymphknoten
LR	Leberresektion
LTX	Lebertransplantation
MAP2K1	Mitogen- Activated- Protein- Kinase 1
MMP	Matrix- Metalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomographie
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PES	Postembolisationssyndrom
RFA	Radiofrequenzablation
RNA	Ribonucleic Acid
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

9 Literaturverzeichnis

Adachi E, Shin-ichiro M, Eiji T et al. (2002): Clinicopathologic risk factors for recurrence after a curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 131: S148-152

Agarwal B, Bhendwal S, Halmos B et al. (1999): Lovastatin augments apoptosis induced by chemotherapeutic agents in colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 5: 2223- 2229

Aguilar F, Hussain SP, Cerutti P (1993): Aflatoxin B1 induces the transversion of G → T in codon 249 of the p53 suppressor gene in human hepatocytes. *Proc Natl. Acad Sci USA* 90: 8586- 8590

Allal C, Favre G, Couderc B, Salicio S et al. (2000): RhoA prenylation is required for promotion and cell growth and transformation, cytoskeleton organization, but not for induction of SRE transcription. *J Biol Chem* 275: 31001- 31008

Andrisani OM, Barnabas S (1999): The transcriptional function of the hepatitis B Virus X protein and its role in hepatocarcinogenesis. *Int J Oncol* 15: 373-379

Aoyagi Y, Oguro M, Yanagi M et al. (1996): Clinical significance of simultaneous determinations of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in monitoring recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 77: 1781- 1786

Arima N, Kao CY, Licht T et al. (2001): Modulation of cell growth by the hepatitis C virus nonstructural protein NS5A. *J Biol Chem* 276: 12675–12684

Arii S et al. (2001): Characteristics of recurrent hepatocellular carcinoma in Japan and our surgical experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8: 397- 403

Balsano C, Avantaggiati ML, Natoli G et al. (1991): Full-length and truncated versions of the hepatitis B virus (HBV) X protein (pX) transactivate the cmyc protooncogene at the transcriptional level. *Biochem Biophys Res Commun* 176: 985– 992

Banker DE, Mayer SJ, Li HY, Willman CL et al (2004): Cholesterol synthesis and import contribute to protective cholesterol increments in acute myeloid leukemia cells. *Blood* 104:1816–1824

- Belghiti J et al. (1991):** Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 214: 114- 117
- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A (2004):** Safety of Statins: Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Circulation* 109: (Suppl III) 50-57
- Bismuth H, Fecteau A (1998):** Kombinationstherapie in der Onkologie- das hepatocelluläre Karzinom. *Chirurg* 69: 360-369
- Blais L, Desgagne, A, LeLorier J (2000):** 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med.* 160: 2363–2368
- Bloomston M, Binitie O, Fraji E, Murr M et al. (2002):** Transcatheter arterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy. *Am Surg* 68: 827- 831
- Bosch FX, Ribes J, Diaz M et al. (2004):** Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 127: 5- 16
- Boudreau DM, Gardner JS, Malone KE et al. (2004):** The association between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitor use and breast carcinoma risk among postmenopausal women: a case-control-study. *Cancer* 100: 2308- 2316
- Bruix J, Llovet JM, Castells A et al. (1998):** Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized controlled trial in a single institution. *Hepatology* 27: 1578- 1583
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. (2001):** Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona- 2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatology* 35: 421- 430
- Bruix J, Sherman M (2005):** Practice Guidelines Committee, American association for the Study of Liver Diseases: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42: 1208-1236
- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C et al. (2003):** MRI Angiography is superior to helical CT for detection of HCC PRIOR TI Liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 38: 1034-1042

- Cafforio P, Dammacco F, Gernone A et al. (2005):** Statins activate the mitochondrial pathway of apoptosis in human lymphoblasts and myeloma cells. *Carcinogenesis* 26: 883- 891
- Camma C, Schepis F, Orlando A et al. (2002):** Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology* 224: 47- 54
- Cauley JA, Zmuda JM, Lui LY et al. (2003):** Lipid lowering drug use and breast cancer in older women : a prospective study. *J Womens Health* 12: 749- 756
- Chan AO, Yuen MF, Hui CK et al. (2003):** A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 94: 1747– 1752
- Chen CJ, Yu MW, Liaw YF (1997):** Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *Journal Gastroenterol Hepatol* 12: S294- 308
- Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT et al. (2008):** Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3cm: a randomized controlled trial. *JAMA* 299 (14): 1669- 1677
- Cheng HY, Shou Y, Wang X et al. (2004):** Adjustment of lipiodol dose according to tumor blood supply during transcatheter arterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma by multidetector helical CT. *World J Gastroenterol* 10: 2753– 2755
- Chen MS, Li QJ, Zheng J et al. (2006):** A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 243: 321- 328
- Chow PK, Tai BC, Tan CK, et al. (2002):** High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 36: 1221– 1226
- CLIP Investigators (The cancer of the Liver Italian Program) (2000):** Prospective validation of the CLIP Score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31: 840- 845
- Cohen DE, Anania FA, Chalasani N (2006):** An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 97: S77- S81

- Coleman WB (2003):** Mechanism of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med* 3: 573- 588
- Colli A, Franquelli M, Casazza G et al. (2006):** Accuracy of ultrasonography, spiral ct, magnetic resonance and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterology* 101: 513- 523
- Collier J, Sherman M (1998):** Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 27: 273- 278
- Collisson EA, Kleer C, Wu M et al. (2003):** Atorvastatin prevents RhoC isoprenylation, invasion and metastasis in human melanoma cells. *Mol Cancer Ther* 2: 941- 948
- Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR et al. (2002):** Statin use and the risk of breast and prostate cancer. *Epidemiology* 13: 262- 267
- Crisby M, Nordin-Frederiksson G, Shah PK, Yano J et al. (2001):** Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 103: 926- 933
- Curley SA, Izzo F, Gallipoli A et al. (1995):** Identification and screening of 416 patients with chronic hepatitis at high risk to develop hepatocellular cancer. *Ann Surg* 222: 375– 380
- Demierre MF, Higgins P, Gruber S et al. (2005):** Statins and cancer prevention. *Nature* 5: 930- 942
- Denoyelle C, Vasse M, Korner M et al. (2001):** Cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, inhibits the signalling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines: an in vitro study. *Carcinogenesis* 22: 1139- 1148
- Di Bisceglie A (1997):** Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 26 [Suppl 1]: 34S-38S
- Dimitroulakos J, Thai S, Wasfy GH et al. (2000):** Lovastatin induces a pronounced differentiation response in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 40: 167- 178

- Dimitroukalos J, Ye LY, Benzaquen M et al. (2001):** Differential sensitivity of various pediatric cancers and squamous cell carcinomas to lovastatin- induces apoptosis: therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 7: 158- 167
- Dmoszyńska A, Podhorecka M, Roliński J, Soroka-Wojtaszko M (2004):** Influence of lovastatin on BCL-2 and BAX expression by plasma cells and T lymphocytes in short-term cultures of multiple myeloma bone marrow mononuclear cells. *Pol J Pharmacol* 4:485-489
- Dulak J, Józkwicz A (2005):** Anti-Angiogenic and Anti-Inflammatory Effects of Statins: Relevance to Anti-Cancer Therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 5(8): 579– 594
- Egeblad M, Werb Z (2002):** New functions for the metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2: 161- 174
- Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, et al. (2003):** Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 125: 1733- 1741
- El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA (2003):** The continuing increase of incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 139: 817-823
- El-Serag HB, Hampel H, Javadi F (2006):** The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterology Hepatology* 4: 369- 380
- Elzouki AN, Eriksson S (1996):** Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ): Is chronic virus hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? *Eur J Gastroenterology Hepatology* 8: 989-994
- Farazi PA, DePinho RA (2006):** Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 6: 674- 687
- Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R et al. (2003):** Portal vein embolization before right hemihepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 237: 208- 217
- Farina HG, Bublik DR, Alonso DF et al. (2002):** Lovastatin alters cytoskeleton organization and inhibits experimental metastasis of mammary carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 19: 551- 559

- Fattovich G, Giustina G, Schalm S (1995):** Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B. *Hepatology* 21: 77- 82
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2001):** Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and prevalence worldwide. *Version 1.0. Lyon, France: IARC Press*
- Forman D, Bennett B, Stafford J, Doll R (1985):** Exposure to vinyl chloride and angiosarcoma of the liver: a report of the register of cases. *Br J Ind Medicine* 42: 750- 753
- Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M et al. (2001):** Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 33: 647- 651
- Friis S et al. (2005):** Cancer risk among statin users: a population-based cohort study. *Int J Cancer* 114: 643–647
- Ghosh AK, Majumder M, Steele R et al. (2000):** Hepatitis C virus NS5A protein protects against TNF-alpha mediated apoptotic cell death. *Virus Res* 67: 173– 178
- Girgert R, Vogt Y, Becke D et al. (1999):** Growth inhibition of neuroblastoma cells by lovastatin and L- asorbic acid is based on different mechanisms. *Cancer Lett* 137: 167- 172
- Girnita L, Wang M, Xie Y et al. (2000):** Inhibition of N-linked glycosylation down-regulates insulin-like growth factor-1 receptor at the cell surface and kills Ewing's sarcoma cells: therapeutic implications. *Anticancer Drug Des* 15: 67– 72
- Glynn SA, O'Sullivan D, Eustace AJ, Clynes M, O'Donovan N (2008):** The 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors, simvastatin, lovastatin and mevastatin inhibit proliferation and invasion of melanoma cells *BMC Cancer* 8: 9
- Gniadecki R (2004):** Depletion of membrane cholesterol causes ligand-independent activation of Fas and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 320: 165– 169
- Goldstein JL, Brown MS (1990):** Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343: 425- 430

- Graaf MR, Richel DJ, van Noorden CJF, Guchelaar HJ (2004):** Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treatment Rev* 30: 609- 641
- Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ et al. (2004):** The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol.* 22: 2388–2394
- Grundy S (2005):** The Issue of Statin Safety: Where do we stand? *Circulation* 111: 3016- 3019
- Helmberger T, Dogan S, Straub G, Schrader A, Jüngst C et al. (2007):** Liver resection or Combined Chemoembolisation and Radiofrequency Ablation improve Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Digestion* 75: 104-112
- Hentosh, P., Yuh, S. H., Elson, C. E. et al. (2001):** Sterol-independent regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in tumor cells. *Mol. Carcinogen* 32: 154–166
- Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Soria E et al. (2000):** Involvement of rho GTPases in the transcriptional inhibition of preproendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. *Circ Res* 87: 616– 622
- Hindler K, Cleeland CS, Rivera E, Collard CD (2006):** The role of statins in cancer therapy. *The Oncologist* 11: 306- 315
- Hoque A, Chen H, Xu XC (2008):** Statin induces apoptosis and cell growth arrest in prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1: 88- 94
- Horiguchi A, Sumitomo M, Asakuma J et al. (2004):** 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme a reductase inhibitor, fluvastatin, as a novel agent for prophylaxis of renal cancer metastasis. *Clin Cancer Res* 10: 8648– 8655
- Ikeda U, Shimpo M, Ohki R, et al. (2000):** Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension* 36: 325–329
- Jiang Z, Zheng X, Lytle RA et al. (2004):** Lovastatin induced up-regulation of the BH3-only protein, Bim and cell death in glioblastoma cells. *J Neurochem* 89: 168- 178
- Jakobisiak M, Golab J (2003):** Potential antitumor effects of statins. *Int J Oncology* 23: 1055- 1069

- Johnson PJ (2002):** Hepatocellular carcinoma: is current therapy really altering outcome? *Gut* 51: 459-462
- Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF (1997):** Hepatocellular carcinoma in primary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 26: 1138- 1142
- Kaneko R, Tsuji N et al. (2007):** Survivin down-regulation plays a crucial role in 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor-induced apoptosis in cancer. *J Biol Chem* 282(27): 19273- 19281
- Kassahun WT, Fangmann J, Harms J et al. (2006):** Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: a review. *Exp Clin Transplant* 4: 549- 558
- Kath R, Höffken K (1998):** Mechanismen der Metastasierung und deren Beeinflussung. *Onkologe* 4: 560- 565
- Katz MS, Minsky BD, Saltz LB et al. (2005):** Association of statin use with a pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1363-1370
- Kawata S, Kakimoto H, Ishiguro H et al. (1992):** Effect of pravastatin, a potent 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, on survival of AH130 hepatoma-bearing rats. *Jpn J Cancer Res* 83(11): 1120-1123
- Kawata S, Nagase T, Yamasaki E, Ishiguro H et al. (1994):** Modulation of the mevalonate pathway and cell growth by pravastatin and d-limonene in a human hepatoma cell line (Hep G2). *Br J Cancer* 69: 1015-1020
- Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, Inui Y, Ito N et al. (2001):** Effect of pravastatin on survival in patients with hepatocellular advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer* 84: 886- 891
- Kaye JA, Meier CR, Walker AM et al. (2002):** Statin use, hyperlipidaemia and the risk of breast cancer. *Br J Cancer* 86: 1436- 1439
- Khurana V, Kochhar R, Bejjanki H et al. (2005):** Statins reduce the incidence of lung cancer: a study of half a million US veterans. *J Clin Oncol* 23: 1006
- Kochhar R, Khurana V, Bejjanki H et al. (2005):** Statins reduce breast cancer risk: a case-control-study in US female veterans. *J Clin Oncology* 23: 514

- Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tilmann HL et al. (2000):** Hepatocellular Carcinoma in Germany: A retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver* 20: 312- 318
- Kubota T, Fujisaki K, Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R (2004):** Apoptotic injury in cultured human hepatocytes induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochem Pharmacol* 67: 2175–2186
- Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. (2004):** Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 40: 1396 – 1405
- Kumada T, Nakano S, Takeda I et al. (1999):** Clinical utility of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: special reference to imaging diagnosis. *J Hepatology* 30: 125-130
- Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I et al. (2000):** The HMG- CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 6: 1004- 1010
- Kusama T, Mukai M, Iwasaki T et al. (2001):** Inhibition of epidermal growth factor-induced RhoA translocation and invasion of human pancreatic cancer cells by 3- hydroxyl- 3- methylglutaryl- coenzyme A reductase inhibitors. *Cancer Res* 61: 4885- 489
- Kusama T, Mukai M, Iwasaki T et al. (2002):** 3- hydroxyl- 3- methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors reduce human pancreatic cell invasion and metastasis. *Gastroenterology* 122: 308- 317
- Kusama T, Mukai M, Tatsuta M et al. (2006):** Inhibition of transendothelial migration and invasion of human breast cancer cells by preventing geranylgeranylation of Rho. *Int J Oncol* 29: 217- 223
- Lamerz R, Runge M, Stieber P, Meissner E (1999):** Use of serum PIVKA-II (DCP) determination for differentiation between benign and malignant liver disease. *Anticancer Res* 19: 2489- 2493
- Larsson O. (1993):** Cell cycle-specific growth inhibition of human breast cancer cells induced by metabolic inhibitors. *Glycobiology* 3: 475–479
- Law M, Rudnicka AR (2006):** Statin safety: A systematic review. *Am J Cardiol* 97: S52-S60

- Lee SG, Rho HM (2000):** Transcriptional repression of the human p53 gene by hepatitis B viral X protein. *Oncogene* 19: 468- 471
- Lencioni R, Cioni D, Donati F et al (2001):** Combination of interventional therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 48(37):8– 14
- Lencioni R, Crocetti L (2005):** A critical appraisal of the literature on local ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Clin Liv Dis* 9: 301- 314
- Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. (2003):** Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 228: 235– 240
- Lersch C, Schmelz R, Erdmann J et al. (2004):** Treatment of HCC with Pravastatin, Octreotide or Gemcitabine- a critical evaluation. *Hepatogastroenterology* 51: 1099- 1103
- Leung T, Tang A, Zee B, Lau W et al. (2002):** Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: A study based on 926 patients. *Cancer* 94: 1760- 1769
- Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW et al. (2006):** DC Bead: In Vitro characterization of a Drug.delivery device for Transarterial Chemoembolization. *JVIR* 17: 335- 342
- Li D, Mallory T, Satomura S (2001):** AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clinica Chimica Acta* 313: 15- 19
- Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. (2005):** Randomizedcontrolled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 54: 1151– 1156
- Liu YM, Qin H, Wang CB, Fang XH, Ma QY (2006):** Comparison of therapeutic effectiveness of combined interventional therapy for 1126 cases of primary liver cancer. *World J Gastroenterol* 12(31): 5060- 5063
- Llovet JM, Bru C, Bruix J (1999):** Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC classification. *Semin Liv Dis* 19: 329- 338

- Llovet JM, Real MI, Montana X et al. (2002):** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized control trial. *Lancet* 359: 1734- 1739
- Llovet JM et al. for the SHARP Investigators Study (2007):** Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma: Results of a Phase III randomized Placebo-controlled trial (SHARP trial). *J of Clinical Oncology*, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol. 25, No18S, Abstract Number LBA1, 2007
- Lo CM, Fan ST, Liu CT et al. (2004):** Lessons learned from one hundred right lobe living donor liver transplants. *Ann Surg* 240: 151- 158
- Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM (2006):** Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma- an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 1535- 1547
- Luan Z, Chase AJ, Newby AC (2003):** Statins inhibit secretion of metalloproteinase -1, -2, -3 and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 769- 775
- Lubienski A, Simon M, Lubienski K et al. (2007):** Update Chemoperfusion und -embolisation. *Radiologe* 47:1097– 1108
- Malago M, Testa G, Frilling A et al. (2003):** Right living donor liver transplantation: an option for adult patients: single institution experience with 74 patients. *Ann Surg* 238: 853- 863
- Marcelli M, Cunningham GR, Haidacher SJ et al.(1998):** Caspase -7 is activated during lovastatin- induced apoptosis in the prostate cell line. *LNCaP Cancer Res* 58: 76- 83
- Marcos A, Ham JM, Fisher RA, Olzinski AT, Posner MP (2000):** Single center analysis of the first 40 adult-to-adult living donor liver transplants using the right lobe. *Liver Transplantation* 6: 296- 301
- Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al. (2007):** Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30: 6–25
- Marrero JA et al. (2005):** Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42: 218–224

- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL et al. (2005):** Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 41: 707 – 716
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. (1996):** Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693- 699
- Miller CM, Gondolesi GE, Florman S et al. (2001):** One hundred nine living donor living transplants in adults and children: a single-center experience. *Ann Surg* 234: 301- 312
- Molloy KJ, Thompson, MM, Schwalbe EC et al. (2004):** Comparison of levels of matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinases, interleukins and tissue necrosis factor in carotid endarterectomy specimens from patients on versus not on statins preoperatively. *Am J Cardiol* 94: 144- 146
- Moriya K, Fujie H, Shintani Y et al. (1998):** The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 4: 1065– 1067
- Nair S, Mason A, Eason J, et al. (2002):** Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 36: 150-155
- Nakai D, Nakagomi R, Furuta Y, Tokui T, Abe T, Ikeda T, et al.(2001):** Human liver-specific organic anion transporter, LST-1, mediates uptake of pravastatin by human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 297: 861–867
- Nakamura S, Nouso K, Sakaguchi K et al. (2006):** Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy-prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma varies according to tumor size. *Am J Gastroenterology* 101: 2038-2043
- Natoli G, Avantaggiati ML, Chirillo P et al. (1994):** Induction of the DNA-binding activity of c-jun/c-fos heterodimers by the hepatitis B virus transactivator pX. *Mol Cell Biol* 14: 989– 998
- Narisawa T, Morotomi M, Fukaura Y, Hasebe M et al. (1996):** Chemoprevention by pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, of N-methyl-N-nitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Jpn J Cancer Res* 87: 798–804

- Narisawa T, Fukaura Y, Tanida N, Hasebe M, Ito M, Aizawa R. (1996):** Chemo-preventive efficacy of low dose of pravastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on 1,2-dimethylhydrazineinduced colon carcinogenesis in ICR mice. *Tohoku J Exp Med* 180: 131–138
- Newman A, Clutterbuck RD, Powles RL et al. (1994):** Selective inhibition of primary acute myeloid leukaemia cell growth by lovastatin. *Leukemia* 8: 274- 280
- Nowak AK, Chow PK, Findlay M (2004):** Systematic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 40: 1474- 1484
- Nübel T, Dippold W et al. (2004):** Lovastatin inhibits Rho-regulated expression of E-selectin by TNFalpha and attenuates tumor cell adhesion. *FASEB J* 1:140-142
- Ogata S, Belghiti J, Farges O et al. (2006):** Sequential arterial and portal vein embolizations before right hemihepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 93: 1091- 1098
- Ogunwobi O, Beales I (2008):** Statins inhibit proliferation and induce apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells. *Am J Gastroenterology* 103: 825-837
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. (1985):** Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 56: 918– 928
- Omer RE, Bakker MI, van't P, et al. (1998):** Aflatoxin and liver cancer in Sudan. *Nutrition and cancer* 32: 174- 180
- Onishi H, Murakami T, Kim T et al. (2006):** Hepatic metastases: detection with multi-detector row CT, SPIO-enhanced MR imaging, and both techniques combined. *Radiology* 239: 131–138
- Oosterlee A, Rahmel A, van Zwet W (2007):** Eurotransplantat International Foundation: Annual Report 2006. http://www.eurotransplant.nl/files/annual_report/AR2006_def.pdf
- Paragh G, Foris G, Paragh G Jr et al. (2005):** Different anticancer effects of fluvastatin on primary hepatocellular tumors and metastases in rats. *Cancer Lett* 222: 17- 22

- Parkin DM et al. (2001):** Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 94: 153–156
- Patel NH, Hahn D, Rapp S et al. (2000):** Hepatic artery embolization: factors predisposing to postembolization pain and nausea. *J Vasc Interv Radiology* 11:453-460
- Pelletier G, Ducreux M, Gay F et al. (1998):** Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multi center randomized trial. Groupe CHC. *J Hepatology* 29: 129-134
- Perrone F, Gallo C, Daniele B, et al. (2002):** Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial. *Curr Pharm* 8(11): 1013– 1019
- Pfeffer M, Keech A, Sacks F, Cobbe S et al. (2002):** Safety and tolerability of Pravastatin in Long-Term Clinical Trials. Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 105: 2341- 2346
- Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE (1989):** Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 11: 220– 224
- Poon RT, Fan ST, Ng I et al. (2000):** Different Risk Factors and Prognosis for Early and Late Intrahepatic Recurrence after Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 89: 500- 507
- Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD (2005):** Steatosis: Co-factor in other liver diseases. *Hepatology* 42: 5- 13
- Poynter JN; Gruber SB, Higgins PD et al. (2005):** Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 352: 2184- 2192
- Pratschke J, Neuhaus P, Tullius SG (2005):** What can be learned from brain-death models? *Transplant International* 18: 15- 21
- Rao S, Lowe M, Herliczek TW et al. (1998):** Lovastatin mediated G1 arrest in normal and tumor breast cells is through inhibition of CDK2 activity and redistribution of p21 and p27, independent of p53. *Oncogene* 17: 2393- 2402
- Ray RB, Steele R, Meyer K, Ray R (1997):** Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem* 272: 10983– 10986

- Reimer P, Jahnke N, Fiebich M, Schima W, Deckers F, Marx C, Holzknacht N, Saini S (2000)** Hepatic lesion detection and characterization: value of non-enhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. *Radiology* 217:152–158
- Riegler JL(1996):** Preneoplastic conditions of the liver. *Semin Gastrointest Dis* 7: 74– 87
- Roberts LR, Gores GJ (2005):** Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liv Dis* 25: 212- 225
- Romano M, Diomede L, Sironi M, et al. (2000):** Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 80:1095– 1100
- Rubins JB, Greatens T, Kratzke RA et al. (1998):** Lovastatin induces apoptosis in malignant mesothelioma cells. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1616- 1622
- Ryder SD, Rizzi PM, Metivier E et al. (1996):** Chemoembolisation with lipiodol and doxorubicin: applicability in British patients with hepatocellular carcinoma. *Gut* 38: 125- 128
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA et al. (1996):** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 335: 1001- 1009
- Saito A, Saito N, Mol W, Furukawa H, Tsutsumida A et al. (2008):** Simvastatin inhibits growth via apoptosis and the induction of cell cycle arrest in human melanoma cells. *Melanoma Res* 18: 85- 94
- Sakamoto I, Nobuya A, Nagaoki K et al. (1998):** Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. *Radiographics* 18: 605- 619
- Sakon M et al. (2000):** Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma: analysis by disease-free survival curves. *Arch Surg* 135: 1456- 1459
- Sarrabayrouse G, Synaeve C, Leveque K, Favre G, Tilkin-Mariamé AF (2007):** Statins stimulate in vitro membrane FasL expression and lymphocyte apoptosis through RhoA/ROCK pathway in murine melanoma cells. *Neoplasia* 9: 1078- 1090

- Schima W, Hammerstingl R, Catalano C et al. (2006):** Quadruple-phase MDCT of the liver in patients with suspected hepatocellular carcinoma: effect of contrast material flow rate. *Am J Roentgenol* 186: 1571- 1579
- Schimmer AD (2004):** Inhibitor of apoptosis proteins: translating basic knowledge into clinical practice. *Cancer Res* 64: 7183- 7190
- Schmidt A.** Non-Lipid Lowering effects of Statins 2005 (*in press*)
- Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M et al. (2001):** Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut* 48: 103- 109
- Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T (2001)** Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 13: 397–401
- Shannon J, Tewoderos S, Garzotto M et al. (2005):** Statins and prostate cancer: a case-control-study. *Am J Epidemiology* 162: 318- 325
- Sherman M et al. (2005):** Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 25: 143- 154
- Shin S, Sung BJ, Cho YS, Kim HJ, Ha NC, Hwang JI, Chung CW, Jung YK, Oh BH (2001):** An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and -7. *Biochemistry*. 40(4): 1117- 1123
- Shellman YG, Ribble D, Miller L et al. (2005):** Lovastatin- induced apoptosis in human melanoma cell lines. *Melanoma Res* 15: 83- 89
- Shiina S, Tagawa K, Unuma T et al. (1990):** Percutaneous ethanol injection therapy of hepatocellular carcinoma: Analysis of 77 patients. *Am J Roentgenol* 155: 1221- 1226
- Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. (2005):** A randomized controlled trial of radio-frequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129: 122– 130
- Singal R, Khurana V, Caldito G et al. (2005):** Statins and prostate cancer risk. *J Clin Oncology* 23: 1004
- Sinzinger H, Wolfram R, Peskar B (2002):** Muscular side effects of statins. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 40: 163- 171

- Sleijfer S, van der Gaast A, Planting AS et al. (2005):** The potential of statins as part of anti-cancer treatment. *European J of Cancer* 41: 516- 522
- Sobin LH, Wittekind Ch (eds) (2002):** UICC: TNM classification of malignant tumours. 6th edn. Wiley- Liss, New York
- Solomon B, Soulen MC, Baum RA et al. (1999):** Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin-c, ethiodol, and polyvinyl alcohol: prospective evaluation of response and survival in a U.S. population. *JVIR* 10: 793- 798
- Song SY, Chung YW, Han JK et al. (2001):** Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: incidence, predisposing factors, and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 12: 313–320
- Sumi S, Beauchamp RD, Townsend CM Jr., et al. (1992):** Inhibition of pancreatic adenocarcinoma cell growth by lovastatin. *Gastroenterology* 103: 982– 989
- Sutter A, Maaser K, Höpfner M, Huether A et al. (2005):** Cell cycle arrest and apoptosis induction in hepatocellular carcinoma cells by HMG-CoA reductase inhibitors. Synergistic antiproliferative action with ligands of the peripheral benzodiazepine receptor. *J Hepatology* 43: 808- 816
- Takayasu K, Arai S, Ikai I et al. (2006):** Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131: 461- 469
- Taketa K (1990):** α - Fetoprotein: reevaluation in hepatology. *Hepatology* 12: 1420-1432
- Talwalkar JA (2004):** Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127: 126-132
- Tatsuta M, Iishi H, Baba M et al. (1998):** Suppression by pravastatin, an inhibitor of p21ras isoprenylation, of hepatocarcinogenesis induced by N-nitrosomorpholine in Sprague-Dawley rats. *Br J Cancer* 77: 581- 587
- Taras D, Blanc JF, Rullier A et al. (2007):** Pravastatin reduces lung metastasis of rat hepatocellular carcinoma via a coordinated decrease of MMP expression and activity. *J Hepatology* 46: 69- 76

- Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H et al. (2005):** Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 54: 419- 425
- Theise ND, Park YN, Kojiro M (2002):** Dysplastic nodules and hepatocarcinogenesis. *Clin Liver Dis* 6: 497- 512
- Thomas MB, Abbruzzese JL (2005):** Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 8093- 8108
- Urbich C, Dernbach E, Zeiher AM, Dimmeler S (2002):** Double-Edged Role of Statins in Angiogenesis Signaling. *Circulation Res*: 90: 737- 744
- Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A et al. (2006):** Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol (2006) 16:* 661– 669
- Vincent L, Soria C, Mirshahi IF et al. (2002):** Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenetic factors in vitro and angiogenesis in vivo models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 623- 629
- Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W (2001):** Bildgebende Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms. *Radiologe* 41:895–905
- Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H et al. (2000):** Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center. *Radiology* 214: 349– 357
- Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Nabil M, Rao P, Eichler E, Abdelkader A (2007):** Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 179: 1– 14
- Walter J, Burdelski M, Bröring DC (2008):** Chancen und Risiken der Leber- Lebendspende- Transplantation. *Deutsches Ärzteblatt* 6: 101- 107
- Wang IK, Lin-Shiau, Lin JK (2000):** Induction of apoptosis by lovastatin through activation of caspase -3 and DNase II in leukaemia HL- 60 cells. *Pharmacol Toxicol* 86: 83- 91

- Wang J, Xu Z, Zhang M (2007):** Downregulation of survivin expression and elevation of caspase-3 activity involved in pitavastatin-induced HepG 2 cell apoptosis. *Oncol Rep* 18(2): 383- 387
- Weinstein-Oppenheimer CR, Henriquez-Roldan CF, Davis JM et al. (2001):** Role of the Raf signal transduction cascade in the in vitro resistance to the anti-cancer drug doxorubicine. *Clin Cancer Res* 7: 2898- 2907
- Weis M, Heeschen C, Glassford AJ et al. (2002):** Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* 105: 739- 745
- Wejde J, Hjertman M, Carlberg M et al. (1998):** Dolichol- like lipids with stimulatory effect on DNA synthesis: substrates for protein dolichylation? *J Cell Biochem* 71: 502- 514
- Wierzbicki A, Poston R, Ferro A (2003):** The lipid and non- lipid effects of statins. *Pharmacol Ther* 99: 95– 112,
- Wong WW, Tan MM, Xia Z et al. (2001):** Cerivastatin triggers tumor-specific apoptosis with higher efficacy than lovastatin. *Clin Cancer Res* 7: 2067- 2075
- Wong WWL, Dimitroulakos J, Minden MD et al. (2002):** HMB-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 16: 508–519
- Wu J, Wong WW, Khosravi F, Minden MD, Penn LZ (2004):** Blocking the Raf–MEK–ERK pathway sensitizes acute myelogenous leukemia cells to lovastatin-induced apoptosis. *Cancer Res.* 64: 6461–6468, 2004
- Yamashiki N, Seki T, Wakabayashi M et al. (1999):** Usefulness of lens culinaris agglutinin a-reactive fraction of α - fetoprotein as a marker of distant metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 6: 1229- 1232
- Yoshioka K, Nakamori S, Itoh K (1999):** Overexpression of small GTP- binding protein RhoA promotes invasion of tumor cells. *Cancer Res* 59: 2004- 2010
- Young AL, Malik HZ, Abu-Hilal M et al. (2007):** Large hepatocellular carcinoma: time to stop preoperative biopsy. *J Am Coll Surgery* 205: 453- 462
- Zangos S, Gille T, Eichler K et al. (2001):** Transarterielle Chemoembolisation bei hepatozellulären Karzinomen: Technik, Indikationsstellung, Ergebnisse. *Radio- loge* 41: 906- 914

Ziegler A, Lange S, Bender R (2004): Überlebenszeitanalyse: Die Cox- Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 129: T1-3

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dieter Jüngst für die intensive und engagierte Betreuung meiner Arbeit. Seine Begeisterungsfähigkeit und liebenswürdige, zugewandte Unterstützung motivierte mich außerordentlich während der gesamten Zusammenarbeit. Durch seine plötzliche, schwere Erkrankung und seinen frühzeitigen Tod konnten wir die Arbeit leider nicht gemeinsam abschließen.

Für seine sofortige, unkomplizierte und wohlwollende Bereitschaft zur Übernahme der Betreuung meiner Arbeit bin ich Professor Burkhard Göke zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Frau Gundula Straub möchte ich ganz herzlich für die stete und äußerst kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung und der Formatierung meiner Arbeit danken, die sie mir während der gesamten Zeit leistete. Sie hatte bei allen statistischen und anderweitigen Fragen immer ein offenes Ohr und war und ist mir stets eine große Stütze.

Besonders danken möchte ich ebenso Frau Dr. Selin Dogan, die als „Vorreiterin“ meiner Arbeit bereits viele Daten erarbeitet hatte und mir somit einen erleichterten Einstieg ermöglichte.

Für die freundliche und angenehme Arbeitsatmosphäre auf der Station F21 möchte ich Viera Stefanek und Birgit Eberlein danken, die mich herzlich aufgenommen haben und mir bei allen Fragen eine große Hilfe waren.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie für die ununterbrochene, aufbauende Unterstützung, die sie mir bei all meinen Projekten und Plänen entgegenbringt und die ich über alle Maßen zu schätzen weiß.